



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia



ARTHUR MARQUES ZECCHIN OLIVEIRA

**Efeitos do exercício físico sobre os limiares de dor em mulheres com
dor pélvica crônica**

**“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na
Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca
Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)”**

Ribeirão Preto

2018

ARTHUR MARQUES ZECCHIN OLIVEIRA

**Efeitos do exercício físico de sobre os limiares de dor em
mulheres com dor pélvica crônica**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Área de concentração: Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Omero Benedicto Poli Neto

Ribeirão Preto

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Zecchin-Oliveira, Arthur Marques

Efeitos do exercício físico sobre os limiares de dor em mulheres com dor pélvica crônica.
106 f

Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Mestre em Ciências da Saúde. 2018.

Orientador: Poli-Neto, Omero Benedicto.

Palavras Chave: 1. Dor pélvica crônica. 2. Exercício físico. 3. Limiar de dor.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: ZECCHIN-OLIVEIRA, Arthur Marques

Título: Efeitos do exercício físico sobre os limiares de dor em mulheres com dor pélvica crônica.

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde

Área de concentração: Tocoginecologia

Aprovado em: 14/09/2016

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente, pois a fé nele me motiva a batalhar todos os dias para buscar mais conhecimento e ser uma pessoa melhor.

À minha mãe, que desde cedo me incentivou ao caminho do sucesso pelos estudos. Sem seus ensinamentos, que até hoje são muitos, eu nada seria.

Ao padre João Baptista Zecchin, tio com o qual tive grande convívio, e foi uma pessoa que muito me ensinou, com sua cultura, serenidade e transmissão de conhecimento.

Ao meu orientador e amigo Omero, pela paciência, grande ajuda de sempre e por acreditar em mim. Eu penso que não poderia ter sido melhor orientado, e sinto que tive um aprendizado ímpar e muito rico.

Aos amigos da USP com os quais convivi e muito aprendi.

A Escola de Educação física e Esporte de Ribeirão Preto (EEFERP-USP), pelo auxílio na fase de coleta. Uma reconhecida escola com docentes e pesquisadores de grande qualidade.

"Eu tentei 99 vezes e falhei, mas na centésima tentativa eu consegui. Nunca desista de seus objetivos mesmo que eles pareçam impossíveis, a próxima tentativa pode ser a vitoriosa"

Albert Einstein

RESUMO

ZECCHIN-OLIVEIRA, Arthur Marques. Efeitos do exercício físico sobre os limiares de dor em mulheres com dor pélvica crônica. 2017. 106f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2017.

Dor pélvica crônica é comumente descrita como uma dor contínua ou intermitente na pelve anatômica ou parede abdominal anterior, em nível ou inferior ao umbigo que dura pelo menos seis meses, e é suficiente severa para causar incapacidade funcional ou para levar a procura de cuidados. A etiologia não é clara, e resulta numa complexa interação entre os sistemas gastrointestinal, urinário, ginecológico, músculo-esquelético, neurológico e endócrino, influenciado ainda por fatores psicológicos e socioculturais.

O exercício físico tem sido descrito como um ótimo meio para tratar doenças crônicas músculo-esqueléticas, viscerais e neuronais. Existem vários indícios que o exercício físico, tanto aeróbio quanto anaeróbio promovem aumento do limiar de dor em pacientes com dor crônica.

O objetivo deste estudo foi inserir o exercício de resistência de força em 21 mulheres com dor pélvica crônica e 21 mulheres saudáveis (grupo controle), para saber se por meio do mesmo era possível aumentar o limiar de dor (diminuir a dor), e se existia alguma relação entre o limiar de dor e os parâmetros cardiovasculares.

O exercício selecionado foi a máquina “cadeira extensora”, sendo feito quatro séries de quinze repetições com pausa de um minuto entre cada série, com duração de dez minutos no total. Após a fase de adaptação, a intensidade do treinamento foi de 40% de 9 repetições máximas nas duas primeiras semanas e 60% de 9 repetições máximas nas duas últimas semanas, totalizando 4 semanas. Também foram avaliados os níveis de ansiedade e depressão (PHQ-4), cinesiofobia (Tampa), intensidade da dor (escala visual analógica), tipo de dor (DN4) e catastrofização da dor (escala de catastrofização da dor), além de frequência cardíaca e pressão arterial. Todos os instrumentos utilizados foram traduzidos e validados para aplicação no Brasil. O projeto, juntamente com o termo de

consentimento livre e esclarecido, foi aprovado no Conselho de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

Foi observada uma correlação inversa nos limiares de dor entre os grupos, demonstrando que mulheres com dor pélvica crônica diminuem os limiares periféricos de dor após o exercício selecionado ($p < 0,005$). A pressão arterial e frequência cardíaca se mostraram com basal aumentadas no grupo dor pélvica crônica, com possível interferência da pressão arterial sistólica. A frequência cardíaca não demonstrou retornar a linha basal após o término do treinamento.

O estudo demonstrou que mulheres com dor pélvica crônica possuem limiar de dor diminuído após o exercício, quando comparado a fase pré exercício e quando comparado a mulheres saudáveis. Os parâmetros cardiovasculares (frequência cardíaca e pressão arterial) se mostraram alterados em dor pélvica crônica ao comparar com mulheres saudáveis, levando a hipótese de que o sistema cardiovascular possui correlação com os limiares periféricos de dor.

Palavras-Chave: Dor pélvica crônica, exercício físico, limiar de dor.

ABSTRACT

ZECCHIN-OLIVEIRA, Arthur Marques. Effects of exercise therapy on pain threshold in women with chronic pelvic pain. 2017. 106p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2017.

Chronic pelvic pain is commonly described as continuous or intermittent pain in the anatomical pelvis (anterior abdominal wall at or below the umbilicus) that lasts for at least six months, and is severe enough to cause functional disability or to lead to the search for care. The etiology is unclear, resulting in a complex interaction between the gastrointestinal, urinary, gynecological, muscle-skeletal, neurological and endocrine systems, still influenced by psychological and sociocultural factors.

Physical exercise has been described as a great way to treat chronic musculoskeletal, visceral and neuronal diseases. There are several indications that physical exercise, both aerobic and anaerobic, promote an increase in the pain threshold in patients with chronic pain.

The purpose of this study was to insert the strength endurance exercise in 21 women with chronic pelvic pain and 21 healthy women (control group) to determine if it was possible to increase the pain threshold (decrease pain) and if it existed some relationship between the pain threshold and the cardiovascular parameters.

The exercise selected was the "extensor chair" machine, with four sets of fifteen repetitions with a one-minute pause between each series, lasting ten minutes in total. After the adaptation phase, training intensity was 40% of 9 maximum repetition in the first two weeks and 60% of 9 maximum repetition in the last two weeks, totaling 4 weeks. The levels of anxiety and depression (PHQ-4), kinesiophobia (Tampa), pain intensity (Visual analogic scale), type of pain (DN4) and catastrophic pain (PCS) and blood pressure. All the instruments used were translated and validated for application in Brazil. The project, together with the free and informed consent form, was approved at Conselho de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

An inverse correlation was observed in pain thresholds between the groups, demonstrating that women with chronic pelvic pain lower peripheral pain thresholds after the exercise selected ($p < 0.005$). Blood pressure and heart rate were shown to be increased basally in the chronic pelvic pain group, with possible interference from systolic blood pressure. The heart rate did not demonstrate a return to the baseline after the end of the training.

The study showed that chronic pelvic pain women have increased pain threshold after exercise when compared to the pre-exercise phase and when compared to healthy women. The cardiovascular parameters (heart rate and blood pressure) were altered in chronic pelvic pain women when compared to healthy women, leading to the hypothesis that the cardiovascular system has a correlation with the peripheral pain thresholds.

Key words: Chronic pelvic pain, physical exercise, pain threshold.

ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Fluxograma do recrutamento de mulheres com DPC.....41

Figura 2- Fluxograma do recrutamento de mulheres do grupo controle.....42

TABELAS

Tabela 1- Caracterização dos participantes incluídos no estudo.....	50
Tabela 2- Limiar de dor por pressão, frequência cardíaca e pressão arterial dos sujeitos entre diferentes tempos de avaliação, na primeira semana.....	52
Tabela 3- Limiar de dor por pressão, frequência cardíaca e pressão arterial dos sujeitos entre diferentes tempos de avaliação, na segunda semana.....	54
Tabela 4- Limiar de dor por pressão, frequência cardíaca e pressão arterial dos sujeitos entre diferentes tempos de avaliação, na terceira semana.....	56
Tabela 5- Limiar de dor por pressão, frequência cardíaca e pressão arterial dos sujeitos entre diferentes tempos de avaliação, na quarta semana.....	58

GRÁFICOS

Gráfico 1- Limiar de dor no grupo controle e DPC, nas quatro semanas.....	60
Gráfico 2- Média da pressão arterial na 1º semana.....	60
Gráfico 3-Média da pressão arterial na 2º semana.....	61
Gráfico 4-Média da pressão arterial na 3º semana.....	61
Gráfico 5-Média da pressão arterial na 4º semana.....	62
Gráfico 6-Frequência cardíaca na 1º semana.....	62
Gráfico 7-Frequência cardíaca na 2º semana.....	63
Gráfico 8-Frequência cardíaca na 3º semana.....	63
Gráfico 9-Frequência cardíaca na 4º semana.....	64
Gráfico 10-Comparação entre PAS, PAD, PAM e FC sobre o limiar de dor nas quatro semanas, no grupo saudável.....	65
Gráfico 11-Comparação entre PAS, PAD, PAM e FC sobre o limiar de dor nas quatro semanas, no grupo DPC.....	66

ABREVIATURAS

PHQ4	Questionário de saúde do paciente para depressão e ansiedade
FABQ	Questionário de crenças sobre medo e recuo
VAS	Escala analógica visual
DN4	Dor neuropática 4
PCS	Escala de catastrofização da dor
FC	Frequência cardíaca
PA	Pressão arterial
DPC	Dor pélvica crônica
CPM	Modulação condicionada da dor
DNIC	Controle difuso inibitório da dor
TENS	Estimulação elétrica de nervo transcutânea
HIIT-	Treinamento intervalado de alta intensidade
PAG	Substância periaqueductal cinzenta
RVM	Medula ventromedial rostral
5-HT	Serotonina
Il	Interleucina
R	Receptores
IRS	Substrato do receptor da insulina
PI3K-kinase	Fosfoinositídeo 3- Kinase
AKT	Proteína kinase
GLUT-4	Transportador de glicose tipo 4
Vo2	Volume de oxigênio
ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico
GH	Hormônio do crescimento
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
SNC	Sistema nervoso central
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene calcitonina
NGF	Fator de crescimento neural
NS	Nociceptivo específico
WDR	Neurônio de ampla faixa dinâmica
SCP	Substância cinzenta periaqueductal central
GluN1	Receptor ionotrófico de glutamato
AMPK	AMP-ativando proteína kinase
P38MPK	p38 mitogênico-ativando proteína kinase
IGF-1	Insulina como fator de crescimento
HSL	Hormônio sensível lipase
ATP	Adenosina trifosfato
HRV	Variabilidade de frequência cardíaca

NTS	Trato do núcleo solitário
NRM	Núcleo rafe da magno
LC	Locus coreleus
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
EEFERP	Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto
RM	Repetição máxima
GDPC	Grupo com dor pélvica crônica
GC	Grupo controle
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

SÍMBOLOS

bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro
kg	quilogramas
W	Watts

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. ASPECTOS GERAIS DA CONDIÇÃO CLÍNICA	19
1.2. MECANISMOS FISIOLÓGICOS ENVOLVIDOS.....	21
1.3. LIMIAR DE DOR.....	25
1.4. EXERCÍCIO FÍSICO E DOR CRÔNICA	26
1.4.1. EVIDÊNCIAS DE ESTUDOS COM EXERCÍCIO EM ANIMAIS.....	28
1.4.2. EVIDÊNCIAS DE ESTUDOS COM EXERCÍCIO EM HUMANOS.....	30
1.5. SISTEMA CATECOLAMINÉRGICO.....	31
1.5.1. BARORECEPTORES.....	36
2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	39
3. OBJETIVOS.....	39
4. MÉTODOS.....	40
4.1. ESCOLHA DOS SUJEITOS E MÉTODOS.....	40
4.2.DIMENSIONAMENTO DA AMOSTRA	43
4.3.CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	43
4.4.CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	44
4.5.VARIÁVEIS INDEPENDENTES	44
4.6.VARIÁVEIS DEPENDENTES.....	44
4.7. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	45
4.7.1. ESCALA PHQ-4.....	45
4.7.2. ESCALA TAMPA DE CINESIOFOBIA.....	45
4.7.3. QUESTIONÁRIO FABQ.....	45
5 4.7.4. ESCALA ANALÓGICA VISUAL (VAS).....	46
4.7.5. QUESTIONÁRIO DN4.....	46
4.7.6 ESCALA DE CATASTROFIZAÇÃO DA DOR (PCS).....	47
4.8. BANCO DE DADOS.....	47
4.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
4.10. ASPECTOS ÉTICOS.....	48

4.11. RISCOS E BENEFÍCIOS ASSOCIADOS À PESQUISA.....	48
5. RESULTADOS.....	50
5.1. CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS.....	50
6. DISCUSSÃO.....	67
7. CONCLUSÕES.....	70
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	70
9.AGRADECIMENTOS.....	71
ANEXOS.....	72
REFERÊNCIAS.....	84

1. INTRODUÇÃO

1.1.Aspectos gerais da condição clínica

Dor pélvica crônica (DPC) é uma condição clínica prevalente associada a prejuízos na qualidade de vida das mulheres e causa interferência negativa nas suas relações sociais, profissionais e maritais, além de o tratamento aumentar significativamente os custos com serviços de saúde^{1; 2}. Somente no Reino Unido, os últimos dados mostraram que os custos com o tratamento de DPC variam de 24 milhões de euros até 158 milhões de euros por ano³. Aproximadamente 18% das mulheres do Reino Unido se afastam do trabalho anualmente por conta de DPC⁴. Nos Estados Unidos da América a prevalência de mulheres com DPC na idade reprodutiva chega a 24%, chegando a um custo anual superior a dois bilhões de dólares¹. No Brasil a prevalência de DPC não é bem esclarecida, dados não tão recentes sugerem que a prevalência desta patologia é em torno de 300.000 casos anualmente⁵. Em São Paulo a prevalência de DPC é de 13%, Rio de Janeiro, em torno de 36%, em Ribeirão Preto a prevalência estimada é de 11,5%, em São Luis, no Maranhão 19%^{6; 7; 8; 9}. Um estudo analisando casos de DPC com exame de laparoscopia, observou-se que 55% destas mulheres examinadas não possuíam uma patologia óbvia para a causa da dor¹⁰. Inúmeras são as causas diretas atribuídas a tal condição^{8; 11}, algumas delas são:

Idade: mesmo a comparação de idade relacionado ao limiar de dor ser bastante diversificado, um artigo de revisão sistematizada com meta-análise mostrou que pessoas idosas possuem um menor limiar de dor, quando comparadas a pessoas jovens¹². A explicação para isto se dá pela ativação das fibras nociceptivas do tipo alfa, que em idosos possui longa latência e amplitude de pico reduzida, este processo leva à redução da funcionalidade das fibras mielinizadas alfa¹³;

Cultura: cultura pode ser definida como divisão de valores, crenças, experiências de vida, atitudes e padrões aprendidos. Estas variáveis são capazes de modificar o limiar de dor, de país para país e até mesmo região. Já foi mostrado anteriormente, quando

comparado o limiar de dor em diferentes países, que existe uma variação significativa entre culturas¹⁴.

Gênero: mulheres parecem possuir um limiar de dor superior, quando comparado aos homens. Dependendo da fase menstrual da mulher, o limiar de dor pode aumentar¹⁵. O hormônio estrógeno possui maior concentração na fase ovular, levando a uma melhora do sistema imune e da capacidade de manter o sistema músculo esquelético íntegro (levando a um aumento do limiar de dor)¹⁶.

Etiologia: Pessoas de países africanos possuem limiar de dor reduzido quando comparado a pessoas brancas¹⁷. Em um estudo da *National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions*¹⁸, investigou-se dor severa em diferentes populações. Foram investigados primeiramente 43.093 americanos, e dentro desta população foi indicado que os americanos africanos possuem o valor de 1.40 (95% de intervalo de confiança [CI], 1.39-1.41), e americanos hispânicos o valor de 1.25 (95% CI, 1.24-1.25) vezes mais reclamação de dor do que não americanos hispânicos brancos;

Classe econômica social: Pessoas com classe social inferior possuem mais queixas de dor, comparado a aqueles que são de uma classe social superior¹⁹. Pessoas com classe social inferior sofrem mais com dor (como o câncer, por exemplo), comparado a pessoas com classe social superior²⁰. Os escores de dor destes pacientes somaram 4.75 (em uma escala de 1 a 10), comparado a escores de 2.8 de pessoas com melhores condições financeiras²⁰. Também, pessoas menos favorecidas reportaram incidências maiores de interferência da dor nas atividades diárias, humor, habilidade de caminhada, relação interpessoal, sono e proveitos da vida²¹;

Fármacos: Diversos fármacos são capazes de modificar o limiar de dor. Opioides são substâncias derivadas do ópio²². Eles produzem analgesia endógena, e são utilizados principalmente em terapia de dor crônica e aguda, de alta intensidade²³. O opioide mais utilizado era a morfina, que foi substituída por fentanil, que é mais potente e possui ação mais rápida para alívio da dor²⁴. Tramadol é um opioide menos potente, que é eficaz em uma situação mais aguda²⁴. Para anestesia cirúrgica o opioide codeína é mais utilizado. Para dores mais fracas, loperamina é o opioide mais indicado, pela sua ação moderada²⁴. Os antagonistas opioides são fármacos que bloqueiam receptores

opioides, impedindo opioides endógenos ou um administrador de atuar. A Nalorfina é um opioide agonista-antagonista que possui propriedades de analgesia²⁵.

Entre todas as causas fisiopatológicas envolvidas da DPC, alguns eventos são comuns a todos os casos²⁶. Um deles é a sensibilização central que se reflete clinicamente pela redução dos limiares periféricos de dor, fato esse presente em parcela considerável de sujeitos com dor crônica e já identificado pelo nosso núcleo de pesquisa em mulheres com dor pélvica crônica²⁷.

Além da sensibilização central ainda existem outras disfunções fisiológicas, como por exemplo a desregulação do sistema de modulação condicionada da dor (CPM), antigamente conhecido como controle difuso inibitório da dor (DNIC)²⁸. Uma característica muito comum nas mulheres portadoras de DPC é o menor limiar de dor quando comparadas a mulheres aparentemente saudáveis²⁹.

1.2.Mecanismos fisiológicos envolvidos

Os nociceptores, são terminações nervosas livres de neurônios sensoriais primários, que quando ativados por estímulos intensos, que podem ser mecânicos, térmicos ou químicos, produzem lesão tecidual e conseqüentemente dor³⁰.

Existem três divisões para as fibras nociceptivas: fibras do tipo Beta (β), com grande diâmetro e condução rápida. São sensíveis a estímulos inócuos, isto é, estímulos táteis sem algesia (carinho e toque, por exemplo).³¹ Fibras do tipo delta (δ), possuem diâmetro fino com pouca mielina e velocidade de condução média, entre 5 a 30 m/s, estão relacionadas a estímulos dolorosos imediatos (como uma batida, por exemplo)³². Fibras do tipo C possuem neurônios amielínicos, com velocidade de condução lenta, na faixa de 0,5 a 2,0 m/s. Fibras do tipo C são polimodais, pois são capazes de detectar estímulos nocivos. Elas também respondem a estímulos silenciosos (de difícil identificação, não mecânicos), pois somente respondem quando existe uma lesão que leva a inflamação, por exemplo, quando ocorre a sensibilização. Após a sensibilização as fibras do tipo C passam a responder por estímulos de baixa intensidade e até mesmo inócuos³¹.

Os nociceptores são capazes detectar estímulos de alta intensidade e convertê-los em sinais eletroquímicos que serão conduzidos para o SNC (sistema nervoso central) em forma de potenciais de ação³³.

Os neurônios nociceptivos primários cujas somas se encontram localizadas dentro dos gânglios trigeminal e da raiz dorsal (espinhais), projetam seus axônios para inervar respectivamente a cabeça, o tronco e membros. Os neurônios aferentes primários são denominados de pseudounipolares, visto que seus axônios se bifurcam, ao deixarem o gânglio, em um ramo que se projeta para a região periférica, denominado ramo distal, e outro que se estende ao SNC (tronco encefálico e medula espinhal), e se chama ramo proximal. Os nociceptores de fibras δ e C estão envolvidos respectivamente na transmissão da dor “rápida ou primária” e da dor “lenta ou secundária”, respectivamente.³⁴ A primeira dor se relaciona a dor aguda, a segunda dor se relaciona a dor crônica, muitas vezes de difícil localização³¹.

A transmissão da informação dolorosa do neurônio aferente primário nociceptivo para o segundo neurônio é produzida pela liberação dos neurotransmissores³¹. O neurotransmissor excitatório predominante em todos os neurônios aferentes nociceptivos primários é o aminoácido glutamato. Este, quando liberado das terminações aferentes δ e C, produz potencial sináptico pós-sináptico excitatório dos neurônios do corno dorsal³⁰. Durante os processos de inflamação ocorre aumento na liberação de substância P e o CGRP no corno dorsal da medula espinhal, enquanto na neuropatia periférica o aumento de neuropeptídeo Y, galanina e peptídeo intestinal vaso ativo é observado³⁵. O processo de sensibilização dos nociceptores acontece com estímulos agressivos repetidos, que com o tempo vai deixando o limiar de dor mais baixo, respondendo a estímulos menos intensos, ou até mesmo a atividades espontâneas. Os nociceptores primários são os únicos que podem sofrer mudanças em suas propriedades nociceptivas³⁶. Quando dada uma lesão, células imunitárias próximas, liberam uma variedade de substâncias químicas que irão produzir sensibilização do nociceptor, resultando na produção do processo inflamatório³⁷. Essas substâncias são chamadas de “sopa inflamatória”, e incluem prótons H⁺, substância P, prostaglandina, serotonina, histamina e bradicinina, atp e fator de crescimento neural (NFG). Com a

ação da sopa inflamatória existe a despolarização da membrana, que leva a diminuição brusca do limiar de dor³⁷.

A sensibilização periférica resulta no aumento da frequência de disparos de potenciais de ação de neurônios nociceptivos de primeira ordem, em decorrência dos produtos liberados com a lesão³⁸.

A sensibilização central é dependente do incremento de excitabilidade de neurônios de segunda ordem situados no corno dorsal da medula espinhal, em resposta aos altos níveis de atividade dos aferentes nociceptivos.³⁷ Pelos neurônios de segunda ordem, a dor pode ser sentida por excitação de fibras do tipo β . Este tipo de dor é chamada de alodínea³⁷.

Todos os neurônios nociceptivos primários se convergem para efetuar sinapses com os neurônios de segunda ordem, situados no corno dorsal da medula espinhal (proveniente de tronco e membros), e no corno dorsal trigeminal (proveniente da cabeça)²⁸. Os neurônios de segunda ordem que recebem impulsos dos nociceptores podem ser divididos em duas partes: neurônio nociceptivo específico (NS). Estes recebem estímulos exclusivos de neurônios nociceptivos primários tipo δ e C, recebendo estimulação de aferentes de alta intensidade somática ou visceral. O segundo tipo pode ser chamado de neurônio de ampla faixa dinâmica (WDR), o qual pode efetuar sinapses tanto de nociceptores aferentes primários de baixa intensidade (fibras do tipo β , relacionadas com o tato), como também aferentes nociceptivos de alto limiar (δ e C)³⁸. Sendo assim os neurônios WDR podem responder a estímulos baixos (estímulo tátil), e estímulos altos (nocivos)³⁸.

O controle descendente da dor se dá principalmente pelo núcleo magno da rafe, substância cinzenta periaqueductal central (SCP), e grupo de células adjacentes do bulbo rostroventromedial (RVM)³⁸. As projeções diretas da SCP para o corno dorsal da medula espinhal são pouco acentuadas, quando comparadas com a grande densidade de fibras que chegam ao RVM provenientes da SCP³⁹. Os neurônios RVM enviam axônios para o corno dorsal da medula espinhal, convergindo informações inibitórias de sistemas descendentes sobre os neurônios envolvidos na transmissão nociceptiva. Hoje já se sabe que os efeitos de opioides são parcialmente possíveis pela sua interação com o SCP e RVM³⁹.

Estes mecanismos fisiológicos tem modulação quando utilizadas diferentes formas de terapia.

A acupuntura vem sendo muito utilizada como forma de tratamento para diversas patologias, no mundo todo. Ela é uma prática chinesa que foi incorporada no mundo desde 1950. Diversos estudos mostraram o mecanismo da acupuntura no alívio da dor⁴⁰. A acupuntura inibe a dor por via de substâncias bioativas ordenadas por liberação de opioides, que dessensibiliza os nociceptores periféricos, reduzindo a entrada de substâncias pró inflamatórias (citocinas), deprimindo a atividade neuronal central, e também a serotonina e noradrenalina, que diminui o receptor espinhal N-methyl-D-aspartato, subunidade de fosforilação de GluN1 (são duas substâncias derivadas do glutamato, que quando ativas aumentam a inflamação)⁴¹.

Terapia manual é o uso das mãos para aplicar força com a intenção terapêutica. Terapia manual utiliza de técnicas tais como: massagem, mobilização/manipulação de ligamentos, liberação miofascial, manipulação de nervo, liberação de tensão e acupressão⁴². Ela é muito utilizada para tratamento de diversas patologias^{43; 44; 45}. Estes métodos já demonstraram reduzir inflamação, reduzindo citocinas pró inflamatórias também, com excessão da massagem terapêutica que, segundo alguns estudos, parece aumentar a liberação de substâncias pró inflamatórias quando feita de forma intensa^{46; 47}.

Quando um sujeito é exposto ao exercício físico, inúmeras reações ocorrem no corpo, tais como aumento da biogênese mitocondrial (aumento das mitocôndrias nas células efetoras), levando a melhor adaptação cardiorrespiratória, por vias da ativação da proteína AMPK, que ocorre pela ativação da P38MPK (que está correlacionada a regulação de processos de estresse fisiológico pelo exercício), aumentando a transcrição de ATF2 (sua função específica ainda não é bem estabelecida), ativando PGC1-alfa, que aumenta a ativação de mRNA, levando então a um aumento da biogênese mitocondrial; aumento de hormônios como testosterona, IGF-1, GH, glucagon, ACTH, HSL, etc., levando a uma adaptação ao exercício; liberação de endógenos opioides e catecolaminas (produzindo sensação de bem estar), entre vários outros^{48; 49; 50; 51; 52}. O exercício tem o potencial de diminuir/amenizar os riscos de adquirir doenças como: obesidade, diabetes

tipo II, doenças cardíacas, câncer, doenças degenerativas, doenças respiratórias, aumento da autofagia, entre outras^{53;54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61}.

1.3.Limiar de dor

O limiar de dor pode ser definido como estímulos mínimos necessários para induzir ou provocar dor no indivíduo⁶². Estudos com animais e com humanos já demonstraram uma possível associação entre dor crônica e redução dos limiares de dor^{63; 64}. Vários são os fatores determinantes destes limiares, como dito acima^{65; 66; 67}.

A hipertensão é um fator que parece interferir sobre o limiar de dor, como demonstrou o estudo de Olsen et al ⁶⁶, que foi o primeiro estudo a mostrar uma correlação entre dor crônica e desregulação da pressão arterial, relacionada a hipoalgesia em população geral (comparando grupo sem dor e grupo com dor crônica). Pessoas com dor crônica tendem a ter hipertensão arterial e a hipertensão parece não levar a analgesia nesta população (para entendimento, ref. ⁶⁸). Outro fator que modifica o limiar de dor é o sistema de endógeno opioide, como demonstrou de forma detalhada o estudo de Roeckel et al ⁶⁹. Seu estudo explicou detalhadamente o mecanismo de hiperalgesia em humanos e animais, a não ativação de endógenos opioides em pessoas com dor crônica. Ainda estudos recentes demonstraram que mulheres possuem uma tolerância maior a efeitos analgésicos do opioide endógeno^{70; 71}. A utilização de estimulação de nervo eletrocutânea (TENS) se mostrou muito útil no aumento do limiar de dor em pessoas com dor crônica, como mostrou o estudo de revisão sistematizada de Vance et al ⁶⁷. Entre as principais observações, com a utilização de TENS em pessoas com dor crônica, foi notado que: alta frequência e baixa frequência de estimulação de TENS ativam diferentes receptores de opioides endógenos, ambas aplicações provocam analgesia. Em dor crônica, quando mantida uma mesma frequência do TENS, por um tempo longo (dias ou semanas), ocorre a tolerância ao estímulo. TENS parece ser efetivo em realizar restauração da modulação central de dor. Das formas para aumentar o limiar de dor, a maioria traz efeito colateral, ou necessita de cuidados especiais para a sua execução (por

exemplo, um fisioterapeuta para aplicar o TENS, de forma individualizada), desta forma, a atividade física parece ser um ótimo meio para o aumento do limiar de dor em pessoas com dor crônica⁷². Além dos benefícios conhecidos a respeito de osteoporose, hipertensão, doenças cardiovasculares, obesidade, osteopenia, artrose, dentre outras ⁷³; ⁷⁴, há evidências que o exercício físico possa ser útil na redução de dor clínica e dor experimental (limiar e tolerância)^{75; 76; 77}. Há evidências que o exercício físico (aeróbico e anaeróbico) interfere (aumenta ou reduz) no limiar de dor (limiar ou tolerância) de mulheres (saudáveis ou portadoras de dor crônica)^{75; 78; 79;75; 80; 81; 82; 83}.

1.4.Exercício físico e dor crônica

Exercício físico regular é reconhecido como um importante fator para saúde e qualidade de vida no mundo todo. Já a inatividade física é considerada o quarto maior fator de risco para mortalidade mundial (6% de mortes)⁸⁴. Dentre os riscos causados pela inatividade física, se encontram diversas doenças crônicas como doenças cardiovasculares, depressão, câncer e diabetes⁸⁵.

O exercício é capaz de modular a dor por meio de processos da liberação de endógeno opioide (em particular, beta endorfina, dinorfina e encefalina), e por meio de ativação de catecolamina²². Existem poucos estudos envolvendo o processo de modulação da dor e exercício resistido^{86; 87}; os estudos trabalham com ênfase em exercício aeróbico, seja bicicleta, esteira ou natação^{88; 89; 90}. Sobre a divisão de exercícios, existem métodos de treino e modalidades de treinamento que possibilitam o entendimento nas diferentes patologias. O método de treinamento pode ser contínuo, podendo ser extensivo (onde há maior volume de treino), com ênfase na mobilização de ácidos graxos (tende a ser aeróbico), ou intensivo, onde há maior intensidade de treino, com ênfase maior na mobilização de carboidrato (tende a ser anaeróbico)⁹¹. O método intervalado, também pode ser intensivo ou extensivo, onde a pausa é dada de forma vantajosa (com recuperação <100%) ou de forma recuperadora (com recuperação =100%)⁹². Ainda no método intervalado existem as subdivisões de treinamento amplamente conhecidas,

como o HIIT (treinamento intervalado de alta intensidade), fartlek (que vem do sueco, jogo de corrida, alternando intensidade)⁹².

No método fracionado ocorre a divisão de percentuais ou volume de treino aeróbio e anaeróbio. Entre os aspectos a serem trabalhados neste método, se destacam: desenvolvimento da velocidade em função da resistência, adequação a estrutura do treinamento em forma similar ou parecida com o gesto competitivo, desenvolvimento específico dos múltiplos processos bio-funcionais em relação às exigências da disciplina esportiva, e ritmo competitivo⁹².

O método de repetições é muito parecido com o método intervalado, a não ser pela pausa, que se dá por completa ou quase, dos estoques de glicogênio (em média pausas 6 vezes maior que o tempo de estímulo)⁹³.

O método de competição é um método onde se trabalha com baixo volume de treino e grande intensidade, priorizando movimentos que sejam semelhantes ao gesto esportivo competitivo⁹³.

Para a montagem do treinamento nas diferentes patologias é de extrema importância seguir os 8 princípios dos treinamentos:

1- Princípio da especificidade: se diz sobre o exercício feito que deve seguir um padrão similar do gesto esportivo (por exemplo, não seria vantajoso uma pessoa que joga futebol de campo dar ênfase no treinamento aquático, a fim de melhorar a performance em campo).

2- Princípio da sobrecarga: ponto ideal de uma nova carga de treinamento leva à adaptação, aplicação prematura da carga leva à estafa e aplicação tardia da carga leva ao desperdício dos treinos anteriores.

3- Princípio da adaptação: um estímulo débil não acarreta mudanças fisiológicas, um estímulo fraco e médio é bom para aquecimento, um estímulo forte leva a adaptação e um estímulo muito forte leva a possíveis danos.

4- Princípio da individualidade biológica: as respostas de um mesmo tipo de treinamento pode variar biologicamente de indivíduo para indivíduo. Os potenciais são obtidos geneticamente e as habilidades ou capacidades são decorrentes do fenótipo.

5- Princípio da interferência: o volume de treino (montante de carga, tempo de pausa, tempo de treino) é antagonista da intensidade de treino (velocidade de execução do

exercício, carga levantada e número de repetições). No volume de treino se diz a qualidade, e a intensidade de treino, a quantidade.

6- Princípio da continuidade: se diz sobre o treinamento ser contínuo, com periodização, para que os ganhos fisiológicos/biológicos ocorram.

7- Princípio da variabilidade: também conhecido como princípio da generalidade, os estímulos devem variar para que o corpo não entre em homeostase. A variação pode ser tanto de movimentos, como pausas, séries e repetições ou ambos.

8- Princípio da reversibilidade: refere-se a perda do desempenho quando o treinamento é interrompido por completo ou parcialmente (seja na intensidade ou no volume).⁹⁴

Estudos publicados a fim de reverter o processo de dor em pacientes por meio de exercício, utilizaram destes métodos e princípios de treinamento^{95; 96; 97}.

1.4.1.Evidências do efeito do exercício na modulação de dor em animais

Estudos com animais são válidos pelo fato de possuir um controle maior sobre as possíveis interferências que podem modificar resultados, como por exemplo: temperatura do ambiente, alimentação, privação e até mesmo isolamento, entre outros. Existem diversos estudos que analisaram patologias e os possíveis efeitos do exercício em animais⁹⁸.

Em modelo animal, exercício regular diminui hiperalgesia que produz dor crônica inflamatória, dor crônica neuropática e dor crônica muscular^{99; 100; 101}.

Já foi visto em animais, que exercício aeróbio ativa substância periaqueducal cinzenta (PAG), projetando sinais de inibição e facilitação da dor para a medula ventromedial rostral (RVM), que por sua vez expressa serotonina (5-HT), modificando o metabolismo serotoninérgico, e catecolaminérgico durante o exercício, o que pode modificar o efeito analgésico^{51; 102}.

Além do papel serotoninérgico e catecolaminérgico, as interleucinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (IL's) são decisivas para a piora/melhora da inflamação.

Quando feito exercício de resistência de força com ênfase na fase excêntrica em ratos, foi possível observar aumento da IL-10 após a segunda sessão (na primeira sessão não

parece haver regulação deste sistema a ponto de ativar a IL-10)¹⁰³. Interessantemente as IL's são ativas pelos seus respectivos receptores (R). No caso da anti-inflamatória IL-10, o receptor IL-10R2, que é ativo na raiz do gânglio dorsal, ativa a IL-10 na musculatura ativa¹⁰⁴.

Em animais, quando lesado o nervo periférico (nervo ciático), possuem hiperalgesia e mudança considerável nos níveis comportamentais (agressividade excessiva).¹⁰⁵ Porém quando feito exercício de corrida na esteira, em baixa intensidade ou alta, estes níveis de dor e padrão comportamental melhoram⁹⁷. A causa para isto está em parte na liberação de 5-HT, que aumentam seus níveis durante o exercício físico levando à analgesia¹⁰⁵. Juntamente com a liberação de 5-HT, existe a liberação de substâncias endógenas derivadas do opioide. As mais estudadas são: beta endorfina, dinorfina e encefalina. Estas quando liberadas parecem produzir analgesia em animais⁹⁸.

Apenas uma sessão de treinamento já é suficiente para a liberação de endógenos opioides, e os efeitos analgésicos podem durar por até 5 dias após cessado o treinamento⁵¹. Em um estudo não tão recente foi notado que exercício aeróbio, feito de maneira regular, reverte os sinais de dor neuropática e aumenta a liberação de endógenos opioides nos centros cerebrais, que possuem grande importância na regulação da dor⁵¹.

Exercício de corrida na esteira (em ratos) já demonstrou reverter todos os sinais de dor neuropática, quando expostos a lesão no tronco espinhal¹⁰⁶. Natação com grande volume de treino reduz dor inflamatória e dor neuropática periférica¹⁰⁷. Ambos os métodos de treino demonstraram a ativação de endógeno opioide⁹⁸.

Em ratos obesos foi observada uma correlação entre, liberação de beta endorfina induzida pelo exercício físico e, aumento da sensibilidade à insulina. A causa para isto é a ativação da beta endorfina, que então ativa o substrato receptor da insulina (IRS)-1, ativando a PI3-kinase, fosforilando AKT, levando a translocação do GLUT-4, que facilita a entrada e saída de glicose na célula efetora (transporte de glicose)¹⁰⁸.

Em ratos com hipertensão foi observado aumento do rangido quando não expostos a corrida na esteira, e isto possui uma forte correlação com com liberação de opioides endógenos¹⁰⁹.

1.4.2. Evidências do efeito do exercício na modulação da dor em humanos

Existem inúmeros estudos, em humanos e com experimentação animal, reportando a analgesia pelo exercício físico⁹⁸. Estudos relacionando dor e exercício físico demonstraram que o exercício aumenta o limiar de dor, também. Kemppainen et al¹¹⁰. estudou o limiar de dor em pilotos com dor no pescoço. Foram estudados 8 pilotos com dor e 8 sem dor (controle). Eles foram expostos a realizar cargas de treino na bicicleta ergométrica, variando a intensidade de 50 W a 200 W. Nos resultados finais foi visto um aumento do limiar de dor nos pilotos com dor, quando realizado exercício com cargas de 200 W. O mesmo não foi visto em pilotos sem dor (apesar de diminuição dos escores de dor em ambos os grupos). O estudo de Karlsson et al¹¹¹. investigou a modulação de dor em mulheres com dor crônica de pescoço, com a utilização de exercício físico. Interessantemente foi analisado níveis de substâncias álgicas (substância P, glutamato, cortisol, lactato e piruvato), e analgésica (beta endorfina). Após 4 a 6 semanas de exercício físico (exercício de força ou flexionamento), foi observado melhora substancial do limiar de dor das pacientes após o exercício físico, e foi observado ativação de cortisol e beta endorfina (demonstrando ativação analgésica). Ainda sobre o treinamento, a intensidade do exercício parece ter influência sobre os limiares de dor em humanos. Pertovaara et al¹¹². reportou que a intensidade mais baixa para observar efeitos analgésicos, é de 74% da capacidade máxima aeróbia. Hoffman et al¹¹³. pesquisou diferentes intensidades de exercícios e a resposta do limiar de dor em pessoas saudáveis. As intensidades eram: 10 minutos de esteira com 75% do VO₂máx; 30 minutos de esteira com 50% do VO₂máx; ou 30 minutos de esteira com 75% do VO₂máx. Todas intensidades foram realizadas com descanso de 48 horas, de um treino para o outro. No resultado final foi visto que o exercício de 30 minutos com 75% do VO₂máx foi o único modelo que trouxe analgesia pós exercício (aumento do limiar de dor), sugerindo que a intensidade é um aspecto de extrema importância para a modulação da dor. Estudos investigando analgesia pelo exercício em pessoas com dor crônica demonstram resultados similares^{114;115}. Homens hipertensos possuem maiores níveis de Beta endorfina, do que homens normotensos¹¹⁶.

Apesar da ativação de endógenos opioides pelo exercício físico, parece que o sistema catecolaminérgico e o sistema de baroreceptores são mais expressivos para a modulação da dor em humanos¹¹⁷.

Ainda exercício aeróbio feito de forma aguda, com intensidade baixa não demonstra aumentar consideravelmente a pressão arterial em pessoas saudáveis, isto possui correlação com os hormônios do estresse, como: cortisol, ACTH, prolactina e GH, além disso, exercício de baixa intensidade não possui grande influencia no aumento do limiar de dor⁸⁹.

A pressão arterial sistólica (PAS) aumenta durante exposição a um estímulo nocivo e, aumenta também com exercício físico. A PAS basal é significativamente maior em homens do que em mulheres, e isto possui uma correlação positiva com limiares de dor mais altos em homens no estado basal. Quando feito exercício isométrico de resistência de força, o limiar de dor tende a igualar entre sexos¹¹⁸.

De forma geral, pressão arterial eleva consideravelmente durante o exercício com intensidade superior a 50% da frequência cardíaca máxima, e estas alterações ocorrem juntamente com os limiares de dor¹¹⁹. Uma das principais causas para isto é o mecanismo de baroreceptores¹²⁰, que será discutido mais abaixo.

1.5.Sistema catecolaminérgico

Catecolaminas são substâncias monoaminas, que são compostos orgânicos com uma parte de grupo catecol e uma cadeia lateral de amina¹²¹.

Catecolaminas são derivadas do aminoácido tirosina¹²². Três compostos importantes incluídas entre as catecolaminas são: adrenalina (epinefrina), noradrenalina (norepinefrina) e a dopamina, que são produzidos pela fenilalanina e tirosina. A medula adrenal das glândulas supra-renais secreta os hormônios da adrenalina e noradrenalina¹²³.

No cérebro, os grupos de células noradrenérgicas são classificados como A1-A7¹²⁴. O grupo de célula A1 está localizado na área postrema, A2 é distribuído ao lado de fora do

complexo vagal dorsal, A3 se situa na formação reticular medular, e A4 pertence ao quarto ventrículo. O grupo celular A5 fica no ventrolateral pons, A6 ou locus coeruleus está nos pons dorsais e o A7 está na parte lateral dos pons, perto do lemnisco lateral¹²⁴.

A adrenalina e a noradrenalina participam do fenômeno “fight or flight” (luta ou fuga. A resposta da “luta ou fuga” foi descoberta pelo pesquisador de Havard, Walter B. Cannon)⁵⁰. Ele notou a importância da adrenalina e noradrenalina em mobilizar recursos para o corpo continuar “lutando”, ou para “fugir” em situações de muito estresse⁵⁰. Neste contexto de ativação das catecolaminas, acredita-se que elas são capazes de modular a dor aguda e crônica¹²³. Possuímos dois tipos de receptores adrenérgicos, os receptores adrenoreceptor-beta (β) e os receptores adrenoreceptor-alfa (α). Os receptores adrenoreceptor- β são divididos em subtipos 1-3, e o α em 1A, 1B, 1D, 2A, 2B, 2C¹²⁵. Os adrenoreceptores- α estão correlacionados com o controle da dor pela noradrenalina, e os adrenoreceptores- β modulam a dor por meio da adrenalina. O mecanismo de modulação de dor periférica das vias noradrenérgicas se inicia com a resposta dos mRNA's no gânglio da raiz dorsal, indicando o primeiro neurônio aferente na resposta a noradrenalina¹²⁶. Os tipos de alfa adrenoreceptores 1A, 1B e 1D têm sido encontrado no gânglio da raiz dorsal¹²⁶. 1A é o adrenoreceptor mais forte expressado no gânglio. No mesmo local é expressado alfa-2-adrenoreceptores. Em animais, alfa 2C é o mais comumente encontrado (cerca de 80%), seguido por alfa-2A (20%), enquanto o alfa-2B é encontrado raramente no gânglio da raiz dorsal¹²⁷.

Administração de noradrenalina na pele de pessoas saudáveis não mostrou provocar dor, de qualquer forma parece induzir hiperalgesia a estímulos térmicos¹²⁸.

Os alfa adrenoreceptores possuem uma grande influencia nas terminações nervosas, em pacientes com condição fisiopatológica periférica¹²⁹.

Já foi visto que administração de noradrenalina ou adrenalina em humanos com condição patológica de inflamação aguda ou neuropatia (crônica), agrava a dor e a hiperalgesia¹³⁰. Lesão no nervo influencia a expressão de alfa-1 adrenoreceptor no gânglio da raiz dorsal¹³¹. Ainda pacientes com polineuropatia diabética, possuem valores aumentados de noradrenalina quando sentem dor, comparado a mesma patologia sem dor¹³². De qualquer forma, administração de noradrenalina não tem efeito pronocetivo em todos os tipos de condição neuropática¹²³. Interessantemente pacientes

que recebem injeção intraderme de agonista alfa-1 adrenoreceptor, produz dor, provavelmente por mecanismos centrais. Em condições inflamatórias injeção de noradrenalina tem sido um antinociceptivo¹³². A razão da hiperalgesia em alguns casos de administração periférica de noradrenalina, pode ser pela sua afinidade com fibras nociceptoras delta e C. Estas fibras nociceptivas são excitadas pela estimulação noradrenérgica e adrenérgica¹²³. Fibras nociceptoras do tipo C são excitadas pela noradrenalina, este aumento da frequência de disparos das fibras C tem sido associado com aumento de atividade simpática no gânglio da raiz dorsal¹³³. Este aumento de atividade simpática no gânglio da raiz dorsal aumenta com a idade, e está mais associado com estimulação mecânica do que térmica¹³⁴. O aumento da atividade adrenérgica estimula interleucina-6, indicando hiperalgesia (a interleucina-6 é uma citocina pró inflamatória)¹³¹. Nas respostas de ativação de adrenoreceptores, até agora é entendido que: quando dado bloqueio dos canais de Ca^{2+} , existe bloqueio dos canais de potássio, que são mediados pelo alfa-2 adrenoreceptor, aumentando a nocicepção. Oscilação de membrana sublimar se dá pelo alfa-2 adrenoreceptor, também aumentando a nocicepção. Ganho nas respostas dos receptores P2X2/3 (liga os canais de ions para se ligar ao ATP) é mediado pelo alfa-1B adrenoreceptor, aumentando a nocicepção¹²³. Com ativação de alfa-2 adrenoreceptor ocorre inibição da despolarização-induzida da corrente interna, diminuindo a nocicepção¹³². Liberação de opioides pelas células imunes ocorre pela ativação de alfa-1 e 2 e beta-1 adrenoreceptor, diminuindo a nocicepção e, ativação de alfa-2A adrenoreceptor reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, diminuindo a atividade nociceptiva¹²³.

O corno dorsal espinal faz a ligação entre os caminhos ascendentes da dor e o cordão espinal, recebendo forte inervação dos caminhos descendentes noradrenérgicos¹³⁵. A dor modulando a ação da noradrenalina tem sido mais estudada no cordão espinal, do que em qualquer outra região.

A fonte da noradrenalina espinal é originada nos axônios descendentes no núcleo noradrenérgico do tronco cerebral, particularmente o grupo celular noradrenérgico A5, A6 e A7 no pons¹³⁶. A respeito da distribuição de receptores noradrenérgicos no cordão espinal, estudos indicam que a primeira localização dos adrenoreceptores alfa-2A no corno dorsal, se situa no trigeminal central da sensível capaissina, substância P-

contendo fibras de aferência primária¹³⁷. Noradrenalina espinhal intrínseca é liberada nos axônios descendentes originando no núcleo noradrenérgico do tronco cerebral, como o locus coeruleus, o núcleo A5 e o núcleo A7^{138; 139}.

A estimulação nociva de um alfa-2-adrenoreceptor antagonista ou um *knockout* de um marcador alfa-2A-adrenoreceptor aumenta a reposta espinhal nociceptiva, indicando um envolvimento de inibição de um *feedback* noradrenérgico na regulação da dor constante¹⁴⁰.

A modulação da dor varia de acordo com a condição patológica, no sistema noradrenérgico espinhal.

Na dor inflamatória, quando o estímulo inflamatório é alto, o alfa-2A-adrenoreceptor se envolve na inibição do *feedback* noradrenérgico da hipersensibilidade, favorecendo a analgesia¹⁴¹. Isto é uma defesa do corpo, que acaba por potencializar os sistemas adrenérgicos (em especial o alfa-2A-adrenoreceptor), potencializando os sistemas antinociceptivos¹⁴².

Dentre as áreas envolvidas na inflamação, se destaca o locus coeruleus, que é a principal área de ativação da noradrenalina. Quando lesionado, não estimula produção de noradrenalina e facilita a hipersensibilidade decorrente de uma inflamação¹⁴³.

Na dor neuropática os estudos são contraditórios, sugerindo que o mecanismo noradrenérgico não tem o principal papel no desenvolvimento de sintomas neuropático, exceto por atenuação dos sintomas em alguns grupos seletos (reportado abaixo), com dor neuropática em animais de experimentação. Em estudos com animais foi observada a diminuição da atividade do adrenoreceptor alfa-2A, e aumento da atividade do alfa-2C no cordão espinhal¹³⁷. De qualquer forma, uma lesão periférica não desregula por inteiro a eficácia antinociceptiva dos componentes adrenérgicos alfa-2¹⁴⁴.

Quando aplicado um agonista de adrenoreceptor alfa-2 em lesão no nervo de animais (nervo ciático), ocorre o retardo do desenvolvimento de sintomas neuropático¹⁴⁵.

Um agonista adrenoreceptor alfa-2 favorece a despolarização induzindo liberação de acetilcolina em sintomas neuropático, mas não em tecido do cordão espinhal normal, sugerindo que o aumento da liberação de acetilcolina no cordão espinhal pode contribuir para o aumento da analgesia, pelos componentes do adrenoreceptor adrenérgico alfa 2-A, em dor neuropática¹⁴⁶.

Quanto ao *knockout* do adrenoreceptor alfa-2A, -2B, e 2C, não foi visto aumento da hiperalgesia, quando animais tinham lesão de nervo periférico¹⁴⁴.

Porém o estudo de Kingery et al. (2002) reportou um aumento da sensibilidade em lesão periférica, quando dado *knockout* no adrenoreceptor alfa-2A, em estimulação térmica¹⁴⁷. Estes eventos físico-patológicos que aumentam a atividade simpática, levam a alteração do equilíbrio autonômico, que pode alterar a variabilidade da frequência cardíaca (HRV)¹⁴⁸.

Já é entendido que existe a diminuição da HRV em pessoas com dor crônica.^{149; 150; 151} HRV pode ser definido como a variabilidade no intervalo entre sucessivas batidas cardíacas, e é um preditor sensível da capacidade de regular as respostas emocionais para tratar estresse intrínseco e extrínseco¹⁵².

Existem inúmeros meios que buscam regular o sistema autonômico, mais especificamente o *High HRV* (aumento da variabilidade da frequência cardíaca)^{153; 154; 155}, porém estes meios não se mostraram muito úteis.¹⁵⁶ O exercício físico parece aumentar o HRV. Pouca atividade física em pessoas com dor crônica está ligado a *high HRV*.¹⁵⁷ Em pessoas sedentárias saudáveis foi observado que exercício aeróbico de bicicleta ergométrica (intensidade crescente até a falha), aumenta a frequência cardíaca (processo natural), porém a mesma se estabiliza após 10 minutos de exercício cessado.¹¹⁹ Uma das possíveis causas para isto é que a homeostase ocorre, devido ao sistema parassimpático efetuar seu efeito de regulação atrioventricular a um estado próximo ao basal, após exercício. Esta regulação parassimpática tem correlação com diminuição no risco de morte súbita cardíaca.¹⁵⁸ Exercício de yoga em pessoas com dor crônica lombar regula o sistema autônomo, aumentando a HRV, além de trazer outros benefícios em conjunto (como alinhamento intervertebral nestes pacientes).¹⁴⁸ Exercício de resistência de força diminui intervalo RR (é um indicativo da velocidade de condução entre os átrios e os ventrículos, e corresponde ao tempo de condução do impulso elétrico, desde o nódulo atrio-ventricular até os ventrículos), e aumenta frequência cardíaca/pressão arterial em mulheres com fibromialgia. Além disto, o treinamento de resistência de força, melhora o tônus parassimpático¹⁵⁹.

Pessoas com doença coronariana, quando expostas a atividades de alta intensidade, possuem aumento do HRV, pelo aumento da atividade parassimpática e diminuição da

atividade simpática, além de redução da média da frequência cardíaca e aumento do rMSSD (raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes)¹⁶⁰.

Pacientes com hipertensão possuem melhor recuperação (diminuição da frequência cardíaca), quando feito exercício aeróbio na água, que exercício em terra. Pacientes com hipertensão possuem aumento a atividade de alta frequência da HRV, indicando regulação parassimpática⁵².

Pacientes com diabetes tipo I, possuem um maior valor de frequência cardíaca em descanso e redução da HRV, quando comparados a pessoas saudáveis, quando expostos a exercício de intensidade progressiva na esteira. Porém este sistema não parece ocorrer pela mudança de níveis catecolaminérgico¹⁶¹. Esta elevação da frequência cardíaca em descanso é causada pela redução da modulação autonômica cardíaca, mais precisamente o sistema parassimpático¹⁶².

Em resumo, quando pessoas com diversas patologias são expostas a exercício físico, existe uma melhora da condição patológica, mesmo que indiretamente¹⁶¹.

É visto que pacientes de diversas patologias possuem diminuição do HRV, o que aumenta o risco de morte por insuficiência cardíaca¹⁵². O sistema baroreceptor possui relação direta com a regulação do sistema autonômico. Porém o baroreceptor parece não modular o sistema cardiovascular da mesma forma, quando comparadas pessoas saudáveis com pessoas com dor crônica¹¹⁷.

1.5.1.Baroreceptores

Em pessoas saudáveis é visto aumento nos níveis da pressão arterial em descanso, em uma situação de dor aguda^{163; 164}. Parece que a regulação adaptativa do sistema cardiovascular e dor reflete na homeogênese, que auxilia o corpo no aumento de excitação cardiovascular, na presença de um estímulo de dor¹⁶⁵.

A relação da pressão arterial com hipoalgesia está associada com mecanismos centrais que contribuem para o risco de hipertensão, alguns estudos demonstraram que

independente do status de hipertensão, elevação da pressão arterial leva a uma diminuição dos níveis de limiar de dor, e sensibilidade de dor, em pessoas normotensivas^{163; 164}. Os sistemas envolvidos na regulação da pressão arterial são diversos. O núcleo do trato solitário (NTS), que faz interface entre o sistema autônomo e sensorial, e também tem sua localização na primeira sinapse dos caminhos reflexos do baroreceptor¹⁶⁶. O NTS tem um importante papel no processamento de informações visceral, recebendo maior entrada aferente do nervo vago e da lâmina espinhal, que se envolvem com o processo nociceptivo¹⁶⁶.

A participação do NTS na regulação da dor é de grande importância, acredita-se que quando o NTS é estimulado, ele ativa os mecanismos de antinocicepção¹⁶⁷.

Parte da ativação da antinocicepção ocorre por projeções aferentes diretas e indiretas da substância cinzenta periaqueducal (PAG), além de outras estruturas como o núcleo magno da rafe (NRM) e a medula rostral ventrolateral (RVM), que estão envolvidos com os caminhos da dor^{38; 166; 168}. Os núcleos A5 e A6 (locus coeruleus, LC) da medula tem um importante papel na relação da dor com a pressão arterial e antinocicepção. Estimular estas regiões elicia analgesia^{136; 169}. O NTS modula o tônus cardiovascular, incluindo o núcleo pré ganglionar simpático e parassimpático, ele também interage com o sistema descendente da dor³⁸. Os baroreceptores são células cardíacas que se situam no arco da aorta e no seio da carótida, eles regulam a atividade dos caminhos descendentes da dor, e fazem estas ações por meio da regulação autonômica do cordão espinhal, modulando a função cardiovascular^{38; 170}. O papel dos baroreceptores com a dor se inicia com a dor sendo conduzida por um reflexo somatosensorial, aumentando a excitação simpática, produzindo aumento da pressão arterial. O aumento da pressão arterial aumenta a estimulação de baroreceptor que desencadeia a atividade da dor descendente inibitória, levando a homeostase dos níveis de excitação da dor^{171; 172}.

Em estudos que relacionaram a dor com a ativação do sistema baroreceptor, foi visto que estimulação aferente elétrica de baroreceptor induz antinocicepção^{166; 173}. Quando feita denervação do sistema aferente baroreceptor, hipoalgesia é eliminada.¹⁷⁴ Aumento da estimulação baroreceptora em ratos hipertensos induz isolamento social¹⁷⁵. Por fim, estimulação de baroreceptor pelo aumento da pressão arterial durante um evento estressante para o corpo, produz diminuição da sensibilidade a dor em humanos

saudáveis^{176;177}. Além de a estimulação do baroreceptor diminuir a intensidade de dor sensorial, também diminuí a reativação do sistema nervoso simpático, sendo um indicador de intensidade de dor efetivo^{178; 179}.

Quando existe estimulação contínua de baroreceptor por poucas horas ou alguns dias, resulta em "reiniciação" dos baroreceptores^{180; 181}. Acredita-se que a pressão arterial tem um limiar, onde quando aumentada e se passa do limiar, o sistema baroreceptor (por aumento baroreflexo) é ativo para a regulação, e esta ativação constante tende a elevar o limiar para a ativação do baroreceptor. Esta pode ser uma das causas do porquê pessoas com dor crônica possuem pressão arterial aumentada e hipersensibilidade a dor, quando comparadas a pessoas saudáveis¹⁸². Foi observado no estudo de Talyor et al¹⁸³., que ratos com hipertensão possuíam maior sensibilidade a dor, quando expostos a estímulos nocivos repetitivos, comparando a ratos normotensivos¹⁸⁴. Este resultado pareceu com a hipótese que pressão alta está associada com os caminhos de facilitação da dor, em resposta a dor prolongada¹¹⁷. Pacientes com dor crônica mostraram aumentar a sensibilidade a dor por estimulação elétrica, quando estimulado os baroreceptores carótido, indicando alteração no sistema cardiovascular nesta população. Aparentemente a desregulação do sistema cardiovascular, em pessoas com dor crônica pode ser devido a uma exaustão gradual do sistema inibitório de dor, mudando a função baroreceptora¹¹⁷.

O sistema de inibição descendente da dor mostra aumentar progressivamente a sua atividade se a estimulação nociceptiva persiste¹⁸⁵. Estimulação nociceptiva persistente e excessiva eventualmente exaure o sistema descendente inibitório, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção da dor crônica^{165; 186}. Percepção de dor se altera pela desregulação do sistema descendente de dor inibitório, e em parte o sistema CPM, que em pessoas saudáveis aumenta a analgesia em outras partes do corpo, onde não existe estimulação nociva (quando dado um estímulo nocivo pontual), em pessoas com dor crônica o mesmo não ocorre. Pessoas com dor crônica não possuem a ativação do CPM, levando ao aumento da sensibilidade de dor generalizada^{78; 187; 188}.

De forma geral acredita-se que a dor crônica e as alterações na sensibilidade da pressão alta podem ocorrer devido as mudanças na sensibilidade de baroreceptores, desarranjo

do sistema noradrenérgico e os caminhos de inibição da dor, e ou ativação dos caminhos de facilitação da dor¹⁶⁴.

2.JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Com base nos dados da literatura é plausível aventar a hipótese que o exercício físico possa beneficiar as mulheres portadoras de DPC por meio do aumento de seus limiares de dor. Todavia, na nossa experiência, a indicação de exercícios aeróbios para essa população encontra uma série de obstáculos. A maioria delas é sedentária, parece haver alguma limitação cardiovascular¹⁸⁹, descontrole de marcha¹⁹⁰, além da questão da cinesiofobia¹⁹¹. Por isso acreditamos que o exercício de resistência de força seja mais promissor neste grupo, por poder dosar a carga de forma sistemática e ter um controle sobre a execução do movimento e dos músculos envolvidos^{192; 193}. Nossa hipótese é que o exercício possa aumentar os limiares periféricos de dor nas mulheres com DPC. Com base nisso, nosso objetivo é:

3.OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo:

1. Verificar se o exercício de resistência de força altera os limiares periféricos de dor em mulheres com dor pélvica crônica;
2. Verificar se os limiares de dor estão associados aos parâmetros cardiovasculares de pressão arterial e frequência cardíaca.

4.MÉTODOS

4.1.Escolha dos sujeitos e métodos

O recrutamento dos sujeitos da pesquisa ocorreu no Centro de videoendoscopia ginecológica e dor pélvica crônica do HCFMRP-USP (hospital universitário, nível terciário de atendimento na hierarquia do SUS). As intervenções foram realizadas na Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto (EEFERP).

Foram incluídas 21 mulheres com DPC e 21 mulheres saudáveis (figuras 1 e 2), para realizarem durante 4 semanas um exercício de resistência de força; a escolha do exercício de força foi motivada pela sua alta fidedignidade e menor interferência no processo de coleta de sangue descrito abaixo.¹⁹⁴ Todas as intervenções ocorreram no período da manhã.

O exercício proposto foi a máquina cadeira extensora (da marca *Lion Fitness*, modelo *Extensor Classic*) seguindo o modelo de execução proposto por Raudepp et al¹⁹⁵; cadeira extensora com os sujeitos sentados com os ângulos dos joelhos e flexão de quadril mantidos a 110° até 120°, respectivamente. As mãos ficaram apoiadas sobre dois suportes ao lado do quadril, o tronco se manteve numa posição totalmente apoiada no assento traseiro. Foi pedido para que os sujeitos fizessem a expiração na fase concêntrica e a inspiração na fase excêntrica, a fase concêntrica obteve uma duração de dois segundos e a fase excêntrica obteve uma duração também de dois segundos, sendo realizados os movimentos de forma constante sem pausas, até que a série fosse completada. Os indivíduos foram instruídos para empurrar o mais forte possível, enquanto executavam a expiração, e foram encorajados verbalmente para terem a performance maximizada, como sugerido por McNair et al¹⁹⁶. Os exercícios de musculação foram compostos de 4 (quatro) séries de 15 (quinze) repetições, com intervalo de 1 (um) minuto entre cada série.

Foram feitas duas semanas de adaptação aos exercícios de musculação, com intensidade e volume reduzido 40% de nove repetições máximas (9RM); após as duas semanas de adaptação foram feitas duas semanas de treinamento com a intensidade e o volume aumentado (60% de 9RM); foram feitas duas sessões de treinamento por semana

(segunda -feira e sexta-feira) com duração média de dez minutos em cada sessão, mensurando os limiares de dor antes e após o treinamento em quatro momentos (antes, imediatamente após, 10 minutos após e 20 minutos após), também foi mensurado nos mesmos momentos a pressão arterial e a frequência cardíaca.

Figura 1. Fluxograma do recrutamento de mulheres com DPC

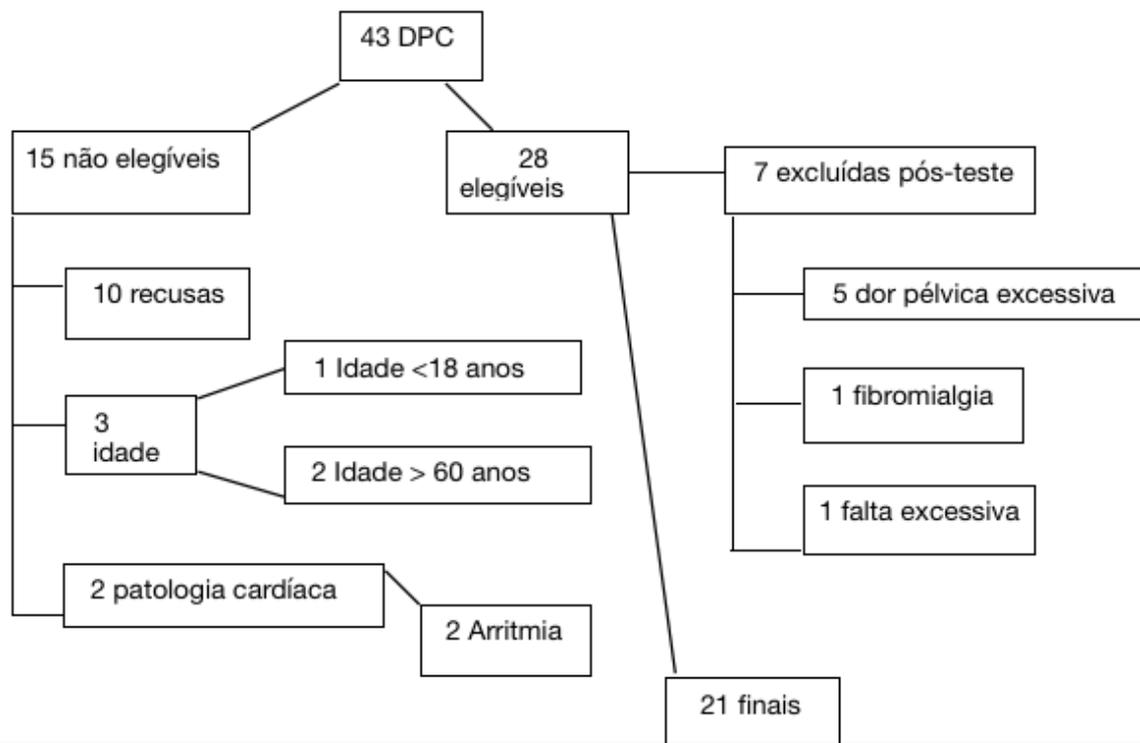
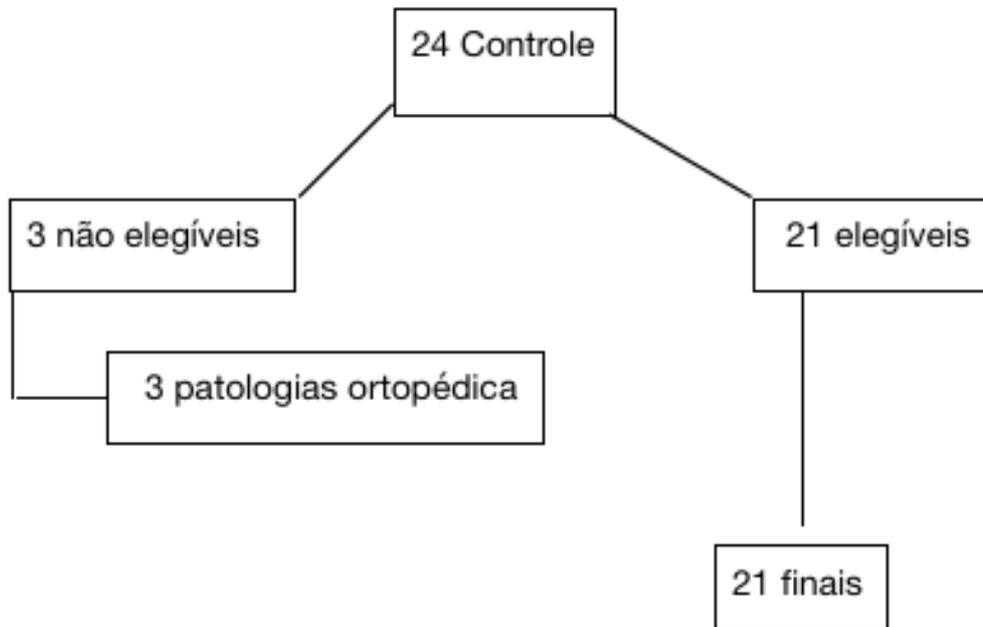


Figura 2. Fluxograma do recrutamento de mulheres saudáveis (controle)



No primeiro dia de treinamento para encontrar a carga máxima de 9RM foi utilizado o modelo proposto por Tritschler (2003)¹⁹⁷ e Guedes & Guedes (2006)¹⁹⁸, realizando a série de forma crescente (com pouca carga, aumentando até chegar no ponto que o paciente não consiga realizar o movimento completo). O aquecimento foi feito com cinco a dez repetições, com peso leve (40% a 50% da estimativa de 9-RM), dando após o aquecimento dois minutos de intervalo para ser iniciado o teste de 9-RM. Foi repetido o teste de duas a três vezes, com um total de três tentativas no máximo com pausa de 5 minutos entre elas.

4.2. Dimensionamento da amostra

O cálculo do tamanho da amostra para o grupo DPC foi realizado sobre proporções com margem de erro relativo em populações infinitas pelo uso da seguinte expressão: $n = (z^2 \cdot q) / (\varepsilon^2 \cdot p)$. Consideramos: grau de confiança = 95%, portanto $z = 1,96$; prevalência estimada de limitações físicas = 30%, portanto $p = 0,30$ e $q = 0,70$; e erro relativo (ε) = 30%. Assim, temos que o tamanho da amostra determinada é igual a 42 mulheres, para que possa ser efetuada uma estimativa da prevalência de alteração de desempenho para a população estudada, com 95% de confiança de que o erro relativo da estimativa não ultrapasse 30% da taxa de prevalência (10% para mais ou para menos), considerando uma prevalência real máxima de 30%. A amostra foi dividida em dois grupos, sendo: *Grupo 1*: Mulheres com diagnóstico de DPC em idade reprodutiva de 18 até 50 anos (GDPC); *Grupo 2*: Mulheres saudáveis em idade reprodutiva de 18 até 50 anos (GC).

4.2. Critério de elegibilidade

Se tornaram elegíveis todas as mulheres em idade reprodutiva com DPC que ainda não haviam iniciado o tratamento específico. Foi considerada a definição de dor pélvica crônica proposta pelo ACOG: “dor acíclica na região inferior do abdome ou pelve com duração igual ou superior a 6 meses que cause desconforto considerável à mulher”. Foram alocadas mulheres com ciclo menstrual regular, durante a primeira fase do ciclo (D3 a D8).

4.3.Critérios de exclusão

Portadoras de dispareunia e/ou dismenorreia isolada não foram consideradas elegíveis, assim como grávidas, praticantes de atividade física em nível competitivo, mulheres portadoras de neoplasias malignas ou quaisquer condições que pudesse dificultar a realização de exercício físico. Também não foram elegíveis mulheres que apresentaram quaisquer outras limitações para execução das atividades propostas, que fizessem uso de drogas que pudesse intervir com os mediadores avaliados, diabéticas e portadoras de quaisquer outras condições crônicas.

4.4.Variáveis independentes

Idade (anos), estado civil, escolaridade, paridade, cirurgia abdominal prévia, índice de massa corporal (peso/altura) em kg.m^{-2} , composição corporal, pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) e frequência cardíaca (batimentos por minuto).

4.5.Variáveis dependentes

Como variáveis dependentes foram mensurados: limiar de dor em nossa população de mulheres com dor pélvica crônica: pressão = $2,0 \pm 0,9 \text{Kg.cm}^{-2}$.

limiar de dor por pressão em nossa população de mulheres saudáveis no menacme: pressão = $2,6 \pm 0,8 \text{Kg. cm}^{-2}$.

nível de significância: 5%

poder do teste: 80%

Considerando os limiares de pressão foi necessário incluir 21 sujeitos em cada grupo (cálculo realizado no software JMP®11 testando a diferença de médias, considerando um valor hipotético com base nos valores acima). Teste de 9RM.

4.6.Instrumentos de avaliação

4.6.1.Questionário da saúde da paciente (PHQ-4)

O questionário PHQ-4 (*The patient Health Questionnaire-4*) foi criado e desenvolvido em 2009 por Kroenke, K. com o intuito de mensurar a depressão e a ansiedade na população em geral. O questionário consiste em quatro afirmações que devem ser classificadas como (0) nunca, e (3) todos os dias. Para responder o questionário, devem ser lembradas ocorrências das últimas duas semanas. O escore é definido como pontuação das respostas, partindo de nada de estresse psicológico, para estresse psicológico severo¹⁹⁹.

4.6.2.Escala Tampa de cinesiofobia

É um questionário inventado por Miller et al. em 1991 comendo 17 afirmações onde a pessoa relata para cada afirmação um número que varia de 1 (discordo totalmente) até 4 (concordo totalmente). O escore total é calculado após a inversão do escore individual dos itens 4, 8, 12 e 16²⁰⁰. Esta escala mensura o nível de cinesiofobia (medo do movimento).

4.6.3.Questionário FABQ

O questionário de medos e crenças (FABQ) é um questionário baseado no modelo de medo e crenças de uma percepção exagerada de dor, que foi criado com o intuito de explicar porque alguns pacientes com condições severas de dor podem se recuperar,

enquanto outros pacientes desenvolvem dor crônica em uma condição semelhante. A FABQ mensura o medo da dor e conseqüentemente o bloqueio para participar de atividades por conta da dor. Este questionário consiste em 16 itens e cada item possui escore de 0-6. Quanto mais alto o escore, mais alto o nível de medo e crenças²⁰¹.

4.6.4. Escala analógica visual (VAS)

A escala visual analógica (EVA) consta de uma linha ininterrupta de 10 cm de extensão, sem numeração, na qual a pessoa é orientada a marcar o ponto que corresponde à sua dor, lembrando que o início da escala (0) corresponde à ausência de dor e o término da escala (10) corresponde à pior dor já vivenciada (exemplos: infarto do miocárdio, dor de dente, litíase urinária, dor do parto). Essa escala tem como vantagem a simplicidade e é amplamente utilizada, independentemente do idioma, sendo compreensível pela maioria dos pacientes. Além disso, parece ser mais sensível às alterações da intensidade da dor em comparação à outras escalas²⁰². A EVA foi realizada antes dos testes funcionais, não como relato da dor naquele momento específico, mas como uma média de como a dor dela costuma ser (exp: “como é a sua dor?”).

4.6.5. Questionário DN4

O DN4 (que é entendido por *Douleur Neuropathique 4*) é um dos questionários que pode ser útil em ajudar a diagnosticar a dor neuropática. Esta escala tem componentes que explica como é o sentimento da dor, mas precisa ser conduzida por um profissional da saúde para acessar se existe sensação reduzida (hipoalgesia) a toques ou picadas, e se um toque leve pode causar dor. São quatro questões com opções de sim ou não, somente²⁰³.

4.6.6. Escala de catastrofização da dor (*Pain catastrophic scale, PCS*)

A PCS pode ser completada em menos de 5 minutos, e é de fácil manuseamento para o uso clínico. Ela é utilizada para o conhecimento sobre o nível de pensamento de catastrofização do paciente.

A PCS foi desenvolvida em 1995 pela Universidade do Centro. PCS é um instrumento de 13 itens com definições de catastrofização descrita na literatura de Chaves & Brown, 1987; Spanos et al., 1979) ²⁰⁴. A PCS é aplicada pedindo para que o paciente reflita sobre as experiências de dor passada, e deve indicar a sensação da dor em 13 afirmações, indicando (0) para nunca e (4) para todo o tempo.

4.7. Banco de dados

Os dados obtidos foram registrados em formulário próprio preparado especificamente para este fim e transferidos para o banco de dados eletrônico. Foi realizado um *backup* semanal. A confecção do banco de dados e das planilhas para a análise estatística, tabelas e gráficos foram realizadas com auxílio do programa estatístico SSPS. Os dados de identificação pessoal foram codificados e mantidos em sigilo.

4.8. Análise estatística

Primeiramente avaliou-se a distribuição da amostra classificando-a em normal ou não normal, para que se pudesse utilizar testes paramétricos ou não paramétricos. Para análise dos dados, sejam eles sociodemográficos ou clínicos, utilizou-se: estatística

descritiva; teste do χ^2 (Qui-quadrado), teste t ou teste Mann Whitney, para comparação de grupos; O modelo de regressão linear de efeitos mistos foi considerado para verificar o efeito do tempo em relação aos desfechos. As comparações em cada tempo e cada grupo foi realizada através de contrastes ortogonais. Checamos os pressupostos do modelo através de gráficos de normalidade e de dispersão entre os resíduos *versus* os preditos. Os modelos foram implementados no programa SAS versão 9.3. Adotou-se nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos.

4.9.Aspectos éticos

Todas as participantes receberam esclarecimentos individuais a respeito dos objetivos, relevância e metodologia do estudo por meio de exposição oral e escrita. Os princípios de confiabilidade dos dados obtidos, manutenção da autonomia dos participantes, sigilo à identificação pessoal e beneficência dos propósitos foram respeitados. O estudo foi iniciado apenas após aprovação pelo CEP HC-FMRP-USP, que se encontra no anexo G. O TCLE está no anexo H.

4.10.Riscos e benefícios associados à pesquisa

Não houve benefícios diretos aos participantes da pesquisa. Os riscos dos procedimentos propostos eram mínimos, geralmente apenas um incômodo passageiro. Ao voluntário havia a possibilidade de interromper sua participação na pesquisa em qualquer momento que julgasse necessário ou conveniente sem quaisquer prejuízos a ele. A avaliação do desempenho foi feita por meio de testes simples que já foram amplamente utilizados em outras pesquisas. Alguns deles podem trazer certo

desconforto respiratório (falta de ar) e o sujeito também pôde interrompê-lo quando julgado necessário. Os testes foram realizados nas dependências da universidade. Caso ocorresse algum evento não previsto, o participante seria imediatamente assistido pela equipe de profissionais.

5.RESULTADOS

5.1.Caracterização dos grupos

Conforme a tabela 1, as mulheres recrutadas no estudo não mostraram diferenças significativas com relação a idade, índice de massa corpórea e paridade. Houve diferença significativa entre os grupos com relação as escalas de medos e crenças (FABQ-Brazil), depressão e ansiedade (PHQ4), tipo de dor (DN4), e a escala de catastrofização (*Pain catastrophic scale*). Essa diferença é habitualmente relatada ao grupo de estudo.

Tabela 1

Características dos grupos DPC e controle e comparação de escores dos questionários
 IMC: Índice de massa corpórea, kg/m²; *FABQ-Brazil: Fear Avoidance Beliefs Questionnaire*; *PHQ4: The Patient Health Questionnaire*; *DN4: Douleur Neuropathique 4*; *TAMPA: Tampa Scale for Kinesiophobia*; *Pain Catastrophic: The Pain Catastrophic scale*.

Tabela 1. Caracterização dos participantes incluídos no estudo.

	Saudável (n = 21)	DPC (n = 21)	p
Idade (média±dp)	38.0±7.3	38.2±6.0	.8109
IMC (média±dp)	26.2±4.4	27.6±5.8	.4065
Paridade (média, alcance)	1, 0-4	1, 0-3	.926
VAS (média±dp)	---	76.4±22.1	---
DN4 (média±dp)	---	4, 3-8	---
PHQ (média±dp)	1, 0-6	9, 3-12	<.0001
TSK (média±dp)	---	18, 9-27	---

PCS (média±dp)	---	33, 15-51	---
Carga (média±dp)	34.2±5.9	21.8±6.2	<.0001

Mulheres com dor pélvica crônica apresentam um limiar de dor reduzido, quando comparado com mulheres saudáveis (tabelas 2, 3, 4 e 5, nas 4 semanas). Em indivíduos saudáveis o limiar de dor aumentou imediatamente após a atividade física, não estabilizando em 20 minutos na 1ª semana (tabela 2) e, estabilizando 20 minutos após o treinamento, nas semanas 2, 3 e 4 (tabelas 3, 4 e 5). Em indivíduos com DPC o limiar de dor diminuiu logo após a atividade física estabilizando 10 minutos após o treinamento, na semana 1 (tabela 2). Na segunda, terceira e quarta semanas o limiar de dor permaneceu baixo após o treinamento e persistiu baixo após 20 minutos (tabela 3, 4 e 5).

A frequência cardíaca média (FCM) aumentou em ambos os grupos (partindo de uma média basal aumentada no grupo DPC). Em indivíduos saudáveis, nas semanas 1 e 2 a FCM aumentou logo após o exercício, estabilizando 10 minutos após (tabelas 2 e 3). Nas semanas 3 e 4 a FCM aumentou após exercício se estabilizando somente 20 minutos após (tabelas 4 e 5).

No grupo DPC a FCM aumentou e se estabilizou somente 20 minutos após o exercício proposto (tabelas 2, 3, 4 e 5 nas 4 semanas).

A pressão arterial média (PAM) sofreu um aumento após o exercício em ambos os grupos, com o grupo DPC partindo de uma PAM aumentada, comparado ao grupo saudável. A PAM se mostrou estabilizada após 10 minutos em todas as semanas no grupo saudável (tabelas 2, 3, 4 e 5). No grupo DPC a PAM se estabilizou em 10 minutos na primeira, terceira e quarta semanas (tabelas 2, 4 e 5), na segunda semana ela se estabilizou somente após 20 minutos (tabela 3).

A pressão arterial sistólica (PAS) aumentou em ambos os grupos, após o exercício proposto com a PAS basal aumentada, no grupo DPC. No grupo saudável a PAS se estabilizou após 10 minutos em todas as semanas (tabelas 2, 3, 4 e 5). No grupo DPC a PAS se estabilizou 10 minutos após a intervenção nas semanas 1 e 3 (tabelas 2 e 4). A PAS se estabilizou após 20 minutos nas semanas 2 e 4 (tabelas 3 e 5).

A pressão arterial diastólica (PAD) se comportou de forma variada em ambos os grupos, no decorrer das 4 semanas com a PAD basal aumentada, no grupo DPC. No grupo saudável a PAD aumentou logo após o exercício e se estabilizou após 10 minutos nas semanas 1 e 3 (tabelas 2 e 4). A PAD se manteve estabilizada mesmo após o exercício nas semanas 2 e 4 (tabelas 3 e 5). No grupo DPC a PAD sofreu um aumento e se estabilizou após 10 minutos nas semanas 2 e 4 (tabelas 3 e 5). A PAD se manteve estabilizada mesmo após o exercício nas semanas 1 e 3 (tabelas 2 e 4).

Tabela 2. Limiar de dor por pressão, frequência cardíaca e pressão arterial dos sujeitos entre diferentes tempos de avaliação, na primeira semana.

	Grupo saudável (n=21)				p	Grupo DPC (n=21)			
	média±dp	95% CI Diferença estimada entre média		média±dp		95% CI Diferença estimada entre média		p	
		LI	LS			LI	LS		
Limiar de dor por pressão									
basal	2.85±0.35					2.13±0.38			
Imediatamente após	3.35±0.46	-0.65	-0.32	<.0001		1.86±0.39	-0.10	-0.44	0.002
10 min após	3.10±0.40	-0.40	-0.07	0.004		2.08±0.44	-0.12	0.21	0.573
20 min após	3.02±0.42	-0.33	0.002	0.048		2.24±0.36	-0.27	0.055	0.189
Frequência cardíaca									
basal	75.40±10.40					85.0±12.9			
Imediatamente após	97.30±17.80	-26.78	-17.02	<.0001		113.30±17.2	-33.21	-23.45	<.0001
10 min após	77.60±8.50	-7.02	2.73	0.389		100.30±14.3	-20.21	-10.45	<.0001

20 min após	74.0±10.0	-3.45	6.30	0.56 6	88.30±12.60	-8.16	1.593	0.18 7
Pressão arterial média								
basal	87.0±6.0				92.9±6.6			
Imediatamente após	99.3±8.5	-15.02	-9.54	<.0001	103.8±5.9	-14.69	-8.21	<.0001
10 min após	88.5±7.6	-4.16	1.31	0.30 6	94.4±4.9	-4.31	1.16	0.26 1
20 min após	85.14±7	-0.83	4.64	0.17 3	91.4±5.4	-1.26	4.217	0.29 1
Pressão arterial sistólica								
basal	115.5±6.4				120.0±7.1			
Imediatamente após	132.8±7.9	-21.55	-12.91	<.0001	147.2±9.0	-31.55	-22.91	<.0001
10 min após	116.2±10.6	-5.03	3.60	0.74 5	124.5±7.2	-8.89	-0.25	0.03 8
20 min após	111.0±10.6	-0.20	8.84	0.04 0	118.0±7.7	-2.31	6.31	0.36 4
Pressão arterial diastólica								
basal	72.7±7.1				79.2±7.1			
Imediatamente após	82.7±11.1	-12.90	-7.09	<.0001	82.0±6.0	-5.71	0.09	0.05 8
10 min após	74.7±7.1	-4.90	0.90	0.17 7	79.5±5.7	-3.14	2.67	0.87 2
20 min após	72.2±6.1	-2.48	3.33	0.77 2	78.0±5.5	-1.67	4.14	0.40 4

Tabela 3. Limiar de dor por pressão, frequência cardíaca e pressão arterial dos sujeitos entre diferentes tempos de avaliação, na segunda semana.

	Grupo saudável (n=21)				p	Grupo DPC (n=21)			
	média±dp	95% CI Diferença estimada entre média		média±dp		95% CI Diferença estimada entre média		p	
		LI	LS			LI	LS		
Limiar de dor por pressão									
basal	2.86±0.3 1					2.28±0.32			
Imediatamente após	3,21±0.4	-0.51	-0.17	<.0001	2.15±0.39	-0.03	0.29	0.131	
10 min após	3.13±0,4 6	-0.43	-0.10	0.001	2.22±0.34	-0.10	0.22	0.467	
20 min após	2.96±0.3 4	-0.26	0.06	0.234	2.26±0.43	-0.14	0.18	0.848	
Frequência cardíaca									
basal	72.38±7. 76					82.86±12. 2			
Imediatamente após	87.1±15. 79	-19.5 9	-9.83	<.0001	111.5±15. 17	-33.5 4	-23.7 8	<.0001	
10 min após	75.57±10 .59	-8.06	1.68	0.200	92.95±12. 35	-14.9 7	-5.21	<.0001	
20 min após	71.57±9. 39	-4.06	5.68	0.745	83.76±12. 53	-5.78	3.97	0.716	
Pressão arterial média									
basal	89.81±8. 91					92.76±7.4 9			
Imediatamente após	96.05±8. 27	-8.97	-3.49	<.0001	104.2±7.9 1	-14.2 1	-8.73	<.0001	

10 min após	89±9.79	-1.93	3.55	0.562	95.81±8.3 4	-5.78	-0.30	0.0 29
20 min após	86.95±10 .5	0.11	5.59	0.041	94.14±7.5 2	-4.12	1.36	0.3 23
Pressão arterial sistólica								
basal	116±10.7 8				121.3±11. 06			
Imediatamente após	129.2±13 .03	-17.5 0	-8.87	< 0001	150.1±12. 37	-33.0 8	-24.4 4	< 000 1
10 min após	115.6±11. 65	-3.93	4.70	0.863	127.1±12. 62	-10.0 8	-1.44	0.0 09
20 min após	114.5±11. 66	-2.79	5.84	0.489	123.3±12. 14	-6.36	2.27	0.3 52
Pressão arterial diastólica								
basal	76.71±8. 72				78.52±6.8 7			
Imediatamente após	79.57±7. 37	-5.76	0.05	0.054	81.05±7.3	-5.43	0.38	0.0 89
10 min após	75.62±10 .61	-1.81	4.00	0.460	80.14±7.9 5	-4.52	1.29	0.2 75
20 min após	73.14±10 .85	0.66	6.48	0.016	79.38±6.9 5	-3.76	2.05	0.5 63

Tabela 4. Limiar de dor por pressão, frequência cardíaca e pressão arterial dos sujeitos entre diferentes tempos de avaliação, na terceira semana.

	Grupo saudável (n=21)				p	Grupo DPC (n=21)			
	média±dp	95% CI Diferença estimada entre média		média±dp		95% CI Diferença estimada entre média		p	
		LI	LS			LI	LS		
Limiar de dor dor por pressão									
basal	2.86±0.34					2.29±0.36			
Imediatamente após	3.26±0.29	-0.57	-0.24	<.0001		2.15±0.45	-0.03	0.29	0.113
10 min após	3.25±0.41	-0.55	-0.22	<.0001		2.17±0.44	-0.05	0.28	0.176
20 min após	2.99±0.4	-0.29	0.03	0.113		2.23±0.4	-0.10	0.22	0.491
Frequência cardíaca									
basal	75.95±8.5 2					83.9±13.6 9			
Imediatamente após	98.52±12. 79	-27.4 5	-17.6 9	<.0001		114.6±15. 94	-35.5 9	-25.8 3	<.0001
10 min após	81.71±11. 01	-10.6 4	-0.88	0.021		95.38±13. 64	-16.3 5	-6.59	<.0001
20 min após	74.86±9.1 2	-3.78	5.97	0.660		84.57±12. 94	-5.54	4.21	0.789
Pressão arterial média									
basal	87.9±7.62					92.38±6.5 9			
Imediatamente após	95.48±8.4 7	-10.3 1	-4.83	<.0001		99.29±6.9 6	-9.64	-4.16	<.0001
10 min após	89.48±7.4 5	-4.31	1.16	0.261		94.33±6.8 1	-4.69	0.78	0.162

20 min após	86.62±8.8 3	-1.45 5	4.02	0.357	92.67±6.9 5	-3.02	2.45	0.83 8
Pressão arterial sistólica								
basal	114.2±9.8				120.3±9			
Imediatamente após	127.4±13. 79	-17.4 6	-8.82	<.0001	135.9±12. 84	-19.8 9	-11.2 5	<.0001
10 min após	117.1±10. 69	-7.22	1.41	0.187	124.3±9.3 6	-8.36	0.27	0.06 6
20 min após	112.4±10. 68	-2.50	6.12	0.411	120.7±9.3 5	-4.74	3.89	0.84 6
Pressão arterial diastólica								
basal	74.71±7.5				78.52±6.7 5			
Imediatamente após	79.48±7.9 7	-7.67	-1.85	0.001	81±6.86	-5.38	0.43	0.09 5
10 min após	75.76±8.2 6	-3.95	1.86	0.480	79.38±6.8	-3.76	2.05	0.56 3
20 min após	73.71±8.9 8	-1.90	3.90	0.500	78.62±7.1	-3.00	2.81	0.94 9

Tabela 5. Limiar de dor por pressão, frequência cardíaca e pressão arterial dos sujeitos entre diferentes tempos de avaliação, na quarta semana.

	Grupo saudável (n=21)				p	Grupo DPC (n=21)			
	média±dp	95% CI Diferença estimada entre média		média±dp		95% CI Diferença estimada entre média		p	
		LI	LS			LI	LS		
Limiar de dor por pressão									
basal	2.85±0.33					2.26±0.27			
Imediatamente após	3.29±0.41	-0.6 1	0.28	< 0001		2.29±0.41	-0.19 0.13		0.7 05
10 min após	3.14±0.45	-0.4 5	0.12	0.001		2.23±0.43	-0.14 0.19		0.7 74
20 min após	2.93±0.4	-0.2 4	0.08	0.338		2.23±0.41	-0.14 0.19		0.7 74
Frequência cardíaca									
basal	72.33±8.8 6					84.52±12. 91			
Imediatamente após	86.33±11. 83	-18. 87	9.12	< 0001		113.8±15. 22	-34.2 -24.4 1 5		< 00 01
10 min após	78.48±11. 4	-11. 02	1.26	0.014		94.33±13. 79	-14.6 -4.93 8		< 00 01
20 min após	72.9±9.77	-5.4 5	4.30	0.818		85.1±12.9 1	-5.45 4.30		0.8 18
Pressão arterial média									
basal	87.95±7.5 3					91.95±7.2			
Imediatamente após	91.9±7.84	-6.6 9	-1.21	0.005		98.76±8.3 2	-6.69 -1.21		0.0 05
10 min após	87.9±6.6	-2.6 9	2.78	0.973		94.48±7.0 8	-2.69 2.78		0.9 7

20 min após	86.57±8.8 9	-1.3 6	4.12	0.323	92.33±7.1 7	-1.36	4.12	0.3 2
Pressão arterial sistólica								
basal	113.9±7.4 5				119±8.83			
Imediatamente após	121.8±12.09	-12.17	-3.53	0.000	133.5±13.07	-18.79	-10.15	<.0001
10 min após	116.6±9.39	-7.03	1.60	0.218	125.2±9.43	-10.50	-1.87	0.005
20 min após	113.2±11.45	-3.60	5.03	0.745	118.9±9.1	-4.22	4.41	0.96
Pressão arterial diastólica								
basal	75±8.25				78.48±7.38			
Imediatamente após	75.9±7.05	-4.81	1.00	0.199	81.43±7.87	-5.86	-0.04	0.047
10 min após	73.52±6.05	-1.43	4.38	0.319	79.24±7.11	-3.67	2.14	0.607
20 min após	73.38±6.05	-1.29	4.52	0.27	78.95±7.45	-3.38	2.43	0.74

Os valores dos limiares de dor comparado à pressão arterial e frequência cardíaca no grupo saudável variaram significativamente logo após o exercício. O limiar de dor tendeu a variar no decorrer das semanas de treinamento, estabilizando rapidamente nos tempos 10min e 20min, o mesmo aconteceu na FC, PAM, PAD e PAS. Sobre os valores dos limiares de dor comparado com a pressão arterial no grupo DPC, foi possível observar uma correlação. Quando o limiar de dor diminuiu (logo após o exercício), a pressão arterial média, sistólica e diastólica aumentaram, e no decorrer das mensurações 10min e 20min, pareceu demorar para estabilizar o limiar de dor e a pressão arterial. No grupo DPC existiu baixa variação do limiar de dor, tanto antes, como após o exercício,

alta variação da FC e da pressão sistólica, mas baixa variação da pressão diastólica antes e após o exercício.

Gráfico 1

Representação do limiar de dor no grupo controle e DPC, nas quatro semanas.

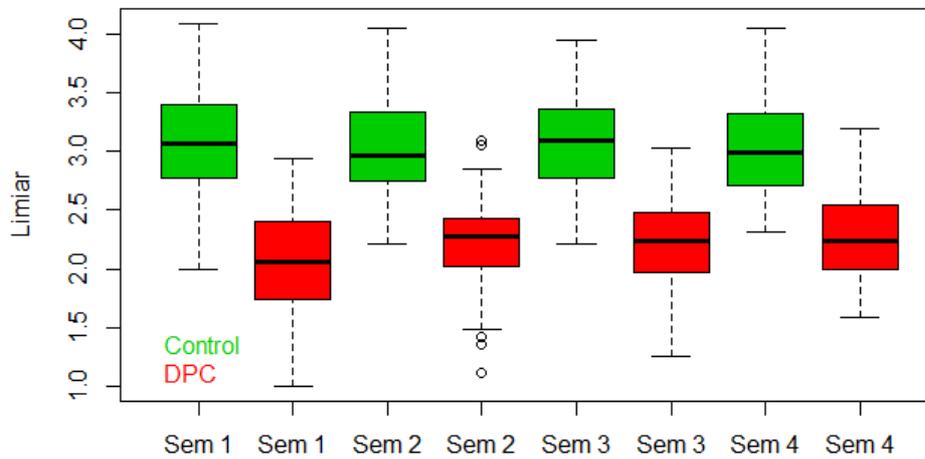


Gráfico 2

Representação da média da pressão arterial dos grupos na 1ª semana

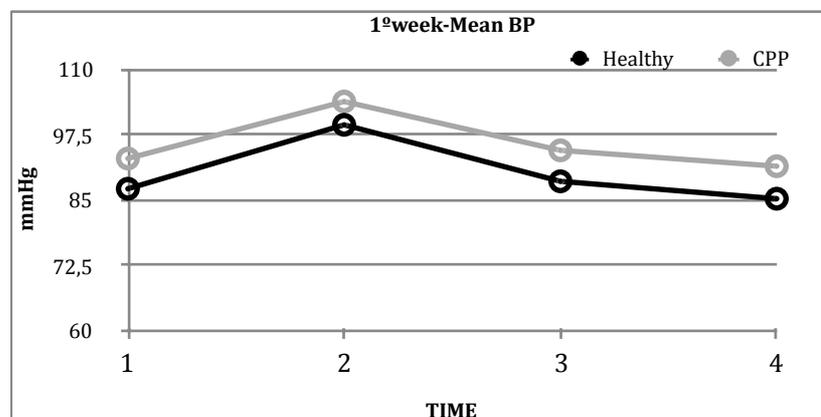


Gráfico 3

Representação da média da pressão arterial dos grupos na 2ª semana

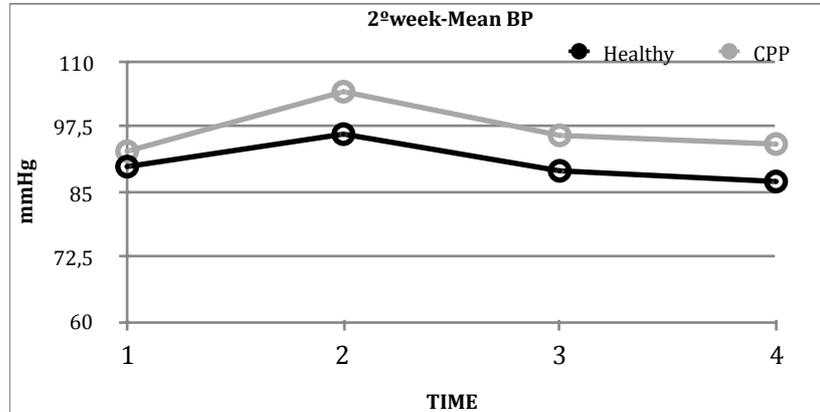


Gráfico 4

Representação da média da pressão arterial dos grupos na 3ª semana

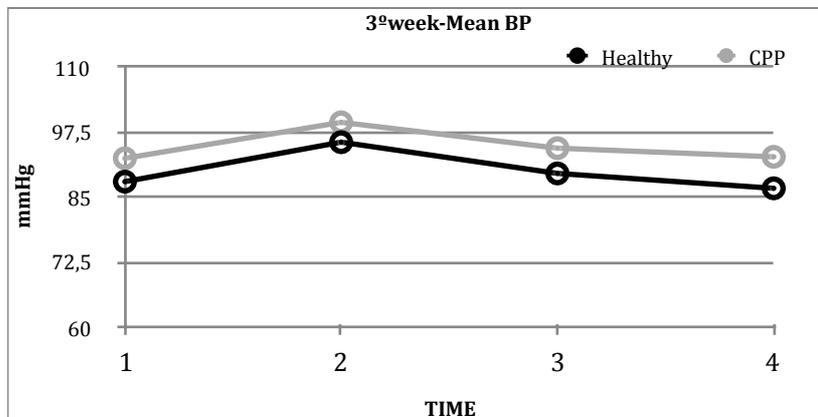


Gráfico 5

Representação da média da pressão arterial dos grupos na 4ª semana

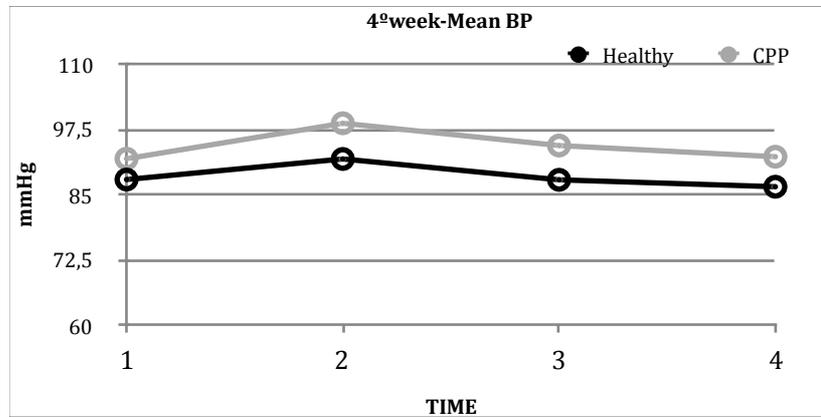


Gráfico 6

Representação da frequência cardíaca na 1ª semana

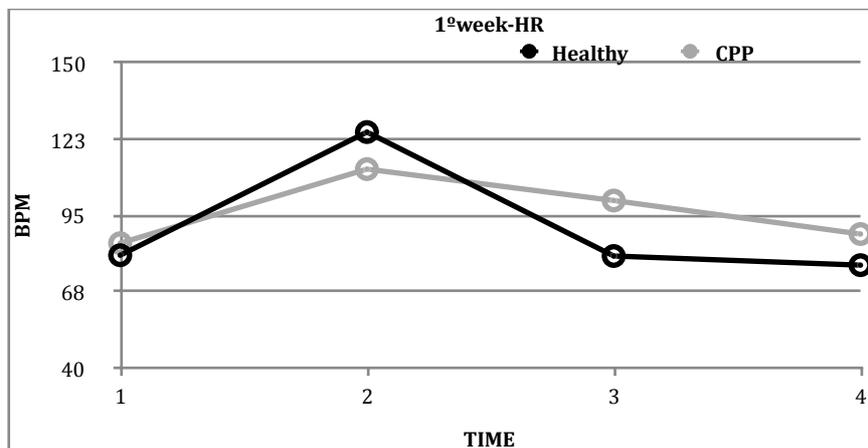


Gráfico 7

Representação da frequência cardíaca na 2ª semana

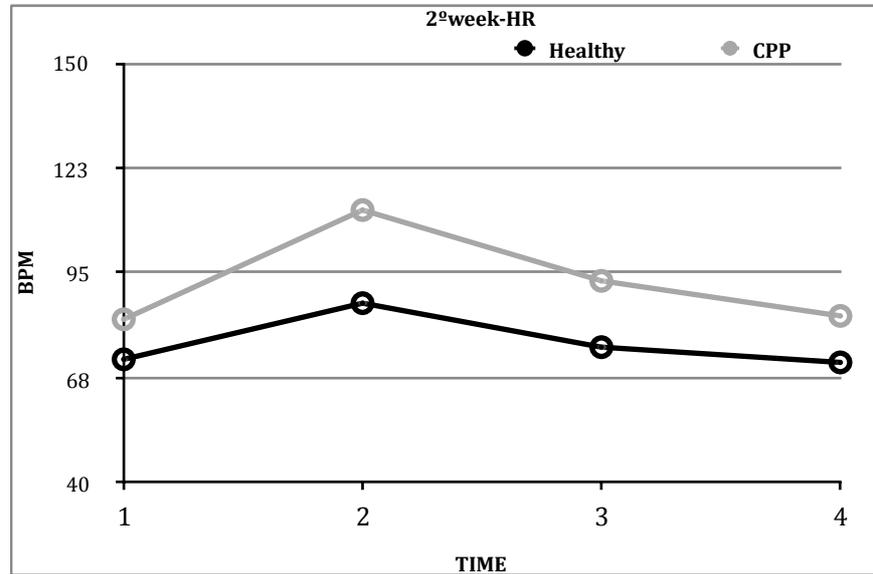


Gráfico 8

Representação da frequência cardíaca na 3ª semana

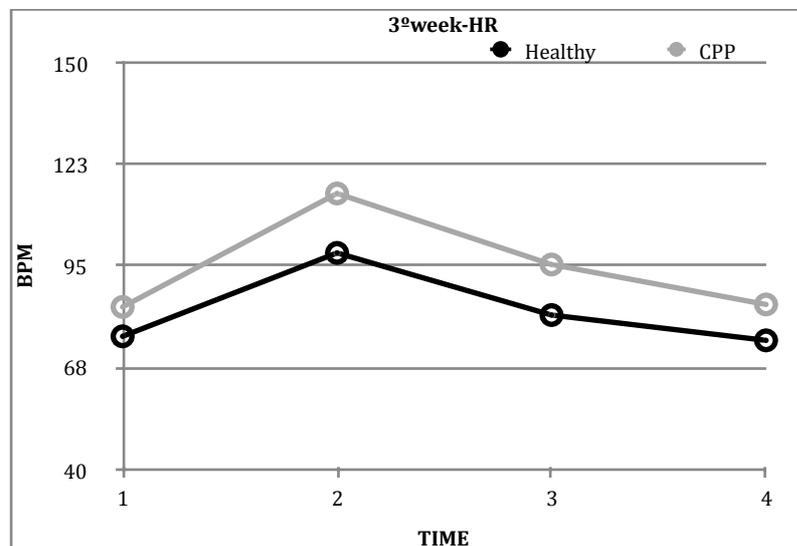


Gráfico 9

Representação da frequência cardíaca na 4ª semana

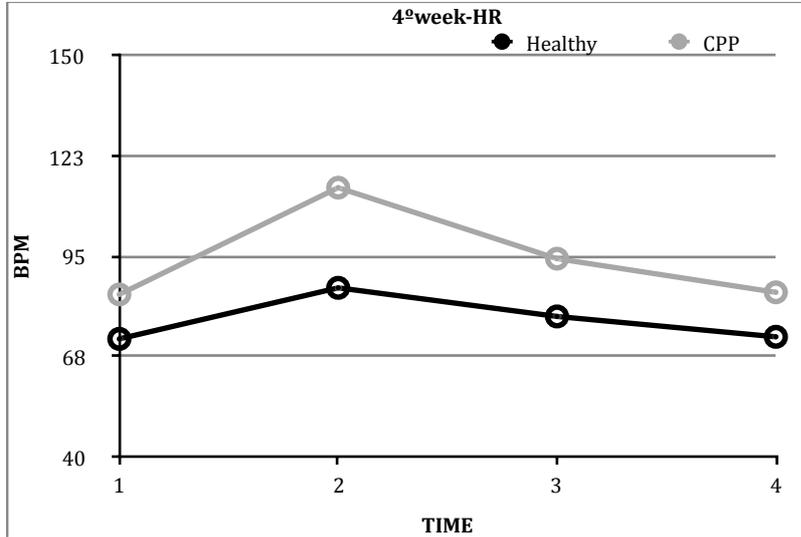


Grafico 10

Representação gráfica de comparação entre PAS, PAD, PAM e FC sobre o limiar de dor nas quatro semanas, no grupo saudável

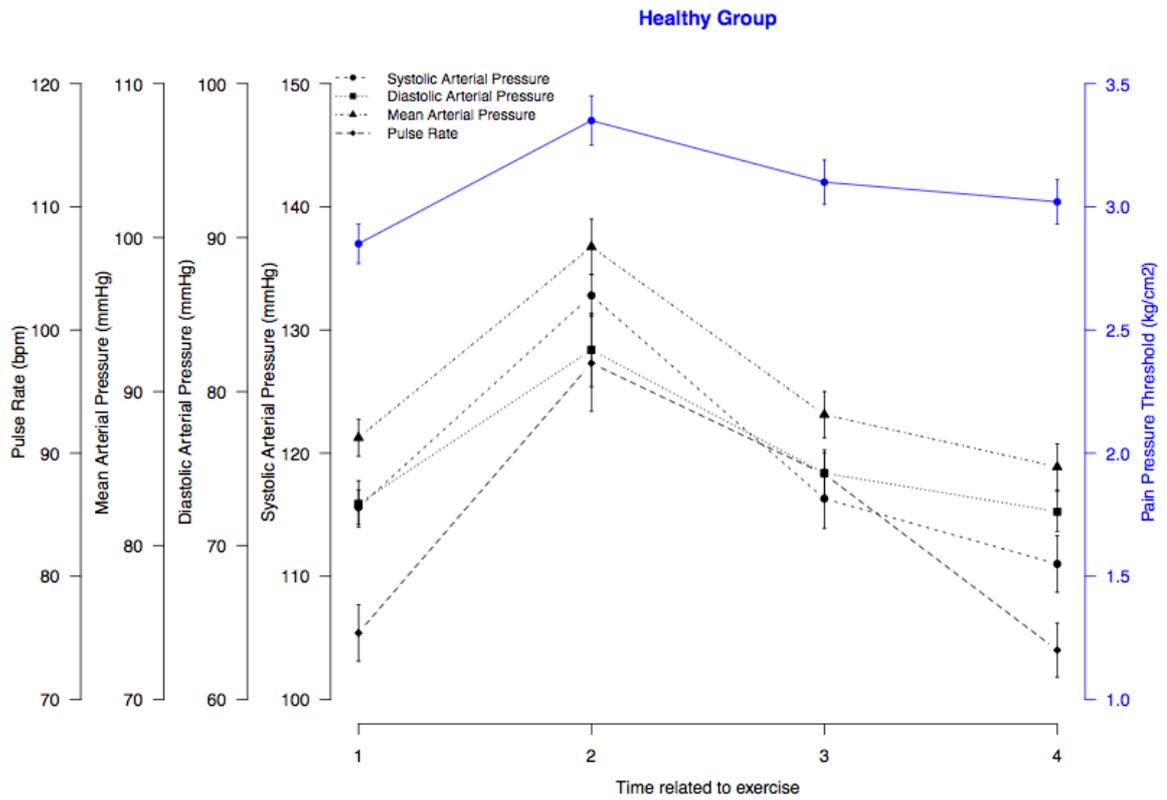
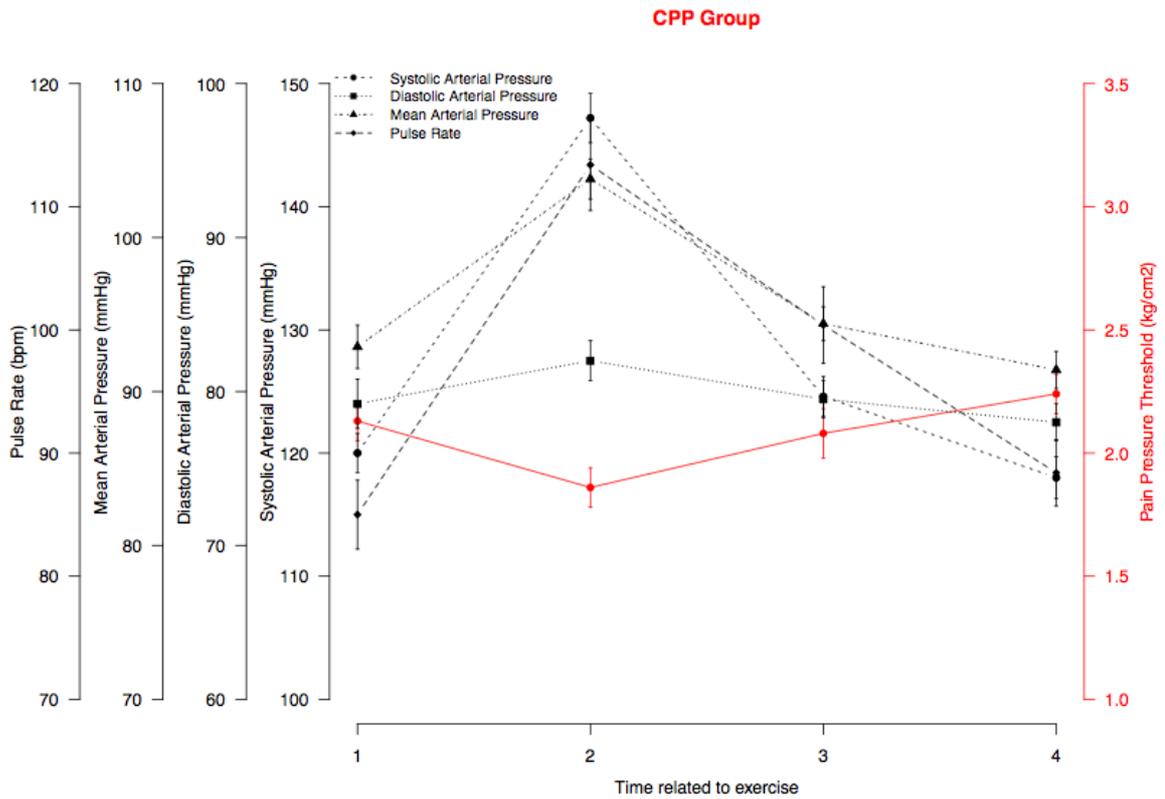


Grafico 11

Representação gráfica de comparação entre PAS, PAD, PAM e FC sobre o limiar de dor nas quatro semanas, no grupo DPC



6.DISCUSSÃO

Os limiares de dor em mulheres com DPC se comportaram de maneira diferente aos limiares das mulheres saudáveis. Enquanto os das primeiras diminuem após o exercício de resistência de força, observamos um aumento nos limiares de dor das demais. Alguns estudos realizados com o uso de exercícios similares como o do presente estudo, em pessoas saudáveis, também demonstraram um aumento no limiar de dor^{86; 87}.

Também observamos uma correlação significativa entre a mudança dos limiares e a mudança concomitante dos parâmetros cardiovasculares. Estudos em animais tem demonstrado que a percepção de dor está diretamente associada a mudanças dos parâmetros cardiovasculares^{166; 172}. Uma característica da nossa amostra de mulheres com DPC é que elas, embora não tenham diagnóstico de hipertensão arterial, apresentaram níveis pressóricos significativamente superiores às mulheres saudáveis. Estes níveis elevados podem induzir adaptações nos baroreceptores, que são estruturas fundamentais no processo de modulação e adaptação da pressão arterial (explicação mais detalhada abaixo).

Há evidências que existem vias comuns entre a modulação cardiovascular e de dor, no sistema nervoso central. Estas vias são as projeções do núcleo do trato solitário (NTS) sobre os núcleos A5 e A6 (locus coeruleus, LC) da medula¹⁶⁹. Informações provenientes deles descendem até a região do núcleo do cordão espinhal, que regula o tônus cardiovascular, tanto simpático, quanto parassimpático³⁸. Essa região tem conexão íntima com os núcleos da rafe, periaqueductal cinzenta e medula rostral ventrolateral. Esses núcleos, por sua vez fazem parte do conjunto de estruturas associadas ao complexo modulador da percepção de dor^{166; 168}. Acredita-se que eles sejam responsáveis pelo efeito da CPM, antigamente conhecido como DNIC observado quando ativo²⁸.

Sabe-se que a modulação da dor em portadoras de dor crônica é diferente, mais comumente deficitária, quando comparada a pessoas saudáveis. Ela é caracterizada por uma exaustão do sistema inibitório descendente da dor (conhecido como sistema regulatório da dor), contribuindo para o desenvolvimento e avanço da dor crônica.³⁸ Os

sistemas envolvidos na modulação da dor, em nível cerebral é a PAG, NRM e a RVM.^{166,38,168} Um indicador de alteração na atividade inibitória descendente da dor é a ativação do CPM, que funciona ativando analgesia em outras áreas do corpo onde uma estimulação nociva não foi aplicada, em pessoas saudáveis, porém em pessoas com dor crônica este sistema parece não ser ativo, aumentando a dor generalizada^{187; 188}. A hiperalgesia em pacientes com dor crônica pode ser explicada também pelo aumento dos potenciais de ação de fibras nociceptivas, e até mesmo fibras não nociceptivas, aumentando a sensibilidade de estímulos que antes não eram dolorosos (inócuos), após um tempo (nos neurônios de primeira ordem, no corno dorsal), podendo evoluir o quadro clínico para a sensibilização central²⁰⁵. Estruturas envolvidas na sensibilização central são particularmente o NTS e NRM, que também possuem envolvimento com a regulação do sistema cardiovascular¹⁶⁶. Levando estes mecanismos em consideração foi observado que as pacientes com DPC do presente estudo, através da mensuração de dor pelo algômetro de pressão demonstraram sensibilidade a dor aumentada após exercício físico, diferenciando das mulheres saudáveis, sugerindo uma desregulação do sistema CPM que mostra ser alterado em pessoas portadoras de dor crônica, pelo fato de pessoas com dor crônica não possuir o sistema descendente da dor normalizado²⁸. A sensibilização central se caracteriza por um aumento de potenciais de ação sobre neurônios nociceptivos no sistema nervoso central (SNC), quando o mesmo está em estado de equilíbrio ou em estado subliminar²⁰⁶. Nossas pacientes possuem esta característica, indicando a presença da sensibilização central.

Sabe-se que há uma relação íntima entre o sistema de modulação de dor e o sistema de modulação da pressão arterial, representado aqui pelos baroreceptores. Essas estruturas são mecanicamente sensitivas e estão presentes principalmente no seio carotídeo e no arco da aorta, tendo relação com sistema límbico e hipotalâmico, quando o sistema simpático é ativado por ansiedade, medo ou estresse físico (ainda não está totalmente elucidado se estas vias são ativadas por total em portadores de dor clínica e/ou experimental), e respondem a mudanças da pressão arterial intravascular^{166;207}. Quando ocorre um aumento desses níveis, o baroreceptor é estimulado, o que gera um estímulo aferente que caminha pelas vias do seio da carótida, depressor da aorta e nervo vagal até alcançar as regiões no NTS, na medula, onde é feita a primeira sinapse. A segunda

sinapse ainda não foi totalmente elucidada sobre seus caminhos, mas existe a teoria que indica múltiplas sinapses dos baroreceptores nas estruturas do núcleo vagal dorsal, núcleo reticular lateral, núcleo ambíguo e núcleo reticular gigantocelular²⁰⁸. Os baroreceptores em pessoas saudáveis são ativados pelo aumento da pressão arterial (decorrente no caso, de exercício físico), por ativação simpática decorrente de um reflexo somatosensorial, aumentando a atividade eferente do NTS, que leva à ativação de áreas responsáveis pela inibição descendente da dor, o que ocasiona um aumento dos limiares periféricos da dor, como observamos no grupo de mulheres saudáveis do presente estudo. Indivíduos portadores de dor crônica por sua vez, parecem apresentar disfunção do sistema regulatório da dor mediado pela pressão arterial e consequentemente ativação dos baroreceptores¹⁶⁴. Uma hipótese aventada é que os baroreceptores sofram um *resetting*. Isto seria um evento ocasionado pela ativação constante dos baroreceptores em situações de dor e consequentemente elevação da pressão arterial. Os baroreceptores, quando muito requeridos tendem a “fadigar” pelo aumento constante da pressão arterial, sofrendo uma certa resistência a estimulação simpática, aumentando o seu limiar de ativação, em outras palavras, sendo necessário um estímulo muito forte para que ele se torne ativo¹¹⁷.

As múltiplas sinapses dos baroreceptores culminam para a liberação predominante de opioides endógenos (como a beta endorfina, por exemplo), que por sua vez, também é um importante neurotransmissor relacionado às vias moduladoras ou indutoras de analgesia endógena.³⁸ Estudos em animais mostraram que ratos hipertensos se comportam com aumento da sensibilidade a dor, após estímulos dolorosos, e este efeito foi reversível quando aplicado um opioide^{209; 210}. Ratos saudáveis mostraram não diminuir a sensibilidade a dor, sem ativação significativa dos endógenos opioides^{211; 212}. Estudos em humanos não conseguiram demonstrar os mecanismos opioides; parece não haver a liberação de opioides endógenos como principal fator para o aumento dos limiares de dor¹¹⁶, ao que parece o sistema noradrenérgico está mais envolvido na modulação da dor²¹³. Os caminhos noradrenérgicos, em especial os adrenoreceptores alfa-2A, são componentes cruciais para o sistema descendente inibitório da dor²¹⁴. Em estudos com animais foi observado que quando feito *knockout* de adrenoreceptores alfa-2A, eles desenvolvem hiperalgesia acentuada¹⁴⁷. Estudos em humanos são ainda

muito escassos, na relação modulação de dor e o sistema adrenérgico. Humanos com dor crônica demonstraram que o aumento de adrenoreceptores alfa-2A leva a analgesia, por aumento da pressão arterial, diminuindo a sensibilidade a dor, porém quando bloqueado o sistema alfa-2A a analgesia ainda ocorria e pacientes com dor crônica e pressão mais baixa que o restante do grupo, possuíam hiperalgesia²¹⁵. Isto pode acontecer pela super regulação do bloqueador de alfa-2A (yoimbina). Outros estudos demonstraram que aplicação de yoimbina intravenosa, resulta num aumento significativo se reclamações de dor^{216; 217}. Ainda aplicação de yoimbina aumentou em 18% a reclamação de sensibilidade a dor, durante estímulo isquêmico¹¹⁷. Se torna inconclusivo o papel dos adrenoreceptores na modulação da dor em humanos, ainda são necessários estudos com ênfase nestes dois aspectos fisiológicos.

A relação entre o CPM, baroreceptor, sistema opioideo endógeno e sistema adrenérgico é íntima. Em pessoas saudáveis os mecanismos de regulação da dor se mostram orquestrados por estes componentes interconectados, levando a analgesia (aumento dos limiares periféricos de dor), após a prática de exercício físico de resistência de força. Em pessoas com dor crônica o mesmo não é observado, demonstrando uma possível desregulação das vias descendentes dos sistemas descritos acima (diminuindo os limiares periféricos de dor). O papel dos mecanismos de modulação da dor crônica e atuação conjunta dos sistemas CPM, baroreceptor, sistema opioideo endógeno e sistema adrenérgico ainda precisam ser mais explorados para serem elucidados.

7.CONCLUSÕES

O presente estudo constatou que mulheres com DPC possuem limiar de dor reduzidos antes e após o exercício, e no decorrer de 4 semanas de exercício de resistência de força, quando comparado a mulheres saudáveis. O limiar de dor das mulheres com DPC tendem a não oscilar tanto após duas semanas, e existe uma correlação negativa com os parâmetros cardiovasculares (em especial PAS).

8.CONSIDERAÇÕES FINAIS

A desregulação do sistema nervoso autônomo pode ser um dos fatores responsáveis pela diminuição do limiar de dor pré e pós exercício físico. Sendo assim, se torna essencial

futuras investigações deste papel no limiar de dor e no exercício físico, em mulheres com DPC. O exercício físico de resistência de força é favorável no aspecto de ganho morfológico funcional, melhorando a saúde física e mental, levando a uma melhor qualidade de vida (aumento da funcionalidade para realizar as atividades físicas diárias). Devido aos fatores físicos, psicológicos e sociais, se torna imprescindível o acompanhamento interprofissional (medicina, fisioterapia, terapia ocupacional, psicologia, educação física e nutrição), para que o atendimento a esta população seja aprimorado.

9.AGRADECIMENTOS

A agência de fomento CAPES, ao Hospital das Clínicas da FMRP-USP e a Escola de Educação Física e Esporte (EEFERP-USP), às pacientes e acompanhantes que participaram do estudo e a todos os integrantes da pesquisa.

ANEXOS

ANEXO A (FABQ)

Tabela 1

Fear Avoidance Beliefs Questionnaire – versão português do Brasil (FABQ-Brasil).

	Pontuação						
Para cada afirmação, favor circular um número de 0 a 6, para informar quanto as atividades físicas como fletir o tronco, levantar, caminhar ou dirigir, afetam ou afetariam sua dor nas costas							
1. Minha dor foi causada por atividade física	0	1	2	3	4	5	6
2. A atividade física faz minha dor piorar	0	1	2	3	4	5	6
3. A atividade física pode afetar minhas costas	0	1	2	3	4	5	6
4. Eu não deveria realizar atividades físicas que poderiam fazer a minha dor piorar	0	1	2	3	4	5	6
5. Eu não posso realizar atividades físicas que poderiam fazer minha dor piorar	0	1	2	3	4	5	6
Para cada afirmação, favor circular um número de 0 a 6, para informar quanto o seu trabalho normal afeta ou afetaria sua dor nas costas							
6. Minha dor foi causada pelo meu trabalho ou por um acidente de trabalho	0	1	2	3	4	5	6
7. Meu trabalho agravou minha dor	0	1	2	3	4	5	6
8. Eu tenho uma reivindicação de pensão em virtude da minha dor	0	1	2	3	4	5	6
9. Meu trabalho é muito pesado para mim	0	1	2	3	4	5	6
10. Meu trabalho faz ou poderia fazer minha dor piorar	0	1	2	3	4	5	6
11. Meu trabalho pode prejudicar minhas costas	0	1	2	3	4	5	6
12. Eu não deveria realizar meu trabalho normal com minha dor atual	0	1	2	3	4	5	6
13. Eu não posso realizar meu trabalho normal com minha dor atual	0	1	2	3	4	5	6
14. Eu não posso realizar meu trabalho normal até que minha dor seja tratada	0	1	2	3	4	5	6
15. Eu não acho que estarei de volta ao trabalho normal dentro de três meses	0	1	2	3	4	5	6
16. Eu não acho que algum dia estarei apto para retornar ao meu trabalho	0	1	2	3	4	5	6

FABQ-Phys: alternativas relacionadas à atividade física (itens: 1, 2, 3, 4 e 5); FABQ-Work: alternativas relacionadas ao trabalho (itens: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 15).

Nota: quanto maior o escore, maior é a crença do indivíduo em relação à atividade física e/ou atividade ocupacional e a piora da sua dor nas costas. Os itens 1, 8, 13, 14 e 16 não entram na contagem de pontos.

Instruções – itens relacionados com o relato de alguns pacientes sobre sua dor: 0 = discordo completamente; 1 = discordo razoavelmente; 2 = discordo ligeiramente; 3 = não sei dizer; 4 = concordo ligeiramente; 5 = concordo razoavelmente; 6 = concordo completamente.

ANEXO B (Escala TAMPA)

Aqui estão algumas das coisas que outros pacientes nos contaram sobre sua dor. Para cada afirmativa, por favor, indique um número de 1 a 4, caso você concorde ou discorde da afirmativa. Primeiro, você vai pensar se concorda ou discorda e, a partir daí, se totalmente ou parcialmente.

	Discordo totalmente	Discordo parcialmente	Concordo parcialmente	Concordo totalmente
1. Tenho medo de me machucar, se eu fizer exercícios.	1	2	3	4
2. Se eu tentasse superar esse medo, minha dor aumentaria.	1	2	3	4
3. Meu corpo está dizendo que alguma coisa muito errada está acontecendo comigo.	1	2	3	4
4. Minha dor provavelmente seria aliviada se eu fizesse exercício.	1	2	3	4
5. As pessoas não estão levando minha condição médica a sério.	1	2	3	4
6. A lesão colocou meu corpo em risco para o resto da minha vida.	1	2	3	4
7. A dor sempre significa que o meu corpo está machucado.	1	2	3	4
8. Só porque alguma coisa piora a minha dor, não significa que essa coisa é perigosa.	1	2	3	4
9. Tenho medo de que eu possa me machucar acidentalmente.	1	2	3	4
10. A atitude mais segura que posso tomar para prevenir a piora da minha dor é, simplesmente, ser cuidadoso para não fazer nenhum movimento desnecessário.	1	2	3	4
11. Eu não teria tanta dor se algo realmente perigoso não estivesse acontecendo no meu corpo.	1	2	3	4
12. Embora eu sinta dor, estaria melhor se estivesse ativo fisicamente.	1	2	3	4
13. A dor me avisa quando devo parar o exercício para eu não me machucar.	1	2	3	4
14. Não é realmente seguro para uma pessoa, com problemas iguais aos meus, ser ativo fisicamente.	1	2	3	4
15. Não posso fazer todas as coisas que as pessoas normais fazem, pois me machuco facilmente.	1	2	3	4
16. Embora alguma coisa me provoque muita dor, eu não acho que seja, de fato, perigoso.	1	2	3	4
17. Ninguém deveria fazer exercícios, quando está com dor.	1	2	3	4

Tabela 1 - Escala Tampa para Cinesiofobia - Brasil.

ANEXO C (PHQ-4)

Patient Health Questionnaire (PHQ-4)

Nome do (a) paciente: _____

QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE DO/A PACIENTE - 4 <small>72883</small> (Portuguese for Brazil version of the PHQ-4)				
Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo?	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir "para baixo", deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3- Se sentir nervoso, ansioso ou inquieto	0	1	2	3
4- Não ser capaz de parar ou controlar preocupações	0	1	2	3
<small>Copyright © 2005 Pfizer Inc. Todos os direitos reservados. Reproduzido sob permissão. EPI0905.PHQ9P</small>				

ANEXO D (Escala analógica visual, EVA)



ANEXO E (Instrumento DN4 – tipo de dor)

Questionário Para diagnóstico De Dor Neuropática – DN4

QUESTIONÁRIO PARA DIAGNÓSTICO DE DOR NEUROPÁTICA – DN4

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

ENTREVISTA DO PACIENTE

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

- 1- Queimação
- 2- Sensação de frio dolorosa
- 3- Choque elétrico

Sim	Não
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

- 4- Formigamento
- 5- Alfinetada e agulhada
- 6- Adormecimento
- 7- Coceira

Sim	Não
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXAME DO PACIENTE

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

- 8- Hipoestesia ao toque
- 9- Hipoestesia a picada de agulha

Sim	Não
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

- 10- Escovação

Sim	Não
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ESCORE

0 – Para cada item negativo 1 – Para cada item positivo

Dor Neuropática: Escore total a partir de 4/10.

() Dor Nociceptiva () Dor Neuropática

ANEXO F (Escala de catastrofização da dor)

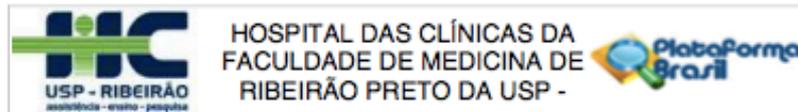
0 – not at all **1** – to a slight degree **2** – to a moderate degree **3** – to a great degree **4** – all the time

When I'm in pain ...

- ₁ I worry all the time about whether the pain will end.
- ₂ I feel I can't go on.
- ₃ It's terrible and I think it's never going to get any better.
- ₄ It's awful and I feel that it overwhelms me.
- ₅ I feel I can't stand it anymore.
- ₆ I become afraid that the pain will get worse.
- ₇ I keep thinking of other painful events.
- ₈ I anxiously want the pain to go away.
- ₉ I can't seem to keep it out of my mind.
- ₁₀ I keep thinking about how much it hurts.
- ₁₁ I keep thinking about how badly I want the pain to stop.
- ₁₂ There's nothing I can do to reduce the intensity of the pain.
- ₁₃ I wonder whether something serious may happen.

...Total

ANEXO G (Aprovação CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos do Exercício (exercise therapy) sobre os limites de dor em mulheres com dor pélvica crônica.

Pesquisador: Omero Benedito Poli Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38220514.3.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 942.930

Data da Relatoria: 26/01/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa de Omero Benedito Poli Neto, Daimo Roberto Lopes Machado, Thiago Mattar Cunha, Arthur Marques Zecchin de Oliveira, Antonio A Nogueira, Júlio César Rosa e Silva, Mariana Cecchi Salata, Marjory Lucia Firmino da Costa, vinculado ao DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRICIA da FMRP-USP.

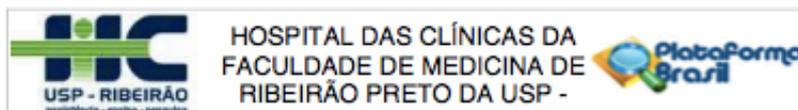
Objetivo da Pesquisa:

-- Verificar se os exercícios propostos alteram os limiares periféricos de dor em mulheres com dor pélvica crônica. Objetivo secundário (dependem do principal)-- Verificar se eventuais mudanças induzidas pelo exercício nos limiares periféricos se associam a alterações nos níveis plasmáticos de mediadores opioides (beta endorfina, encefalina e dinorfina) e não opioides (serotonina, dopamina, ACTH, adrenalina/noradrenalina e cortisol).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: os riscos previstos são mínimos. O questionário pode conter algumas perguntas que deixará a participante com vergonha. Caso ocorra, poderá se negar a responder a questão, sem nenhum prejuízo a ela. A coleta de sangue envolve a introdução de uma agulha bem fina em uma veia do seu braço. Poderá ocorrer uma pequena equimose ou (raramente) hematoma que se resolverá espontaneamente. O cateter é bastante confortável e será usado para minimizar o efeito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 942.930

da agulha em múltiplos acessos. Os limiares de dor (estímulo mínimo que começa a lhe causar dor) serão medidos por pressão ou choque. Nenhum dos estímulos será capaz de causar nenhum tipo de dano físico no seu braço, como isquemias ou queimaduras por exemplo. Os exercícios físicos serão realizados após treinamento e serão feitos em uma intensidade confortável. O exercício de força em aparelho será feito em aparelho articulado evitando queda de pesos ou barras e o exercício na água será realizado em piscina rasa, evitando eventual risco de afogamento. De qualquer forma, todos os procedimentos serão acompanhados por profissionais capacitados a fornecerem os primeiros socorros caso necessário: educador físico, fisioterapeuta e enfermeira.

Benefícios: os resultados da pesquisa poderão ajudar os profissionais que atendem mulheres com problemas parecidos com o seu a identificar algumas alterações e, futuramente, desenvolver técnicas com exercício físico para o tratamento delas. Identificação de fatores de risco e desenvolvimento de estratégias para prevenção, diagnóstico e tratamento precoce da dor pélvica crônica em mulheres.

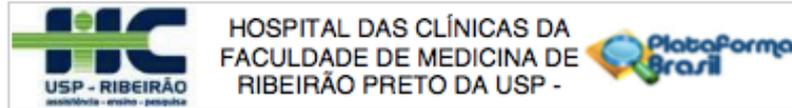
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de ensaio clínico aberto, randomizado, de grupos paralelos(1ª fase) e cruzados (2ª fase). O recrutamento dos sujeitos da pesquisa ocorrerá no Centro de videoendoscopia ginecológica e dor pélvica crônica do HCFMRP-USP (hospital universitário, nível terciário de atendimento na hierarquia do SUS). As intervenções serão realizadas na Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto. –Casos: serão elegíveis todas as mulheres em idade reprodutiva com dor pélvica crônica que ainda não iniciaram tratamento específico. Consideraremos a definição de dor pélvica crônica proposta pelo ACOG "dor cíclica na região inferior do abdome ou pelve com duração igual ou superior a 6 meses que cause desconforto considerável à mulher". Portadoras de dispareunia e/ou dismenorreia isolada não serão elegíveis, assim como grávidas, praticantes de atividade física em nível competitivo, mulheres portadoras de neoplasias malignas ou quaisquer condições que dificultem a realização de exercício físico. Serão alocadas mulheres com ciclo menstrual regular, durante a primeira fase do ciclo (D3 a D8). Também não serão elegíveis mulheres que apresentarem quaisquer outras limitações para execução das atividades propostas, que fizerem uso de drogas que possam intervir com os mediadores avaliados, diabéticas e portadoras de quaisquer outras condições crônicas. Será testado o efeito de duas modalidades de intervenções: cadeira extensora (Grupo CE) e corrida na água deepwater running (Grupo CA).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos solicitados no último parecer foram apresentados em novas versões.

Endereço:	CAMPUS UNIVERSITÁRIO		
Bairro:	MONTE ALEGRE	CEP:	14.048-900
UF:	SP	Município:	RIBEIRÃO PRETO
Telefone:	(16)3602-2228	Fax:	(16)3633-1144
		E-mail:	cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 042.930

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 2, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2 de 09/12/2014, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

RIBEIRÃO PRETO, 02 de Fevereiro de 2015

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3802-2228 Fax: (16)3833-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO H (Termo de consentimento livre e esclarecido)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Você não é obrigada a participar. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo ou pelo telefone (16) 3602-2228.

Título do Projeto: Efeitos do exercício físico sobre os limiares de dor em mulheres com dor pélvica crônica.

Pesquisadores Responsáveis: Prof. Dr. Omero Benedicto Poli Neto (16) 3602-2583/2311/0002, Prof. Dr. Dalmo Roberto Lopes Machado (16) 36020342/0342 e Prof. Dr. Thiago Mattar Cunha.

1) Este projeto pretende basicamente verificar se o exercício de resistência de força provoca diminuição da dor em sua pelve, e se houver a diminuição da dor, e se existe alguma correlação entre os limiares de dor e o sistema nervoso autônomo 2) Sua participação neste estudo será ser submetida a um tipo de exercício físico: chamado cadeira extensora onde você ficará sentada e fará força para esticar a perna e a coxa. Você fará o exercício duas vezes por semana durante quatro semanas. O exercício será rápido: cerca de 10 minutos na cadeira extensora. Você estará o tempo todo monitorada por um profissional especializado e usará um frequencímetro e um oxímetro para medir a frequência de batimento do seu coração e a quantidade de oxigênio no seu sangue. Além disso mediremos sua pressão com regularidade. Serão feitas antes, logo após, 10 minutos após e 20 minutos após a medida do seu limiar de dor (estímulo mínimo que começa a lhe causar dor) através de um aparelho que induz uma pressão no seu braço (aperta). Nesses mesmos momentos serão coletadas amostras de sangue de uma veia no seu braço, por isso manteremos um cateter fino e móvel dentro da sua veia após a

primeira punção (picada de agulha). Isto tem como objetivo minimizar seu desconforto, pois a presença do cateter é quase imperceptível. Essa coleta será realizada por uma enfermeira com vasta experiência; e o limiar de dor por uma fisioterapeuta também com vasta experiência no método. Se durante o exame você não se sentir confortável e segura, não haverá necessidade de prosseguir, ou seja, você pode desistir a qualquer momento do exame se assim o desejar.

3) Você não terá gastos financeiros adicionais. Priorizaremos que seus exercícios sejam realizados em datas pré-determinadas na Escola de Educação Física e Esporte da USP, campus de Ribeirão Preto. Disponibilizaremos passes de transporte público (se preciso) e hidratação. Todas as dúvidas referentes ao exame poderão ser sanadas pelos responsáveis definidos acima.

4) Teremos o compromisso de que você será devidamente orientada com relação ao tema, se isso for de seu interesse.

5) Essa pesquisa não implica em danos diretos previstos para você.

6) Os resultados da pesquisa poderão ajudar os profissionais que atendem mulheres com problemas parecidos com o seu a identificar algumas alterações e, futuramente, desenvolver técnicas com exercício físico para o tratamento delas.

7) Você terá a segurança de não ser identificada e ter mantido o caráter confidencial da informação relacionada à sua privacidade.

8) Nos comprometemos a prestar-lhe informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a sua vontade de continuar dele participando.

9) Você pode retirar o seu consentimento para participar deste estudo a qualquer momento, inclusive sem justificativas e sem qualquer prejuízo.

10) Você terá a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito da pesquisa. Qualquer questão a respeito do estudo ou de sua saúde deve ser dirigida aos responsáveis pelo projeto, designados no início deste termo, o que poderá ser realizada no Ambulatório AGDP que ocorre às 6^a feiras no período da manhã no balcão 1 – verde claro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ambulatório de Ginecologia, ou no Hospital das Clínicas da FMRPUSP (secretaria de pós-graduação 8^o andar) ou pelos telefones de contato informados no início desse termo. O Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP pode lhe oferecer

informações caso você não queira falar com nenhum dos pesquisadores responsáveis por este estudo.

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Efeitos do exercício físico sobre os limiares de dor em mulheres com dor pélvica crônica”, como sujeito. Fui devidamente informada em detalhes pelo(s) pesquisador(es) responsável(is) no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida, aos riscos e benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à indenização se houver danos decorrentes da pesquisa. Declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram asseguradas e que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade de participar desse estudo.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do voluntário

Nome (CREF) Assinatura do entrevistador/ testemunha

REFERÊNCIAS

- 1 MATHIAS, S. D. et al. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. **Obstet Gynecol**, v. 87, n. 3, p. 321-7, Mar 1996. ISSN 0029-7844 (Print) 0029-7844 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598948> >.
- 2 SILVA, G. P. et al. High prevalence of chronic pelvic pain in women in Ribeirao Preto, Brazil and direct association with abdominal surgery. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 66, n. 8, p. 1307-12, 2011. ISSN 1980-5322 (Electronic) 1807-5932 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915476> >.
- 3 ASLAM, N. et al. Visceral hyperalgesia in chronic pelvic pain. **BJOG**, v. 116, n. 12, p. 1551-5, Nov 2009. ISSN 1471-0528 (Electronic) 1470-0328 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19681848> >.
- 4 ZONDERVAN, K. T. et al. The community prevalence of chronic pelvic pain in women and associated illness behaviour. **Br J Gen Pract**, v. 51, n. 468, p. 541-7, Jul 2001. ISSN 0960-1643 (Print) 0960-1643 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11462313> >.
- 5 RAVSKY, A. **Dor pélvica crônica**. Belo Horizonte: 2001. 293-301
- 6 GUREJE, O., VON KORFF, M., SIMON, G. E., GATER, R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. **JAMA**, v. 280, n. 1, p. 147-51, 1998.
- 7 GOMES, K. O., TANAKA, A. C. Morbidade referida e uso dos serviços de saúde por mulheres trabalhadoras, Município de São Paulo. **Rev Saúde Pública**, v. 1, n. 1, p. 75-82, 2002.
- 8 COELHO, L. S. et al. Prevalence and conditions associated with chronic pelvic pain in women from Sao Luis, Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 47, n. 9, p. 818-25, Sep 2014. ISSN 1414-431X (Electronic) 0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25075577> >.
- 9 SILVA, G. P. O. G. et al. High prevalence of chronic pelvic pain in women in Ribeirao Preto, Brazil and direct association with abdominal surgery. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 66, n. 8, p. 1307-1312, 2011.
- 10 DANIELS, J. et al. Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 302, n. 9, p. 955-61, Sep 2 2009. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19724042> >.

- ¹¹ NOGUEIRA, A. A.; ROSA E SILVA, J. C.; POLI NETO, O. B. The Potential of Cesarean Section as a Causative Factor of Chronic Pelvic Pain. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 38, n. 2, p. 53-5, Feb 2016. ISSN 1806-9339 (Electronic) 0100-7203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26883861> >.
- ¹² EL TUMI, H. et al. Age-related changes in pain sensitivity in healthy humans: A systematic review with meta-analysis. **Eur J Pain**, v. 21, n. 6, p. 955-964, Jul 2017. ISSN 1532-2149 (Electronic) 1090-3801 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28230292> >.
- ¹³ KEMP, J. et al. Differences in age-related effects on myelinated and unmyelinated peripheral fibres: a sensitivity and evoked potentials study. **Eur J Pain**, v. 18, n. 4, p. 482-8, Apr 2014. ISSN 1532-2149 (Electronic) 1090-3801 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996843> >.
- ¹⁴ AL-HARTHY, M. et al. The effect of culture on pain sensitivity. **J Oral Rehabil**, v. 43, n. 2, p. 81-8, Feb 2016. ISSN 1365-2842 (Electronic) 0305-182X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371794> >.
- ¹⁵ DANNECKER, E. A. et al. Sex differences in delayed onset muscle soreness. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 43, n. 1, p. 78-84, Mar 2003. ISSN 0022-4707 (Print) 0022-4707 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629467> >.
- ¹⁶ HUBAL, M. J.; CLARKSON, P. M. Counterpoint: Estrogen and sex do not significantly influence post-exercise indexes of muscle damage, inflammation, and repair. **J Appl Physiol (1985)**, v. 106, n. 3, p. 1012-4; discussion 1014, 1022, Mar 2009. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19244551> >.
- ¹⁷ MOSSEY, J. M. Defining racial and ethnic disparities in pain management. **Clin Orthop Relat Res**, v. 469, n. 7, p. 1859-70, Jul 2011. ISSN 1528-1132 (Electronic) 0009-921X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249483> >.
- ¹⁸ STINSON FS, G. B., DAWSON DA, RUAN WJ, HUANG B, SAHA T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions. **Drug Alcohol Depend**, v. 80, n. 1, p. 105-116, 2005.
- ¹⁹ MEGHANI, S. H.; CHO, E. Self-reported pain and utilization of pain treatment between minorities and nonminorities in the United States. **Public Health Nurs**, v. 26, n. 4, p. 307-16, Jul-Aug 2009. ISSN 1525-1446 (Electronic) 0737-1209 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573209> >.

- 20 PRINTZ, C. Minority and women cancer patients report worse pain. **Cancer**, v. 115, n. 19, p. 4432-3, Oct 01 2009. ISSN 0008-543X (Print) 0008-543X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19764042> >.
- 21 GREEN, C. R.; MONTAGUE, L.; HART-JOHNSON, T. A. Consistent and breakthrough pain in diverse advanced cancer patients: a longitudinal examination. **J Pain Symptom Manage**, v. 37, n. 5, p. 831-47, May 2009. ISSN 1873-6513 (Electronic) 0885-3924 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054648> >.
- 22 PADAWER, W. J.; LEVINE, F. M. Exercise-induced analgesia: fact or artifact? **Pain**, v. 48, n. 2, p. 131-5, Feb 1992. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1589230> >.
- 23 JIANG, Y. L. et al. Analgesic roles of peripheral intrinsic met-enkephalin and dynorphin A in long-lasting inflammatory pain induced by complete Freund's adjuvant in rats. **Exp Ther Med**, v. 9, n. 6, p. 2344-2348, Jun 2015. ISSN 1792-0981 (Print) 1792-0981 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26136984> >.
- 24 KAPOOR, L. Opium Poppy: Botany, Chemistry, and Pharmacology. United States: CRC Press, 1995. 164
- 25 M., G. The dependence phenomenon. 2012.
- 26 WOZNIAK, S. Chronic pelvic pain. **Ann Agric Environ Med**, v. 23, n. 2, p. 223-6, Jun 2 2016. ISSN 1898-2263 (Electronic) 1232-1966 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27294622> >.
- 27 GOMIDE, L. et al. Lower pain thresholds in women with chronic pelvic pain: recognizing the role of anxiety and depression as part of person-centered approaches to treatment. **The International Journal of Person Centered Medicine**, v. 2, n. 2, p. 271-278, 2012. Disponível em: < <http://www.ijpcm.org/index.php/IJPCM/article/view/225> >.
- 28 BANNISTER, K.; DICKENSON, A. H. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. **J Physiol**, Apr 07 2017. ISSN 1469-7793 (Electronic) 0022-3751 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387936> >.
- 29 MONTENEGRO, M. L. et al. Abdominal myofascial pain syndrome must be considered in the differential diagnosis of chronic pelvic pain. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 147, n. 1, p. 21-4, Nov 2009. ISSN 1872-7654 (Electronic) 0301-2115 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628327> >.

- 30 PRICE, D. D. Progress in pain research and management. **IASP Press**, v. 15, 1999.
- 31 BASBAUM, A. I., JESSEL, T. M. **The Perception of Pain**. 4. 2000.
- 32 BASTOS, L. C.; TONUSSI, C. R. PGE(2)-induced lasting nociception to heat: evidences for a selective involvement of A-delta fibres in the hyperpathic component of hyperalgesia. **Eur J Pain**, v. 14, n. 2, p. 113-9, Feb 2010. ISSN 1532-2149 (Electronic) 1090-3801 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423371> >.
- 33 BORSOOK, D. Progress in pain research and management. **IASP Press**, v. 9, 1997.
- 34 LENT, R. Cem bilhões de neurônios - Conceitos fundamentais de neurociência. Brasil: Atheneu, 2001.
- 35 MERCIER, C., LÉONARD, G. Interactions between Pain and the Motor Cortex: Insights from Research on Phantom Limb Pain and Complex Regional Pain Syndrome. **Physiotherapy Canada**, v. 63, n. 3, p. 305-314, 2010.
- 36 ANDRADE, P. et al. Role of TNF-alpha during central sensitization in preclinical studies. **Neurol Sci**, v. 32, n. 5, p. 757-71, Oct 2011. ISSN 1590-3478 (Electronic) 1590-1874 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559854> >.
- 37 WOOLF, C. J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**, v. 152, n. 3 Suppl, p. S2-15, Mar 2011. ISSN 1872-6623 (Electronic) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961685> >.
- 38 MILLAN, M. J. Descending control of pain. **Prog Neurobiol**, v. 66, n. 6, p. 355-474, Apr 2002. ISSN 0301-0082 (Print) 0301-0082 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034378> >.
- 39 GRAVEN-NIELSEN, T.; ARENDT-NIELSEN, L. Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: an experimental approach. **Curr Rheumatol Rep**, v. 4, n. 4, p. 313-21, Aug 2002. ISSN 1523-3774 (Print) 1523-3774 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126583> >.
- 40 CHEN, S. et al. Acupuncture for visceral pain: neural substrates and potential mechanisms. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 2014, p. 609594, 2014. ISSN 1741-427X (Print) 1741-427X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25614752> >.

- 41 ZHANG, R. et al. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. **Anesthesiology**, v. 120, n. 2, p. 482-503, Feb 2014. ISSN 1528-1175 (Electronic) 0003-3022 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24322588> >.
- 42 SMITH, A. R., JR. Manual therapy: the historical, current, and future role in the treatment of pain. **ScientificWorldJournal**, v. 7, p. 109-20, Feb 02 2007. ISSN 1537-744X (Electronic) 1537-744X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334604> >.
- 43 GRIEVE, G. P. Common Vertebral Joint Problems. New York: 1988.
- 44 CHIKLY, B. J. Manual techniques addressing the lymphatic system: origins and development. **J Am Osteopath Assoc**, v. 105, n. 10, p. 457-64, Oct 2005. ISSN 0098-6151 (Print) 0098-6151 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314678> >.
- 45 PETTMAN, E. A history of manipulative therapy. **J Man Manip Ther**, v. 15, n. 3, p. 165-74, 2007. ISSN 1066-9817 (Print) 1066-9817 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066664> >.
- 46 RAPAPORT, M. H.; SCHETTLER, P.; BREESE, C. A preliminary study of the effects of a single session of Swedish massage on hypothalamic-pituitary-adrenal and immune function in normal individuals. **J Altern Complement Med**, v. 16, n. 10, p. 1079-88, Oct 2010. ISSN 1557-7708 (Electronic) 1075-5535 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809811> >.
- 47 CRANE, J. D. et al. Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage. **Sci Transl Med**, v. 4, n. 119, p. 119ra13, Feb 01 2012. ISSN 1946-6242 (Electronic) 1946-6234 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22301554> >.
- 48 TALANIAN, J. L. et al. Adrenergic regulation of HSL serine phosphorylation and activity in human skeletal muscle during the onset of exercise. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 291, n. 4, p. R1094-9, Oct 2006. ISSN 0363-6119 (Print) 0363-6119 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16690773> >.
- 49 HAWLEY, J. A. Molecular responses to strength and endurance training: are they incompatible? **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 34, n. 3, p. 355-61, Jun 2009. ISSN 1715-5312 (Print). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19448698> >.
- 50 POWERS, S., HOWLEY, E. T. Exercise Physiology: Theory and application to fitness and performance. 7. 2009.

- 51 STAGG, N. J. et al. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. **Anesthesiology**, v. 114, n. 4, p. 940-8, Apr 2011. ISSN 1528-1175 (Electronic) 0003-3022 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386701> >.
- 52 BOCALINI, D. S. et al. Post-exercise hypotension and heart rate variability response after water- and land-ergometry exercise in hypertensive patients. **PLoS One**, v. 12, n. 6, p. e0180216, 2017. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28658266> >.
- 53 BOCALINI, D. S.; DOS SANTOS, L.; SERRA, A. J. Physical exercise improves the functional capacity and quality of life in patients with heart failure. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 63, n. 4, p. 437-42, Aug 2008. ISSN 1807-5932 (Print) 1807-5932 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18719752> >.
- 54 WIGREN, A. et al. Isometric muscle strength and endurance after knee arthroplasty with the modular knee in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol**, v. 12, n. 2, p. 145-51, 1983. ISSN 0300-9742 (Print) 0300-9742 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6857172> >.
- 55 MADSEN, S. M. et al. High Intensity Interval Training Improves Glycaemic Control and Pancreatic beta Cell Function of Type 2 Diabetes Patients. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0133286, 2015. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258597> >.
- 56 MATSUO, T. et al. Effect of aerobic exercise training followed by a low-calorie diet on metabolic syndrome risk factors in men. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 25, n. 9, p. 832-8, Sep 2015. ISSN 1590-3729 (Electronic) 0939-4753 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26141942> >.
- 57 MOOREN, F. C.; KRUGER, K. Exercise, Autophagy, and Apoptosis. **Prog Mol Biol Transl Sci**, v. 135, p. 407-22, 2015. ISSN 1878-0814 (Electronic) 1877-1173 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26477924> >.
- 58 LICKER, M. et al. Short-Term Preoperative High-Intensity Interval Training in Patients Awaiting Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. **J Thorac Oncol**, Oct 19 2016. ISSN 1556-1380 (Electronic) 1556-0864 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27771425> >.
- 59 PEREIRA, P. R. et al. Exercise Reduces Lung Fibrosis Involving Serotonin/Akt Signaling. **Med Sci Sports Exerc**, v. 48, n. 7, p. 1276-84, Jul 2016. ISSN 1530-0315 (Electronic) 0195-9131 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895395> >.

- ⁶⁰ BLUHER, S., KAPPLINGER, J., HERGET, S., REICHARDT, S., BOTTCHEER, Y., GRIMM, A., KRATZSCH, J., PETROFF, D. Cardiometabolic risk markers, adipocyte fatty acid binding protein (aFABP) and the impact of highintensity interval training (HIIT) in obese adolescents. **Metabolism**, v. 68, n. 1, p. 77-87, 2017.
- ⁶¹ VAN WEERDERNBURG, L. J. G. M., BROCK, C., DREWES, A. M., VAN GOOR, H., VRIES M., WILDER-SMITH, O. H. G. Influence of exercise on visceral pain: an explorative study in healthy volunteers. **Journal Of Pain Research**, v. 10, n. 1, p. 37-46, 2017.
- ⁶² IASP. IASP Taxonomy. 2012. Disponível em: < <http://iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Painthreshold> >.
- ⁶³ LARSON, A. A. et al. Pain threshold changes in adjuvant-induced inflammation: a possible model of chronic pain in the mouse. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 24, n. 1, p. 49-53, Jan 1986. ISSN 0091-3057 (Print) 0091-3057 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3945666> >.
- ⁶⁴ IMAMURA, M. et al. Changes in pressure pain threshold in patients with chronic nonspecific low back pain. **Spine (Phila Pa 1976)**, v. 38, n. 24, p. 2098-107, Nov 15 2013. ISSN 1528-1159 (Electronic) 0362-2436 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24026153> >.
- ⁶⁵ FOO, H.; WESTBROOK, R. F. Naloxone-induced hypoalgesia: effects of heat, cold and novelty. **Q J Exp Psychol B**, v. 43, n. 2, p. 137-56, May 1991. ISSN 0272-4995 (Print) 0272-4995 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1862230> >.
- ⁶⁶ OLSEN, R. B. et al. Hypertension prevalence and diminished blood pressure-related hypoalgesia in individuals reporting chronic pain in a general population: the Tromso study. **Pain**, v. 154, n. 2, p. 257-62, Feb 2013. ISSN 1872-6623 (Electronic) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245863> >.
- ⁶⁷ VANCE, C. G. et al. Using TENS for pain control: the state of the evidence. **Pain Manag**, v. 4, n. 3, p. 197-209, May 2014. ISSN 1758-1877 (Electronic) 1758-1869 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24953072> >.
- ⁶⁸ CHAPLEAU, M. W.; HAJDUCZOK, G.; ABBOUD, F. M. Peripheral and central mechanisms of baroreflex resetting. **Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl**, v. 15, p. 31-43, 1989. ISSN 0143-9294 (Print) 0143-9294 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2680188> >.

- ⁶⁹ ROECKEL, L. A. et al. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. **Neuroscience**, Jun 23 2016. ISSN 1873-7544 (Electronic) 0306-4522 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27346146> >.
- ⁷⁰ HOPKINS, E.; ROSSI, G.; KEST, B. Sex differences in systemic morphine analgesic tolerance following intrathecal morphine injections. **Brain Res**, v. 1014, n. 1-2, p. 244-6, Jul 16 2004. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213009> >.
- ⁷¹ MOGIL, J. S. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. **Nat Rev Neurosci**, v. 13, n. 12, p. 859-66, Dec 2012. ISSN 1471-0048 (Electronic) 1471-003X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165262> >.
- ⁷² KOLTYN, K. F. et al. Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia. **J Pain**, v. 15, n. 12, p. 1294-1304, Dec 2014. ISSN 1528-8447 (Electronic) 1526-5900 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261342> >.
- ⁷³ AGARWAL, P. et al. Psychological profile of females with chronic pelvic pain. **Indian J Psychiatry**, v. 38, n. 4, p. 212-6, Oct 1996. ISSN 0019-5545 (Print) 0019-5545 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21584133> >.
- ⁷⁴ HAYES, B. D. et al. Exercise and prostate cancer: evidence and proposed mechanisms for disease modification. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, Jul 7 2016. ISSN 1538-7755 (Electronic) 1055-9965 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27389872> >.
- ⁷⁵ WHITESIDE, A.; HANSEN, S.; CHAUDHURI, A. Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome. **Pain**, v. 109, n. 3, p. 497-9, Jun 2004. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157711> >.
- ⁷⁶ ALGOE, K. K. et al. Intraperitoneal India ink deposits appearing as endometriosis in a patient with chronic pelvic pain. **Obstet Gynecol**, v. 112, n. 2 Pt 2, p. 448-50, Aug 2008. ISSN 0029-7844 (Print) 0029-7844 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669759> >.
- ⁷⁷ ASTOKORKI, A. H.; MAUGER, A. R. Tolerance of exercise-induced pain at a fixed rating of perceived exertion predicts time trial cycling performance. **Scand J Med Sci Sports**, Feb 16 2016. ISSN 1600-0838 (Electronic) 0905-7188 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26888740> >.
- ⁷⁸ KOSEK, E.; HANSSON, P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. **Pain**, v. 70, n. 1, p. 41-51, Mar 1997. ISSN

0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106808> >.

79 LANNERSTEN, L.; KOSEK, E. Dysfunction of endogenous pain inhibition during exercise with painful muscles in patients with shoulder myalgia and fibromyalgia. **Pain**, v. 151, n. 1, p. 77-86, Oct 2010. ISSN 1872-6623 (Electronic) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20621420> >.

80 RAINVILLE, J. et al. Exercise as a treatment for chronic low back pain. **Spine J**, v. 4, n. 1, p. 106-15, Jan-Feb 2004. ISSN 1529-9430 (Print) 1529-9430 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749199> >.

81 HOFFMAN, M. D. et al. Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. **Journal of Rehabilitation Research and Development**, v. 42, n. 2, p. 183-189, Mar-Apr 2005. ISSN 0748-7711. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000229807000008 >.

82 SUN, Q. et al. Physical activity at midlife in relation to successful survival in women at age 70 years or older. **Arch Intern Med**, v. 170, n. 2, p. 194-201, Jan 25 2010. ISSN 1538-3679 (Electronic) 0003-9926 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101015> >.

83 FUENTES, C. J. et al. Effects of exercise therapy on endogenous pain-relieving peptides in musculoskeletal pain: a systematic review. **Clin J Pain**, v. 27, n. 4, p. 365-74, May 2011. ISSN 1536-5409 (Electronic) 0749-8047 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430521> >.

84 SHARAN, P. et al. Mental health research priorities in low- and middle-income countries of Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. **Br J Psychiatry**, v. 195, n. 4, p. 354-63, Oct 2009. ISSN 1472-1465 (Electronic) 0007-1250 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19794206> >.

85 World Health Organization. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009.

86 KOLTYN, K. F. A., R. W. Perception of pain after resistance exercise. **Br J Sports Med**, v. 32, n. 1, p. 20-24, 1988.

87 BARTHOLOMEW, J. B. et al. Post-exercise analgesia: replication and extension. **J Sports Sci**, v. 14, n. 4, p. 329-34, Aug 1996. ISSN 0264-0414 (Print) 0264-0414 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8887212> >.

88 BODNAR, R. J. et al. Dose-dependent reductions by naloxone of analgesia induced by cold-water stress. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 8, n. 6, p. 667-72, Jun

1978. ISSN 0091-3057 (Print) 0091-3057 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/693550> >.
- 89 PERTOVAARA, A. et al. The influence of exercise on dental pain thresholds and the release of stress hormones. **Physiol Behav**, v. 33, n. 6, p. 923-6, Dec 1984. ISSN 0031-9384 (Print) 0031-9384 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6100393> >.
- 90 FULLER, A. K.; ROBINSON, M. E. A test of exercise analgesia using signal detection theory and a within-subjects design. **Percept Mot Skills**, v. 76, n. 3 Pt 2, p. 1299-310, Jun 1993. ISSN 0031-5125 (Print) 0031-5125 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8337083> >.
- 91 WEINECK, J. *Biologia do esporte*. 1991.
- 92 SZMUCHROWSKI, L. A. *Método de registro e análise de sobrecarga do treinamento esportivo*. Brasília: 1999.
- 93 WEINECK, J. *Atividade física e esporte: para quê?* 2003.
- 94 COSTA, M. G. **Ginástica localizada**. 3. Rio de Janeiro: Sprint, 1996.
- 95 KOLTYN, K. F. et al. Perception of pain following aerobic exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 28, n. 11, p. 1418-21, Nov 1996. ISSN 0195-9131 (Print) 0195-9131 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8933493> >.
- 96 KOLTYN, K. F.; ARBOGAST, R. W. Perception of pain after resistance exercise. **Br J Sports Med**, v. 32, n. 1, p. 20-4, Mar 1998. ISSN 0306-3674 (Print) 0306-3674 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562159> >.
- 97 MAZZARDO-MARTINS, L. et al. High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system. **J Pain**, v. 11, n. 12, p. 1384-93, Dec 2010. ISSN 1528-8447 (Electronic) 1526-5900 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488763> >.
- 98 KOLTYN, K. F. Analgesia following exercise: a review. **Sports Med**, v. 29, n. 2, p. 85-98, Feb 2000. ISSN 0112-1642 (Print) 0112-1642 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701712> >.
- 99 KINOUCI, K. et al. Identification and characterization of receptors for tumor necrosis factor-alpha in the brain. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 181, n. 3, p. 1532-8, Dec 31 1991. ISSN 0006-291X (Print) 0006-291X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1662500> >.

- ¹⁰⁰ BEMENT, M. K. H.; SLUKA, K. A. Low-intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone-dependent manner. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 86, n. 9, p. 1736-1740, Sep 2005. ISSN 0003-9993. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000231747300004 > .
- ¹⁰¹ BOBINSKI, F. et al. Neuroprotective and neuroregenerative effects of low-intensity aerobic exercise on sciatic nerve crush injury in mice. **Neuroscience**, v. 194, p. 337-48, Oct 27 2011. ISSN 1873-7544 (Electronic) 0306-4522 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864654> > .
- ¹⁰² SLUKA, K. A. et al. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. **J Appl Physiol (1985)**, v. 114, n. 6, p. 725-33, Mar 15 2013. ISSN 1522-1601 (Electronic) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271699> > .
- ¹⁰³ ALVAREZ, P. et al. Nociceptor interleukin 10 receptor 1 is critical for muscle analgesia induced by repeated bouts of eccentric exercise in the rat. **Pain**, v. 158, n. 8, p. 1481-1488, Aug 2017. ISSN 1872-6623 (Electronic) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28628078> > .
- ¹⁰⁴ SHEN, K. F. et al. Interleukin-10 down-regulates voltage gated sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. **Exp Neurol**, v. 247, p. 466-75, Sep 2013. ISSN 1090-2430 (Electronic) 0014-4886 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357618> > .
- ¹⁰⁵ BOBINSKI, F. et al. Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice. **Pain**, v. 156, n. 12, p. 2595-2606, Dec 2015. ISSN 1872-6623 (Electronic) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447701> > .
- ¹⁰⁶ HUTCHINSON, K. J. et al. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. **Brain**, v. 127, n. Pt 6, p. 1403-14, Jun 2004. ISSN 0006-8950 (Print) 0006-8950 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069022> > .
- ¹⁰⁷ KUPHAL, K. E.; FIBUCH, E. E.; TAYLOR, B. K. Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents. **J Pain**, v. 8, n. 12, p. 989-97, Dec 2007. ISSN 1526-5900 (Print) 1526-5900 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890162> > .
- ¹⁰⁸ SU, C. F. et al. Mediation of beta-endorphin in exercise-induced improvement in insulin resistance in obese Zucker rats. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 21, n. 2, p. 175-82, Mar-Apr 2005. ISSN 1520-7552 (Print) 1520-7552 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15386812> > .

- 109 SHYU, B. C.; ANDERSSON, S. A.; THOREN, P. Endorphin mediated increase in pain threshold induced by long-lasting exercise in rats. **Life Sci**, v. 30, n. 10, p. 833-40, Mar 8 1982. ISSN 0024-3205 (Print) 0024-3205 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7070198> >.
- 110 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**, v. 30, n. 4, p. 577-82, Apr 1998. ISSN 0195-9131 (Print) 0195-9131 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9565940> >.
- 111 KARLSSON, L. et al. Intramuscular pain modulatory substances before and after exercise in women with chronic neck pain. **Eur J Pain**, Nov 27 2014. ISSN 1532-2149 (Electronic) 1090-3801 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25430591> >.
- 112 PERTOVAARA, A.; KEMPPAINEN, P. Comments on Padawer and Levine, PAIN, 48 (1992) 132-135. **Pain**, v. 50, n. 2, p. 239-40; author reply 242-3, Aug 1992. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1408325> >.
- 113 HOFFMAN, M. D. et al. Intensity and duration threshold for aerobic exercise-induced analgesia to pressure pain. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 85, n. 7, p. 1183-7, Jul 2004. ISSN 0003-9993 (Print) 0003-9993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241771> >.
- 114 COOK, D. B., STEGNER, A. J., ELLINGSON, L. D. Exercise alters pain sensitivity in gulf war veterans with chronic musculoskeletal pain. **the journal of pain**, v. 11, n. 8, p. 764-772, 2010.
- 115 YLINEN, J. et al. Effect of long-term neck muscle training on pressure pain threshold: A randomized controlled trial. **European Journal of Pain**, v. 9, n. 6, p. 673-681, Dec 2005. ISSN 1090-3801. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000233224600006 >.
- 116 SHEPS, D. S. et al. Relation between systemic hypertension and pain perception. **Am J Cardiol**, v. 70, n. 16, p. 3F-5F, Nov 16 1992. ISSN 0002-9149 (Print) 0002-9149 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1442599> >.
- 117 BRUEHL, S., CHUNG, O, Y. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 28, n. 1, p. 395-414, 2004.
- 118 KOLTYN, K. F. et al. Effect of isometric exercise on pain perception and blood pressure in men and women. **Med Sci Sports Exerc**, v. 33, n. 2, p. 282-90, Feb 2001.

ISSN 0195-9131 (Print) 0195-9131 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224819> >.

119 KOLTYN, K. F.; UMEDA, M. Exercise, hypoalgesia and blood pressure. **Sports Med**, v. 36, n. 3, p. 207-14, 2006. ISSN 0112-1642 (Print) 0112-1642 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526833> >.

120 DWORKIN, B. R. et al. Central effects of baroreceptor activation in humans: attenuation of skeletal reflexes and pain perception. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 91, n. 14, p. 6329-33, Jul 5 1994. ISSN 0027-8424 (Print) 0027-8424 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8022781> >.

121 FITZGERALD, P. A. et al. Micellization of monomeric and poly-omega-methacryloyloxyundecyltrimethylammonium surfactants. **Langmuir**, v. 27, n. 19, p. 11852-9, Oct 04 2011. ISSN 1520-5827 (Electronic) 0743-7463 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859132> >.

122 PURVES, D. A., G. J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W. C.; LAMANTIA, A. S.; MCNAMARA, J. O.; WHITE, L. E., 2008.

123 PERTOVAARA, A. Noradrenergic pain modulation. **Prog Neurobiol**, v. 80, n. 2, p. 53-83, Oct 2006. ISSN 0301-0082 (Print) 0301-0082 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030082> >.

124 DAHLSTROEM, A.; FUXE, K. Evidence for the Existence of Monoamine-Containing Neurons in the Central Nervous System. I. Demonstration of Monoamines in the Cell Bodies of Brain Stem Neurons. **Acta Physiol Scand Suppl**, p. SUPPL 232:1-55, 1964. ISSN 0302-2994 (Print) 0302-2994 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14229500> >.

125 AANTAA, R.; SCHEININ, M. Alpha 2-adrenergic agents in anaesthesia. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 37, n. 5, p. 433-48, Jul 1993. ISSN 0001-5172 (Print) 0001-5172 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395129> >.

126 AANTAA, R., MARJAMAÄKI, A., SCHEININ, M. Molecular pharmacology of α_2 -adrenoceptor subtypes. **Ann. Med**, v. 27, n. 1, p. 439-449, 1995.

127 RUFFOLO JR., R. R., HIEBLE, J.P. α -Adrenoceptors. **Pharmacol. Ther.**, v. 61, p. 1-64, 1994.

128 FUCHS, P. N.; MEYER, R. A.; RAJA, S. N. Heat, but not mechanical hyperalgesia, following adrenergic injections in normal human skin. **Pain**, v. 90, n. 1-2, p. 15-23, Feb 01 2001. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166966> >.

- 129 CHABAL, C. et al. Pain response to perineuromal injection of normal saline, epinephrine, and lidocaine in humans. **Pain**, v. 49, n. 1, p. 9-12, Apr 1992. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1594285> >.
- 130 BARON, R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. **Clin J Pain**, v. 16, n. 2 Suppl, p. S12-20, Jun 2000. ISSN 0749-8047 (Print) 0749-8047 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10870735> >.
- 131 MARUO, K. et al. Modulation of P2X receptors via adrenergic pathways in rat dorsal root ganglion neurons after sciatic nerve injury. **Pain**, v. 120, n. 1-2, p. 106-12, Jan 2006. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360272> >.
- 132 SCHATTSCHEIDER, J. et al. No adrenergic sensitization of afferent neurons in painful sensory polyneuropathy. **J Neurol**, v. 253, n. 3, p. 280-6, Mar 2006. ISSN 0340-5354 (Print) 0340-5354 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16151601> >.
- 133 BOSSUT, D. F.; PERL, E. R. Effects of nerve injury on sympathetic excitation of A delta mechanical nociceptors. **J Neurophysiol**, v. 73, n. 4, p. 1721-3, Apr 1995. ISSN 0022-3077 (Print) 0022-3077 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7643179> >.
- 134 RAMER, M. S.; BISBY, M. A. Normal and injury-induced sympathetic innervation of rat dorsal root ganglia increases with age. **J Comp Neurol**, v. 394, n. 1, p. 38-47, Apr 27 1998. ISSN 0021-9967 (Print) 0021-9967 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9550141> >.
- 135 PERTOVAARA, A.; WEI, H. Attenuation of ascending nociceptive signals to the rostroventromedial medulla induced by a novel alpha2-adrenoceptor agonist, MPV-2426, following intrathecal application in neuropathic rats. **Anesthesiology**, v. 92, n. 4, p. 1082-92, Apr 2000. ISSN 0003-3022 (Print) 0003-3022 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10754629> >.
- 136 JONES, S. L. Descending noradrenergic influences on pain. **Prog Brain Res**, v. 88, p. 381-94, 1991. ISSN 0079-6123 (Print) 0079-6123 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1813927> >.
- 137 STONE, L. S. et al. Differential distribution of alpha2A and alpha2C adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. **J Neurosci**, v. 18, n. 15, p. 5928-37, Aug 01 1998. ISSN 0270-6474 (Print) 0270-6474 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9671679> >.
- 138 WESTLUND, K. N.; COULTER, J. D. Descending projections of the locus coeruleus and subcoeruleus/medial parabrachial nuclei in monkey: axonal transport

studies and dopamine-beta-hydroxylase immunocytochemistry. **Brain Res**, v. 2, n. 3, p. 235-64, Dec 1980. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7470856> >.

139 KWIAT, G. C.; BASBAUM, A. I. Organization of tyrosine hydroxylase- and serotonin-immunoreactive brainstem neurons with axon collaterals to the periaqueductal gray and the spinal cord in the rat. **Brain Res**, v. 528, n. 1, p. 83-94, Sep 24 1990. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1978796> >.

140 GREEN, G. M.; LYONS, L.; DICKENSON, A. H. Alpha2-adrenoceptor antagonists enhance responses of dorsal horn neurones to formalin induced inflammation. **Eur J Pharmacol**, v. 347, n. 2-3, p. 201-4, Apr 24 1998. ISSN 0014-2999 (Print) 0014-2999 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9653882> >.

141 MANSIKKA, H. et al. Alpha(2A) adrenoceptors contribute to feedback inhibition of capsaicin-induced hyperalgesia. **Anesthesiology**, v. 101, n. 1, p. 185-90, Jul 2004. ISSN 0003-3022 (Print) 0003-3022 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220790> >.

142 HYLDEN, J. L. et al. Spinal opioid analgesic effects are enhanced in a model of unilateral inflammation/hyperalgesia: possible involvement of noradrenergic mechanisms. **Eur J Pharmacol**, v. 194, n. 2-3, p. 135-43, Mar 5 1991. ISSN 0014-2999 (Print) 0014-2999 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1676373> >.

143 TSURUOKA, M.; WILLIS, W. D. Descending modulation from the region of the locus coeruleus on nociceptive sensitivity in a rat model of inflammatory hyperalgesia. **Brain Res**, v. 743, n. 1-2, p. 86-92, Dec 16 1996. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9017234> >.

144 MALMBERG, A. B. et al. Contribution of alpha(2) receptor subtypes to nerve injury-induced pain and its regulation by dexmedetomidine. **Br J Pharmacol**, v. 132, n. 8, p. 1827-36, Apr 2001. ISSN 0007-1188 (Print) 0007-1188 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309255> >.

145 SMITH, G. D.; HARRISON, S. M.; BIRCH, P. J. Peri-administration of clonidine or MK801 delays but does not prevent the development of mechanical hyperalgesia in a model of mononeuropathy in the rat. **Neurosci Lett**, v. 192, n. 1, p. 33-6, Jun 02 1995. ISSN 0304-3940 (Print) 0304-3940 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7675304> >.

146 OBATA, H.; LI, X.; EISENACH, J. C. alpha2-Adrenoceptor activation by clonidine enhances stimulation-evoked acetylcholine release from spinal cord tissue

after nerve ligation in rats. **Anesthesiology**, v. 102, n. 3, p. 657-62, Mar 2005. ISSN 0003-3022 (Print) 0003-3022 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731607> >.

147 KINGERY, W. S. et al. Isoflurane and nociception: spinal alpha2A adrenoceptors mediate antinociception while supraspinal alpha1 adrenoceptors mediate pronociception. **Anesthesiology**, v. 96, n. 2, p. 367-74, Feb 2002. ISSN 0003-3022 (Print) 0003-3022 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818770> >.

148 TELLES, S. et al. Heart rate variability in chronic low back pain patients randomized to yoga or standard care. **BMC Complement Altern Med**, v. 16, n. 1, p. 279, Aug 11 2016. ISSN 1472-6882 (Electronic) 1472-6882 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27514611> >.

149 COHEN, H. et al. Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. **Psychiatry Res**, v. 96, n. 1, p. 1-13, Sep 25 2000. ISSN 0165-1781 (Print) 0165-1781 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10980322> >.

150 GOCKEL, M. et al. Perceived disability but not pain is connected with autonomic nervous function among patients with chronic low back pain. **J Rehabil Med**, v. 40, n. 5, p. 355-8, May 2008. ISSN 1650-1977 (Print) 1650-1977 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18461260> >.

151 BERRY, M. E. et al. Non-pharmacological Intervention for Chronic Pain in Veterans: A Pilot Study of Heart Rate Variability Biofeedback. **Glob Adv Health Med**, v. 3, n. 2, p. 28-33, Mar 2014. ISSN 2164-957X (Print) 2164-9561 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24808979> >.

152 APPELHANS BM, L. L. Heart rate variability as an index of regulated emotional responding. **Rev Gen Psychol**, v. 10, n. 1, p. 229-240, 2006.

153 MASER, R. E.; LENHARD, M. J. An overview of the effect of weight loss on cardiovascular autonomic function. **Curr Diabetes Rev**, v. 3, n. 3, p. 204-11, Aug 2007. ISSN 1573-3998 (Print) 1573-3998 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18220673> >.

154 SHANKAR, N. et al. Autonomic status and pain profile in patients of chronic low back pain and following electro acupuncture therapy: a randomized control trial. **Indian J Physiol Pharmacol**, v. 55, n. 1, p. 25-36, Jan-Mar 2011. ISSN 0019-5499 (Print) 0019-5499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315807> >.

- 155 KULSHRESHTHA, P. et al. Effect of low-dose amitriptyline on autonomic functions and peripheral blood flow in fibromyalgia: a pilot study. **Pain Med**, v. 13, n. 1, p. 131-6, Jan 2012. ISSN 1526-4637 (Electronic) 1526-2375 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142408> >.
- 156 TRACY, L. M. et al. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. **Pain**, v. 157, n. 1, p. 7-29, Jan 2016. ISSN 1872-6623 (Electronic) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26431423> >.
- 157 MOSTOUFI, S. M. et al. Health and distress predictors of heart rate variability in fibromyalgia and other forms of chronic pain. **J Psychosom Res**, v. 72, n. 1, p. 39-44, Jan 2012. ISSN 1879-1360 (Electronic) 0022-3999 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22200521> >.
- 158 KANNANKERIL, P. J. et al. Parasympathetic effects on heart rate recovery after exercise. **J Investig Med**, v. 52, n. 6, p. 394-401, Sep 2004. ISSN 1081-5589 (Print) 1081-5589 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15612453> >.
- 159 FIGUEROA, A. et al. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 28, n. 1, p. 49-54, Jan 2008. ISSN 1475-0961 (Print) 1475-0961 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005081> >.
- 160 MUNK, P. S. et al. High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation. **Am Heart J**, v. 158, n. 5, p. 734-41, Nov 2009. ISSN 1097-6744 (Electronic) 0002-8703 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853690> >.
- 161 WILSON, L. C. et al. Resting heart rate variability and exercise capacity in Type 1 diabetes. **Physiol Rep**, v. 5, n. 8, Apr 2017. ISSN 2051-817X (Electronic) 2051-817X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28420762> >.
- 162 JOYNER, M. J. An Ecosystem to Support Traditional Clinical Investigation: Lessons From Aging, Exercise, Blood Pressure, and Women. **Hypertension**, v. 68, n. 4, p. 855-6, Oct 2016. ISSN 1524-4563 (Electronic) 0194-911X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27550913> >.
- 163 MYERS, C. D. et al. Sex, gender, and blood pressure: contributions to experimental pain report. **Psychosom Med**, v. 63, n. 4, p. 545-50, Jul-Aug 2001. ISSN 0033-3174 (Print) 0033-3174 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11485107> >.

- ¹⁶⁴ BRUEHL, S. C., O. Y.; WARD, P. JOHNSON, B.; MCCUBBIN, J. A. The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic back pain sufferers: the effects of opioid blockade. **Pain** **100**, v. 1, n. 1, p. 191-201, 2002.
- ¹⁶⁵ BRUEHL, S.; MCCUBBIN, J. A.; HARDEN, R. N. Theoretical review: altered pain regulatory systems in chronic pain. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 23, n. 6, p. 877-90, 1999. ISSN 0149-7634 (Print) 0149-7634 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10541062> >.
- ¹⁶⁶ RANDICH, A.; MAIXNER, W. Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 8, n. 3, p. 343-67, Fall 1984. ISSN 0149-7634 (Print) 0149-7634 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6095151> >.
- ¹⁶⁷ AICHER, S. A.; RANDICH, A. Antinociception and cardiovascular responses produced by electrical stimulation in the nucleus tractus solitarius, nucleus reticularis ventralis, and the caudal medulla. **Pain**, v. 42, n. 1, p. 103-19, Jul 1990. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2234992> >.
- ¹⁶⁸ ROSSI, F.; MAIONE, S.; BERRINO, L. Periaqueductal gray area and cardiovascular function. **Pharmacol Res**, v. 29, n. 1, p. 27-36, Jan-Feb 1994. ISSN 1043-6618 (Print) 1043-6618 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8202441> >.
- ¹⁶⁹ MILLER, J. F., PROUDFIT, H. K. Antagonisms of stimulation-produced antinociception from ventrolateral pontine sites by intrathecal administration of alpha-adrenergic antagonists and naloxone. **Brain Res**, v. 530, n. 1, p. 20-34, 1990.
- ¹⁷⁰ LEWIS, J. W.; BALDRIGHI, G.; AKIL, H. A possible interface between autonomic function and pain control: opioid analgesia and the nucleus tractus solitarius. **Brain Res**, v. 424, n. 1, p. 65-70, Oct 20 1987. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3319042> >.
- ¹⁷¹ ZAMIR, N.; MAIXNER, W. The relationship between cardiovascular and pain regulatory systems. **Ann N Y Acad Sci**, v. 467, p. 371-84, 1986. ISSN 0077-8923 (Print) 0077-8923 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3524385> >.
- ¹⁷² GHIONE, S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. **Hypertension**, v. 28, n. 3, p. 494-504, Sep 1996. ISSN 0194-911X (Print) 0194-911X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8794839> >.

- ¹⁷³ TAKEDA, M. et al. Suppressive effect of vagal afferents on the activity of the trigeminal spinal neurons related to the jaw-opening reflex in rats: involvement of the endogenous opioid system. **Brain Res Bull**, v. 47, n. 1, p. 49-56, Sep 01 1998. ISSN 0361-9230 (Print) 0361-9230 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9766389> >.
- ¹⁷⁴ DWORKIN, B. R. et al. Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation: implications for hypertension. **Science**, v. 205, n. 4412, p. 1299-301, Sep 21 1979. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/472749> >.
- ¹⁷⁵ NARANJO, J. R.; FUENTES, J. A. Association between hypoalgesia and hypertension in rats after short-term isolation. **Neuropharmacology**, v. 24, n. 2, p. 167-71, Feb 1985. ISSN 0028-3908 (Print) 0028-3908 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3990918> >.
- ¹⁷⁶ AL'ABSI, M., PETERSEN, K. L. Blood pressure but not cortisol mediates stress effects on subsequent pain perception in healthy men and women. **Pain**, v. 106, p. 285-295, 2003.
- ¹⁷⁷ FRANCE, C. R.; STEWART, K. M. Parental history of hypertension and enhanced cardiovascular reactivity are associated with decreased pain ratings. **Psychophysiology**, v. 32, n. 6, p. 571-8, Nov 1995. ISSN 0048-5772 (Print) 0048-5772 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8524991> >.
- ¹⁷⁸ MINI, A. et al. Baroreceptor cortical effects, emotions and pain. **Int J Psychophysiol**, v. 19, n. 1, p. 67-77, Feb 1995. ISSN 0167-8760 (Print) 0167-8760 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7790290> >.
- ¹⁷⁹ CHAPMAN, C. R. et al. Sensory and affective dimensions of phasic pain are indistinguishable in the self-report and psychophysiology of normal laboratory subjects. **J Pain**, v. 2, n. 5, p. 279-94, Oct 2001. ISSN 1526-5900 (Print) 1526-5900 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622807> >.
- ¹⁸⁰ KRIEGER, E. M. Arterial baroreceptor resetting in hypertension (the J. W. McCubbin memorial lecture). **Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl**, v. 15, p. 3-17, 1989. ISSN 0143-9294 (Print) 0143-9294 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2680187> >.
- ¹⁸¹ CHAPLEAU, M. W. et al. Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. **Ann N Y Acad Sci**, v. 940, p. 1-19, Jun 2001. ISSN 0077-8923 (Print) 0077-8923 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458669> >.

- 182 DICARLO, S. E.; BISHOP, V. S. Central baroreflex resetting as a means of increasing and decreasing sympathetic outflow and arterial pressure. **Ann N Y Acad Sci**, v. 940, p. 324-37, Jun 2001. ISSN 0077-8923 (Print) 0077-8923 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458690> >.
- 183 TAYLOR, B. K.; RODERICK, R. E.; BASBAUM, A. I. Brainstem noradrenergic control of nociception is abnormal in the spontaneously hypertensive rat. **Neurosci Lett**, v. 291, n. 3, p. 139-42, Sep 22 2000. ISSN 0304-3940 (Print) 0304-3940 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10984626> >.
- 184 TAYLOR, B. K.; PETERSON, M. A.; BASBAUM, A. I. Exaggerated cardiovascular and behavioral nociceptive responses to subcutaneous formalin in the spontaneously hypertensive rat. **Neurosci Lett**, v. 201, n. 1, p. 9-12, Dec 01 1995. ISSN 0304-3940 (Print) 0304-3940 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8830322> >.
- 185 WEI, F.; DUBNER, R.; REN, K. Nucleus reticularis gigantocellularis and nucleus raphe magnus in the brain stem exert opposite effects on behavioral hyperalgesia and spinal Fos protein expression after peripheral inflammation. **Pain**, v. 80, n. 1-2, p. 127-41, Mar 1999. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10204725> >.
- 186 MAIXNER, W., SIGURDSSON, A., FILLINGIM, R.B., LUNDEEN, T., BOOKER, D.K. **Regulation of acute and chronic orofacial pain**. New York: : 1995.
- 187 LAUTENBACHER, S.; ROLLMAN, G. B. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. **Clin J Pain**, v. 13, n. 3, p. 189-96, Sep 1997. ISSN 0749-8047 (Print) 0749-8047 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9303250> >.
- 188 KOSEK, E.; ORDEBERG, G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. **Pain**, v. 88, n. 1, p. 69-78, Oct 2000. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098101> >.
- 189 TORSTENSEN, T. A. et al. Efficiency and costs of medical exercise therapy, conventional physiotherapy, and self-exercise in patients with chronic low back pain. A pragmatic, randomized, single-blinded, controlled trial with 1-year follow-up. **Spine (Phila Pa 1976)**, v. 23, n. 23, p. 2616-24, Dec 1 1998. ISSN 0362-2436 (Print) 0362-2436 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9854761> >.
- 190 DANANBERG, H. J. Gait style as an etiology to chronic postural pain. Part I. Functional hallux limitus. **J Am Podiatr Med Assoc**, v. 83, n. 8, p. 433-41, Aug 1993.

ISSN 8750-7315 (Print) 1930-8264 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366431> >.

¹⁹¹ SCHMIDT, A. J. Does 'mental kinesiophobia' exist? **Behav Res Ther**, v. 41, n. 10, p. 1243-9, Oct 2003. ISSN 0005-7967 (Print) 0005-7967 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12971944> >.

¹⁹² MONTENEGRO, M. L. et al. Postural changes in women with chronic pelvic pain: a case control study. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 10, p. 82, 2009. ISSN 1471-2474 (Electronic) 1471-2474 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19583850> >.

¹⁹³ ROMAO, A. P. et al. High levels of anxiety and depression have a negative effect on quality of life of women with chronic pelvic pain. **Int J Clin Pract**, v. 63, n. 5, p. 707-11, May 2009. ISSN 1742-1241 (Electronic) 1368-5031 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19392920> >.

¹⁹⁴ RHEA, M. R.; ALDERMAN, B. L. A meta-analysis of periodized versus nonperiodized strength and power training programs. **Res Q Exerc Sport**, v. 75, n. 4, p. 413-22, Dec 2004. ISSN 0270-1367 (Print) 0270-1367 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673040> >.

¹⁹⁵ RAUDSEPP, L., PAASUKE, M. Gender differences in fundamental movement patterns, motor performances, and strength measurements of prepubertal children. **Pediatric Exercise Science**, v. 1, n. 7, p. 294-304, 1995.

¹⁹⁶ MCNAIR, P. J. Verbal encouragement of voluntary muscle action: reply to commentary by Roger Eston. **British journal of sports medicine**, v. 30, n. 4, p. 365, 1996.

¹⁹⁷ TRITSCHLER, K. Medida e avaliação em educação física e esportes. 2003. 840

¹⁹⁸ GUEDES, D. P., GUEDES, J.E.R.P. Manual Prático para Avaliação em Educação Física. 2006.

¹⁹⁹ KROENKE, K. et al. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. **Psychosomatics**, v. 50, n. 6, p. 613-21, Nov-Dec 2009. ISSN 1545-7206 (Electronic) 0033-3182 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996233> >.

²⁰⁰ MILLER, R. P., KORI, S.H., TODD, D.D. The Tampa Scale. **Unpublished**, 1991.

²⁰¹ WADDELL, G. et al. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. **Pain**, v. 52, n. 2,

p. 157-68, Feb 1993. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455963> >.

202 ONG, K. S.; SEYMOUR, R. A. Pain measurement in humans. **Surgeon**, v. 2, n. 1, p. 15-27, Feb 2004. ISSN 1479-666X (Print) 1479-666X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570802> >.

203 BOUHASSIRA, D. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). **Pain**, v. 114, n. 1-2, p. 29-36, Mar 2005. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15733628> >.

204 CHAVES JF, B. J. Spontaneous cognitive strategies for the control of clinical pain and stress. **J Behav Med**, v. 10, p. 263-276, 1987.

205 FRANCE, C. R.; FROESE, S. A.; STEWART, J. C. Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension. **Pain**, v. 98, n. 1-2, p. 101-8, Jul 2002. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12098621> >.

206 LOESER JD, T. R. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. **Pain**, v. 137, n. 3, p. 473-7, 2008.

207 BRODY S, A. A., WEISS U, BIRBAUMER N, MINI A, VEIT R, RAU H. Somatosensory evoked potentials during baroreceptor stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. **Int J Psychophys**, v. 25, p. 45-53, 1997.

208 PALKOVITS, M.; ZABORSZKY, L. Neuroanatomy of central cardiovascular control. Nucleus tractus solitarii: afferent and efferent neuronal connections in relation to the baroreceptor reflex arc. **Prog Brain Res**, v. 47, p. 9-34, 1977. ISSN 0079-6123 (Print) 0079-6123 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/928763> >.

209 ZAMIR, N.; SEGAL, M. Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats. **Brain Res**, v. 160, n. 1, p. 170-3, Jan 5 1979. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/214208> >.

210 MAIXNER, W. et al. Factors influencing the altered pain perception in the spontaneously hypertensive rat. **Brain Res**, v. 237, n. 1, p. 137-45, Apr 8 1982. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6122488> >.

- 211 SAAVEDRA, J. M. Spontaneously (genetic) hypertensive rats: naloxone-reversible and propranolol-reversible decrease in pain sensitivity. **Experientia**, v. 37, n. 9, p. 1002-3, 1981. ISSN 0014-4754 (Print) 0014-4754 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7297643> >.
- 212 _____. Naloxone reversible decrease in pain sensitivity in young and adult spontaneously hypertensive rats. **Brain Res**, v. 209, n. 1, p. 245-9, Mar 23 1981. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6260306> >.
- 213 HOLDEN, J. E.; NALEWAY, E. Microinjection of carbachol in the lateral hypothalamus produces opposing actions on nociception mediated by alpha(1)- and alpha(2)-adrenoceptors. **Brain Res**, v. 911, n. 1, p. 27-36, Aug 17 2001. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489441> >.
- 214 KARIM, F.; ROERIG, S. C. Differential effects of antisense oligodeoxynucleotides directed against g(zalpha) and g(oalpha) on antinociception produced by spinal opioid and alpha(2) adrenergic receptor agonists. **Pain**, v. 87, n. 2, p. 181-91, Aug 2000. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924811> >.
- 215 BRUEHL, S. et al. The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity: effects of chronic pain and alpha-2 adrenergic blockade. **J Behav Med**, v. 31, n. 1, p. 71-80, Feb 2008. ISSN 1573-3521 (Electronic) 0160-7715 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17940860> >.
- 216 SINGEWALD, N.; PHILIPPU, A. Involvement of biogenic amines and amino acids in the central regulation of cardiovascular homeostasis. **Trends Pharmacol Sci**, v. 17, n. 10, p. 356-63, Oct 1996. ISSN 0165-6147 (Print) 0165-6147 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8979770> >.
- 217 MALCOLM, A. et al. Towards identifying optimal doses for alpha-2 adrenergic modulation of colonic and rectal motor and sensory function. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 14, n. 6, p. 783-93, Jun 2000. ISSN 0269-2813 (Print) 0269-2813 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848663> >.