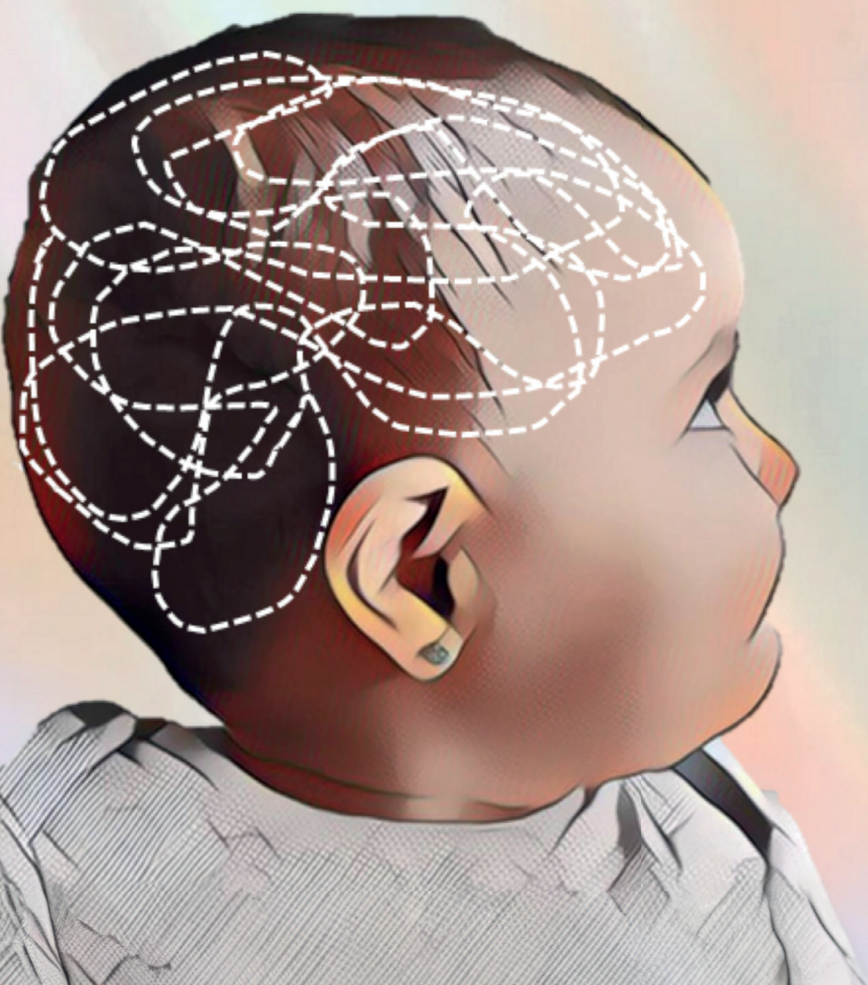


José Alfredo Lacerda De Jesus
Rosana Maria Tristão
(organizadores)

1ª edição

Dor em Recém-nascidos

Dos Mecanismos às Repercussões em Longo Prazo





Universidade de Brasília

Reitora
Vice-Reitor

Márcia Abrahão Moura
Enrique Huelva

EDITORA



UnB

Diretora

Germana Henriques Pereira

Conselho editorial

Germana Henriques Pereira (Presidente)
Ana Flávia Magalhães Pinto
Andrey Rosenthal Schlee
César Lignelli
Fernando César Lima Leite
Gabriela Neves Delgado
Guilherme Sales Soares de Azevedo Melo
Liliane de Almeida Maia
Mônica Celeida Rabelo Nogueira
Roberto Brandão Cavalcanti
Sely Maria de Souza Costa

Dor em Recém-nascidos

Dos Mecanismos às Repercussões em Longo Prazo

1ª edição

EDITORA



UnB

Equipe editorial
: **Coordenação de produção editorial** : Margareth Graciano
: **Revisão** : Yumi T. Melo
: **Diagramação** : Vinnie Graciano
: **Arte visual da capa** : Lívia Tristão

: © 2024 Editora Universidade de Brasília
: Editora Universidade de Brasília
: Centro de Vivência, Bloco A – 2ª etapa, 1º andar
: Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília/DF
: CEP: 70910-900
: www.editora.unb.br
: contatoeditora@unb.br

: Todos os direitos reservados.
: Nenhuma parte desta publicação poderá ser
: armazenada ou reproduzida por qualquer meio
: sem a autorização por escrito da Editora.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade de Brasília - BCE/UNB)

D693 Dor em recém-nascidos [recurso eletrônico] : dos mecanismos às repercussões em longo prazo / organizadores José Alfredo Lacerda de Jesus, Rosana Maria Tristão. – Brasília : Editora Universidade de Brasília, 2024.
299 p.

Formato PDF.
ISBN 978-65-5846-257-6.

1. Recém-nascidos. 2. Dor. I. Jesus, José Alfredo Lacerda de (org.). II. Tristão, Rosana Maria (org.).

CDU 612.648:616.8-009.7

ORGANIZADORES

José Alfredo Lacerda de Jesus

Graduado em Medicina pela Universidade de Brasília (1980). Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (1986). Doutor em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (2011). Pós-Doutorado no Hospital Universitário das Crianças Rainha Fabíola (HUDERF), Universidade Livre de Bruxelas, Bélgica (2017-2018) e na Faculdade de Medicina da Universidade NOVA de Lisboa, Portugal (2023). É especialista em Pediatria (1992) e Neonatologia (2000) pelas Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Médica Brasileira. Atua como professor de Neonatologia na Área da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB) e pesquisador sobre Neurodesenvolvimento Fetal e Neonatal, com ênfase em Sensação e Percepção.

Rosana Maria Tristão

Pós-Doutorado em Neurociências Aplicadas ao Estudo da Dor, Estresse e Sono em Recém-Nascidos pela Universidade de Oxford, Departamento de Pediatria, Inglaterra; Pós-Doutorado em Neurociências Aplicadas ao Cérebro Social de Bebês pela Universidade de Londres, Birkbeck College, Inglaterra; Professora convidada do Programa de Ciências Cognitivas da Universidade de Kaiserslautern, Alemanha; Doutora pela Universidade de Brasília (1995 e 2001); Graduada em Psicologia pela Universidade de Brasília (1986).

AUTORES COLABORADORES

Andrea Amaro Quesada

Graduação em Psicologia pela Universidade de Brasília (2005), Mestrado em Ciências do Comportamento (Neurociências e Cognição) pela Universidade de Brasília (2007), PhD em Neurociências pela Ruhr-Universität Bochum–Alemanha (2012) e Doutorado em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (2013), Fortaleza, Brasil.

Áurea Nogueira de Melo

Doutorado em Medicina, Interna Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Brasil (1983). Professora Adjunta IV da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil.

Catia Sousa Govêia

Título Superior de Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia – TSA/SBA, Professora de Anestesiologia da Universidade de Brasília, Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento do Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília, Supervisora do PRM em Anestesiologia da Universidade de Brasília, Presidente da Comissão de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Anestesiologia – Gestão 2019 e 2020, Graduação em Medicina pela Universidade de Brasília (1995) e Mestrado em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (2007). Atualmente é professora de Anestesiologia da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Dioclécio Campos Júnior

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (1966), mestrado em Pediatria–Université Libre de Bruxelles (1971) e doutorado em Pediatria–Université Libre de Bruxelles (1992). É Professor Titular Emérito da Universidade de Brasília. É membro titular da Academia Brasileira de Pediatria. Foi presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Pediatria, atuando principalmente nos seguintes temas: vínculo mãe-filho, aleitamento materno, nutrição infantil, crescimento e desenvolvimento, epigenética, estresse tóxico,

nutrição, estreptococcias, parasitologia, saúde pública e comunicação. Atualmente é Presidente do Global Pediatric Education Consortium (GPEC).

Diogo Moraes Lins de Carvalho

Graduando em Medicina pela Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

Elaine M Boyle

Departamento de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Ciências Biológicas e Psicologia, Universidade de Leicester, Centro de Medicina, Editora do Journal Pediatric and Neonatal Pain, Leicester, Inglaterra.

Elvidina Nabuco Adamsom-Macedo

PhD em Psicologia Neonatal Neonatal Bedford College, Londres. Emeritus Professor e Professora Titular de Saúde Mental Materno-Infantil, ex-School of Health, Universidade de Wolverhampton, Wolverhampton, Inglaterra.

Geraldo Magela Fernandes

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (2007). Residência Médica em Pediatria na Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde do Distrito Federal no Hospital Regional da Asa Sul/Hospital Materno Infantil de Brasília (2011). Residência Médica em Neonatologia na Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde do Distrito Federal no Hospital Regional da Asa Sul/Hospital Materno Infantil de Brasília (2012), Brasília, Brasil. Professor Assistente da Área de Medicina e do Adolescente - Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. É Mestre em Ciências Médicas – Área de Concentração Pediatria pela Universidade de Brasília (2019) e Doutorando pela mesma Área e Instituição (2020-Atual).

Janaína André Peñaranda Barbosa

Graduada em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Saúde, ESCS, e Residência Médica pelo Hospital Materno Infantil, Brasília, Brasil.

João da Costa Pimentel Filho

Graduado em Medicina pela Universidade de Brasília (1984); Residência Médica na área de Pediatria (1986); Residência em Neonatologia pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal (1991); título de especialista em Pediatria pela Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Pediatria; Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (2000)

e Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (2010) com período na Universidade Livre de Bruxelas (2006-2008). Atualmente é professor adjunto na área de Medicina da Criança e do Adolescente na Universidade de Brasília. Ex-coordenador do Centro de Clínicas Pediátricas do Hospital Universitário de Brasília. Tem experiência e atua principalmente nas áreas de neonatologia e medicina no sono da criança.

José Alfredo Lacerda de Jesus

Graduado em Medicina pela Universidade de Brasília (1980). Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (1986). Doutor em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (2011). Pós-Doutorado no Hospital Universitário das Crianças Rainha Fabíola (HUDERF), Universidade Livre de Bruxelas, Bélgica (2017-2018) e na Faculdade de Medicina da Universidade NOVA de Lisboa, Portugal (2023). É especialista em Pediatria (1992) e Neonatologia (2000) pelas Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Médica Brasileira. Atua como professor de Neonatologia na Área da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB) e pesquisador sobre Neurodesenvolvimento Fetal e Neonatal, com ênfase em Sensação e Percepção.

Karina Nascimento Costa

Graduação em Medicina pela Universidade de Brasília (1986), Mestrado em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (1998) e Doutorado em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (2009). Atualmente é Professora Adjunta do Departamento de Medicina da Criança e do Adolescente da Universidade de Brasília, foi docente da Escola Superior de Ciências da Saúde (2002-2009).

Kelly Cristina Santos de Carvalho Bonan

Possui Mestrado na área de sono dos bebês prematuros pela Universidade de Brasília (2014), tem graduação em Enfermagem e Obstetrícia pela Universidade de Brasília (2000) e graduação em Licenciatura em Enfermagem pela Universidade de Brasília (2002). Atualmente é enfermeira assistencialista da Universidade de Brasília. Tem experiência na área de Enfermagem, com ênfase em neonatologia

Larissa Govêia Moreira

Título Superior de Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia – TSA/SBA, corresponsável pelo Centro de Ensino e Treinamento do Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília, Preceptora do Programa de Residência Médica do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brasil.

Luís Cláudio de Araújo Ladeira

Título Superior de Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia, corresponsável pelo Centro de Ensino e Treinamento do Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília, Preceptor do PRM em Anestesiologia da Universidade de Brasília, Responsável Técnico – Anestesiologia HUB-UnB/EBSERH, Brasília, Brasil.

Márcia Gomes Penido Machado

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenadora do Ambulatório de Criança de risco–ACRIAR/ FM-UFMG. Vice-Presidente da Sociedade Mineira de Pediatria. Instrutora e Membro do grupo executivo nacional e mineiro do Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria, Belo Horizonte, Brasil.

Maria Beatriz Martins Linhares

Psicóloga, Especialista em Psicologia Clínica Infantil e Psicologia Hospitalar. Professora Associada (Sênior), Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; Laboratório de Pesquisa em Prevenção de Problemas de Desenvolvimento e Comportamento da Criança (LAPREDES), Ribeirão Preto, Brasil.

Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Professor Associado IV da Universidade Federal de Minas Gerais e Consultora Nacional do Método Canguru do Ministério da Saúde do Brasil. Foi Presidente do Comitê de Aleitamento Materno da Sociedade Mineira de Pediatria, por dois mandatos. Atua como orientadora plena do curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de ênfase Saúde da Criança e do Adolescente–Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, Brasil.

Maria de Fátima Junqueira-Marinho

Pesquisadora Titular em Saúde Pública, Área de Atenção à Saúde do Recém-Nascido, Instituto Nacional de Saúde da Criança, da Mulher e do Adolescente Fernandes Figueira / Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil.

Maria Eduarda Ponte de Aguiar

Graduanda em Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Mariana Bueno

Enfermeira, Especialista em Enfermagem Neonatal, Mestre em Enfermagem e Doutora em Ciências pela Escola da Enfermagem da Universidade de São Paulo, Research Fellow no The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

Mércia Maria Braga Rocha

Mestrado em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília (1996) e doutorado em Cirurgia Pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo (2001). Professora-Adjunto Aposentada da Universidade de Brasília, Cirurgia Pediátrica, Brasília, Brasil.

Naiara Viudes Martins Nóbrega

Graduação em Medicina pela Universidade de Brasília (2013), residência médica em Pediatria pelo Hospital Materno Infantil de Brasília (2015) e residência médica em Endocrinologia e Metabologia Pediátrica pela Universidade de Brasília (2018), Brasília, Brasil.

Paulo Henrique Conti Júnior

Graduando em Medicina pela Universidade de Brasília, Brasil.

Raquel Cristine de Paula Assis

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Goiás, residência médica em Pediatria pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, residência médica em Medicina Intensiva Pediátrica pelo Hospital de Base de Brasília, Brasília, Brasil.

Rita de Cássia Xavier Balda

Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Professora Afiliada de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Roberta Costa

Doutora em Enfermagem pelo Programa de Pós-graduação em Enfermagem. Professora Adjunto IV do Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Docente do Programa de Pós-graduação em Enfermagem (PEN/UFSC) e do Programa de Pós-graduação Gestão do Cuidado em Enfermagem – Modalidade Profissional (PPGPENF/UFSC). Editora Chefe da Revista Texto & Contexto Enfermagem, Líder do Laboratório Interprofissional de Pesquisa e Inovação Tecnológica em Saúde Obstétrica e Neonatal (LAIPISON). Consultora do Ministério da Saúde para o Método Canguru.

Rosana Maria Tristão

Pós-Doutora em Neurociências Aplicadas ao Estudo da Dor, Estresse e Sono em Recém-Nascidos pela Universidade de Oxford, Departamento de Pediatria, Inglaterra; Pós-Doutorado em Neurociências Aplicadas ao Cérebro Social de Bebês pela Universidade de Londres, Birkbeck College, Inglaterra; Professora convidada do Programa de Ciências Cognitivas da Universidade de Kaiserslautern, Alemanha; Doutora pela Universidade de Brasília (1995 e 2001); Graduada em Psicologia pela Universidade de Brasília (1986).

Ruth Guinsburg

Livre-Docente em Pediatria pela Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Professora Titular de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Sauro Emerick Salomoni

Graduação (2004) e mestrado (2008) em Engenharia Elétrica pela Universidade de Brasília, e doutorado em Engenharia Biomédica pela Universidade de Aalborg (2012). Atualmente é pesquisador na Universidade de Queensland, Queensland, Austrália.

Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo

Fisioterapeuta, Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Professora Adjunta do curso de fisioterapia na Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade Federal de Uberlândia (FAEFI-UFU); Docente da pós-graduação em Ciências da Saúde na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (FAMED-UFU); Consultora do Ministério da Saúde para o Método Canguru.

Zeni Carvalho Lamy

Doutora em Saúde da Criança e da Mulher (2000) pelo Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ. Professora Associada do Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal do Maranhão.

SUMÁRIO

PREFÁCIO

Os desafios de estudar a dor _____ **17**

José Aparecido da Silva e Rosemary Conceição dos Santos

SEÇÃO 1: MECANISMOS DA DOR

CAPÍTULO 1

NEUROARQUEOLOGIA DA DOR: DESAFIOS AOS MODELOS TEÓRICOS _____ **27**

Elvidina Nabuco Adamsom-Macedo e Rosana Maria Tristão

CAPÍTULO 2

DESENVOLVIMENTO DOS SISTEMAS NOCICEPTIVOS PERIFÉRICO E CENTRAL _____ **47**

Aurea Nogueira de Melo

CAPÍTULO 3

O FETO HUMANO, A RESPONSABILIDADE À DOR E O NOCICEPTIVO _____ **55**

Mércia Maria Braga Rocha

CAPÍTULO 4

MECANISMOS DE DOR E DIFERENÇAS ENTRE ADULTOS, CRIANÇAS E BEBÊS _____ **67**

Elaine M Boyle

SEÇÃO 2: IMPACTO DA EXPERIÊNCIA DOLOROSA EM CURTO E LONGO PRAZO

CAPÍTULO 5

O IMPACTO DO ESTRESSE NO NEURODESENVOLVIMENTO _____ 83

Andrea Amaro Quesada e Rosana Maria Tristão

CAPÍTULO 6

MODULAÇÃO DA RESPOSTA DOLOROSA: SENSITIZAÇÃO *VERSUS* HABITUAÇÃO _____ 95

Rosana Maria Tristão, Diogo Moraes Lins de Carvalho, Maria Eduarda Ponte de Aguiar, Paulo Henrique Conti Júnior e Naiara Viudes Martins

CAPÍTULO 7

DOR E INTERAÇÕES SENSO-MOTORAS _____ 109

Sauro Emerick Salomoni

SEÇÃO 3: AVALIAÇÃO DA DOR

CAPÍTULO 8

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DOR PROCEDURAL NO RECÉM-NASCIDO: ABORDAGEM UNIDIMENSIONAL E MULTIDIMENSIONAL _____ 173

Rita de Cássia Xavier Balda e Ruth Guinsburg

CAPÍTULO 9

AVALIAÇÃO DA DOR NO RECÉM-NASCIDO GRAVEMENTE ENFERMO _____ 191

Márcia Gomes Penido Machado e Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

CAPÍTULO 10

ANESTESIA E ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA NO NEONATO _____ 199

Catia Sousa Govêia, Larissa Govêia Moreira e Luís Cláudio de Araújo Ladeira

CAPÍTULO 11

DOR VISCERAL NO RECÉM-NASCIDO _____ 217

Karina Nascimento Costa e Geraldo Magela Fernandes

SEÇÃO 4: O MANEJO DA DOR

CAPÍTULO 12

MANEJO DA DOR NO RECÉM-NASCIDO CIRÚRGICO _____ **227**

Mércia Maria Braga Rocha

CAPÍTULO 13

DOR NO RECÉM-NASCIDO: O PAPEL PARENTAL NO CUIDADO DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO _____ **239**

Zeni Carvalho Lamy, Maria de Fátima Junqueira-Marinho e Maria Beatriz Martins Linhares, Mariana Bueno

CAPÍTULO 14

MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS DE ALÍVIO DA DOR _____ **253**

Roberta Costa e Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo

CAPÍTULO 15

DOR NO RECÉM-NASCIDO EM CUIDADO PALIATIVO _____ **267**

Raquel Cristine de Paula Assis e Janaína André Peñaranda Barbosa

CAPÍTULO 16

SONO E DOR EM BEBÊS RECÉM-NASCIDOS _____ **275**

Kelly Cristina Santos de Carvalho Bonan, João da Costa Pimentel Filho, Rosana Maria Tristão, José Alfredo Lacerda de Jesus e Dioclécio Campos Junior

CAPÍTULO 17

DOR CRÔNICA NO PERÍODO NEONATAL: ELA EXISTE? _____ **285**

José Alfredo Lacerda de Jesus

CONSIDERAÇÕES FINAIS _____ **291**

ÍNDICE REMISSIVO _____ **293**

SEÇÃO 2

IMPACTO DA EXPERIÊNCIA DOLOROSA EM CURTO E LONGO PRAZO

CAPÍTULO 7

**DOR E INTERAÇÕES
SENSO-MOTORAS**

Sauro Emerick Salomoni

Engenharia Biomédica pela Universidade de Aalborg
Pesquisador na Universidade de Queensland, Austrália

1. Nociceção e interações senso-motoras

A informação nociceptiva é transmitida pelo sistema nervoso central através de fibras aferentes mielinizadas finas (grupo III, ou A δ) e não-mielinizadas (grupo IV, ou C), que se distribuem em terminações nervosas amplamente distribuídas pela pele, músculos, articulações e vísceras (GRAVEN-NIELSEN; MENSE, 2001; HEPPELMANN *et al.*, 1990). Essas fibras aferentes se conectam a neurônios de segunda ordem, principalmente nas lâminas I e V da medula espinhal (CERVERO; IGGO; OGAWA, 1976; MENSE; CRAIG, 1988; NYBERG; BLOMQVIST, 1984; POMERANZ; WALL; WEBER, 1968) e no *subnucleus caudalis* do nervo trigeminal (SESSLE, 2000; SHIGENAGA *et al.*, 1988). Por sua vez, os axônios de segunda ordem se projetam em núcleos talâmicos através dos tratos espi-no-talâmico ou trigemino-talâmico (CRAIG; KNIFFKI, 1985; FOREMAN; SCHMIDT; WILLIS, 1979; KNIFFKI; MIZUMURA, 1983), e então para o córtex somatossensorial (KENSHALO *et al.*, 1988).

Como estes aferentes de pequeno diâmetro têm projeções em ambos os níveis espinhal e supraespinhal (ALMEIDA; ROIZENBLATT; TUFIK, 2004; MILLAN, 1999), o *input* nociceptivo afeta o controle motor desde o nível mais básico dos reflexos espinais até o nível mais alto, envolvendo processos supracorticais relacionados ao planejamento e execução de movimentos. Por exemplo, foi demonstrado que a ativação de noci-

ceptores aferentes causa várias adaptações no controle motor, como redução da força máxima voluntária (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2002; HENRIKSEN *et al.*, 2011), redução das taxas de disparo de unidades motoras (FARINA, D., *et al.*, 2004; HODGES; ERVILHA; GRAVEN-NIELSEN, 2008), e mudanças no recrutamento de unidades motoras (TUCKER *et al.*, 2009; TUCKER; HODGES, 2009), muitas vezes modificando a estratégia de coordenação muscular usada para executar determinadas tarefas (ERVILHA *et al.*, 2005; HODGES *et al.*, 2009b; MADELEINE *et al.*, 2006).

Este capítulo apresenta uma visão geral das interações senso-motoras envolvidas com a experiência de dor. A primeira seção começa apresentando os mecanismos de interação entre o *input* nociceptivo e as vias de controle motor central e periférica. Em seguida, a segunda seção apresenta teorias antigas e contemporâneas que visam descrever sistematicamente como a dor afeta a atividade muscular e a execução de movimentos. Finalmente, a terceira e última seção elabora sobre os efeitos de curto e longo prazo da experiência de dor, discutindo descobertas recentes e possíveis implicações para o aprendizado de novas tarefas e a reabilitação da função motora em pacientes com dor crônica.

1.1 Redução da força muscular

Reduções na máxima força voluntária têm sido sistematicamente observadas em indivíduos com condições de dor musculoesquelética crônicas (STERLING; JULL; WRIGHT, 2001): a força máxima de extensão do joelho é até 60% mais baixa em pessoas

com osteoartrite (BENNELL *et al.*, 2008; HORTOBÁGYI *et al.*, 2004; MESSIER *et al.*, 1992) e dor na região anterior do joelho (SUTER *et al.*, 1998) do que em indivíduos saudáveis. Em casos afetando os membros superiores, tal como epicondilalgia lateral (epicondilite), estudos mostram uma redução de aproximadamente 35% na força muscular em comparação com indivíduos assintomáticos (SLATER *et al.*, 2005). Reduções semelhantes também foram reportadas em casos de dor generalizada, como fibromialgia (BÄCKMAN *et al.*, 1988). Essa redução consistente na capacidade de geração de força muscular é geralmente atribuída a fatores como inibição central do sinal motor, mediada por sinais nociceptivos (BENNELL *et al.*, 2008; SUTER *et al.*, 1998), atrofia muscular causada pelo desuso (BENNELL *et al.*, 2008), assim como por emoções negativas com relação à dor, como medo e ansiedade (LINDSTROEM; GRAVEN-NIELSEN; FALLA, 2012; WADDELL *et al.*, 1993).

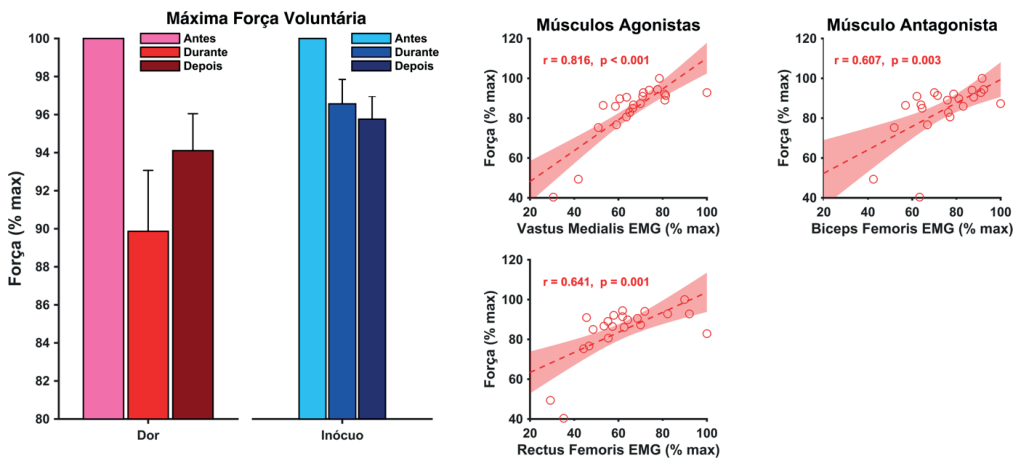
No caso de condições de dor crônica, a dor é comumente acompanhada de outros sintomas, tais como inflamação local, danos estruturais, ou atitudes negativas em relação à dor. No entanto, estudos em laboratório utilizando modelos experimentais de dor também reportam reduções consistentes na força máxima durante a experiência de dor comparada a condições inócuas (BANK *et al.*, 2013) – embora nesse caso a amplitude da redução pareça ser menor (< 20%). Nesses estudos, a dor é temporariamente induzida em indivíduos saudáveis através da aplicação de uma substância algésica (e.g. solução salina hipertônica) no mús-

culo, ligamento, ou outra estrutura. Esses modelos têm sido utilizados extensivamente por vários grupos de pesquisa ao longo das últimas décadas como ferramenta para caracterizar os efeitos sensoriais e motores envolvidos na dor musculoesquelética, pois a intensidade e a qualidade da dor induzida é comparável a manifestações clínicas de dor aguda (GRAVEN-NIELSEN, 2006). Como os efeitos geralmente desaparecem após cerca de 10-15 minutos, esses modelos permitem a avaliação dos efeitos da dor em si, evitando a interferência de outros fatores associados às condições de dor crônica.

Usando modelos experimentais de dor, estudos demonstraram que a redução da máxima força voluntária está fortemente associada a uma redução nos níveis de ativação voluntária dos músculos envolvidos (SALOMONI *et al.*, 2016) – inferida pela redução na amplitude do sinal de eletromiografia (EMG) (ver Figura

1). Durante contrações isométricas ou dinâmicas, a dor induzida, seja no músculo, pele, articulação ou tendão, geralmente reduz a atividade do músculo agonista (dolorido) (CIUBOTARIU; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2004; ERVILHA *et al.*, 2004b; FARINA, D.; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005) e dos músculos antagonistas (não doloridos) (ERVILHA *et al.*, 2004a; HENRIKSEN *et al.*, 2009; MADELEINE; VOIGT; ARENDT-NIELSEN, 1999) – particularmente em contrações de alta intensidade. Durante contrações de baixas intensidades, ou seja < 25% da máxima força voluntária, o nível de ativação dos músculos envolvidos em geral permanece inalterado (FARINA, D., 2004; HODGES; ERVILHA; GRAVEN-NIELSEN, 2008; SAMANI *et al.*, 2011). Em conjunto, esses resultados indicam que quanto maior a intensidade da contração, maior a probabilidade de redução da atividade muscular quando exposto a dor.

Figura 1: Redução da capacidade de gerar força muscular causada pela dor



Fonte: adaptado de SALOMONI *et al.*, 2016.

Nota: Esquerda: a máxima força voluntária de extensão do joelho é reduzida durante a dor experimental induzida por uma injeção de solução salina hipertônica na al-

mofada de gordura infrapatelar (gordura de Hoffa), mas não durante a condição de controle (solução salina isotônica, inócua). Direita: a redução na máxima força voluntária foi positivamente correlacionada com a redução na atividade dos músculos agonistas e antagonistas envolvidos. Os círculos representam dados de cada sujeito. A linha de regressão é representada com o intervalo de confiança de 95%. As medidas de força e EMG foram normalizadas para os níveis observados na condição “antes” da injeção correspondente. Todos os sujeitos foram expostos a ambas as condições, apresentadas em ordem aleatória.

Os diferentes efeitos observados durante contrações de alta e baixa intensidade podem ser explicados por diferenças no impulso descendente para os neurônios motores em cada caso: durante uma contração máxima, todas as unidades motoras já estão sendo ativadas com máxima taxa de disparo, e o impulso neural descendente não pode ser voluntariamente aumentado. Por outro lado, em contrações submáximas, o impulso neural voluntário pode ser aumentado recrutando novas unidades motoras ou aumentando a taxa de disparo das unidades ativas, compensando assim por possíveis mecanismos inibitórios associados à dor (GRAVEN-NIELSEN; ARENDT-NIELSEN, 2009). O resultado deste aumento no sinal neural voluntário é uma ativação mais intensa do músculo, o que causa um desenvolvimento mais rápido de fadiga muscular: durante contrações submáximas mantidas até o limite da fadiga, o tempo de resistência em pacientes com dor crônica é menor do que o observado em sujeitos saudáveis da mesma idade e sexo (BENGTSSON *et al.*, 1994),

o que está de acordo com resultados obtidos usando modelos de dor experimental (GRAVEN-NIELSEN; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN, 1997).

Além da redução na amplitude do sinal de EMG e nos tempos de resistência, outros resultados apoiam a redução no acionamento central como um importante mecanismo envolvido na redução da capacidade de geração de força induzida pela dor: primeiro, a dor muscular causa uma diminuição na taxa de ativação das unidades motoras, e a magnitude da redução está correlacionada com a intensidade da dor, reportada em uma escala de zero a dez (FARINA, D., *et al.*, 2004). Além disso, foi demonstrado que a dor também modula parâmetros corticais relacionados a funções motoras: a amplitude de potenciais motores evocados (em inglês, *motor-evoked potentials*) por estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor primário é geralmente reduzida em resposta a um estímulo de dor aplicado na pele (FARINA, S., *et al.*, 2001; VALERIANI *et al.*, 1999) ou músculo (SCHABRUN; HODGES, 2012). No entanto, como o procedimento de estimulação magnética transcraniana envolve estimulação do cérebro e avaliação da resposta no músculo correspondente, os potenciais evocados fornecem apenas uma medida “global” de excitabilidade do sistema motor, incluindo contribuições corticais e espinhais. A fim de diferenciar entre os efeitos específicos da dor nos processos corticais e espinhais, as respostas EMG do bíceps braquial foram avaliadas usando estimulação magnética do córtex motor (cortical) ou da junção cervicomedular (espinhal).

Os resultados sugerem que a redução observada na força máxima durante a dor pode ser melhor explicada por uma redução no impulso descendente do córtex motor do que em mudanças na excitabilidade dos neurônios motores (MARTIN *et al.*, 2008). Os mecanismos podem incluir redução da facilitação intracortical e aumento da inibição intracortical (SCHABRUN; HODGES, 2012), ou alterações em níveis “mais altos” do córtex motor, incluindo áreas pré-motoras. Por exemplo, a dor ativa áreas corticais envolvidas com a percepção da intensidade e localização do estímulo doloroso, com a regulação de respostas emocionais que acompanham a dor, com o foco de atenção e com o planejamento motor (PEYRON; LAURENT; GARCÍA-LARREA, 2000).

Por outro lado, estudos mostram que a dor não afeta as propriedades contráteis das fibras musculares periféricas: a dor experimental aguda não altera a velocidade de condução das fibras musculares durante contrações voluntárias (FARINA, D., *et al.*, 2004) ou a resposta à estimulação elétrica direta do músculo (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2002), ou do nervo motor (BÄCKMAN *et al.*, 1988), apesar da redução na força máxima. Esses parâmetros estão relacionados ao Princípio do Tamanho (segundo o qual as unidades motoras são recrutadas ordenadamente da menor para a maior) e indiretamente refletem as propriedades das fibras musculares (ANDREASSEN; ARENDT-NIELSEN, 1987). Por exemplo, alterações na velocidade de condução estão correlacionadas com alterações nas características das fibras musculares, como em condi-

ções de fadiga, isquemia ou mudanças de temperatura (BIGLAND-RITCHIE; DONOVAN; ROUSSOS, 1981; VAN DER HOEVEN; LANGE, 1994). Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que a redução na força muscular observada durante a dor é causada principalmente por um déficit no impulso central para os neurônios motores, sem afetar as propriedades eletrofisiológicas e contráteis das fibras musculares (FARINA, D., *et al.*, 2004).

1.2 Efeitos nas vias de reflexos espinhais

Os reflexos espinhais constituem os elementos mais básicos do sistema motor. No nível da coluna vertebral, o sinal motor é modulado por vários circuitos excitatórios e inibitórios (PIERROT-DESEILLIGNY; MARCHAND-PAUVERT, 2002), e diferentes técnicas de estimulação têm sido aplicadas para avaliar como a dor afeta cada um desses circuitos motores. Exceto pelo reflexo nociceptivo de retirada, os resultados são em sua maioria inconsistentes, o que sugere que a dor não causa alterações sistemáticas na excitabilidade das vias espinhais – corroborando ainda mais a sugestão de efeitos primariamente centrais no sistema motor em resposta à dor.

O *reflexo nociceptivo de retirada* é um reflexo espinal induzido por estimulação dolorosa da pele (ELLRICH; TREEDE, 1998; GRÖNROOS; PERTOVAARA, 1993) ou músculos (ANDERSEN *et al.*, 2000), provocando uma reação imediata que se acredita servir para proteger o tecido de uma ameaça (ou potencial ameaça) sinalizada pela dor. A resposta de reti-

rada é o resultado da ativação de circuitos reflexos organizados na medula espinhal ou no núcleo trigêmeo, embora estes possam ser influenciados por sinais de controle de centros superiores do cérebro (CLARKE; HARRIS, 2004). Esta resposta foi originalmente observada em resposta a estímulos doloridos na pata traseira de gatos decapitados, que geralmente causam contrações dos músculos flexores da perna, com o relaxamento concomitante dos músculos extensores (SHERRINGTON, 1910) – por esse motivo, ele foi originalmente chamado de “reflexo de flexão”. Até recentemente, acreditava-se que o reflexo de retirada era o resultado de uma resposta única envolvendo excitação de todos os músculos flexores em um membro, com inibição dos músculos extensores (LUNDBERG, 1979). No entanto, descobertas recentes sugerem que os reflexos de retirada têm uma organização modular, na qual cada músculo tem sua própria área de resposta específica (chamada “campo receptivo”), a partir da qual o *input* nociceptivo causa uma contração do músculo. Essa organização resulta em uma resposta a estímulos nociceptivos que são otimizados para produzir o movimento mais apropriado para retirar a área estimulada da fonte de dor (ANDERSEN; SONNENBORG; ARENDT-NIELSEN, 1999; SONNENBORG *et al.*, 2001). Ou seja, dependendo da área estimulada, a resposta do reflexo de retirada pode envolver ativação substancial dos músculos extensores. O tamanho do campo receptivo de cada músculo, isto é, a área onde o músculo responde a esse reflexo, é maior em pacientes com dor crônica no pescoço (BIURRUN MANRESA *et al.*, 2013)

e na região pélvica (NEZIRI *et al.*, 2010) do que em indivíduos saudáveis.

O *reflexo de estiramento muscular* é um reflexo monossináptico provocado pelo estiramento (alongamento) mecânico do músculo, que causa uma contração desse músculo (TOFT; SINKJÆR; ESPERSEN, 1989). A resposta evocada depende de vários fatores, incluindo o nível de excitabilidade do neurônio motor, a sensibilidade dos fusores musculares, o sinal de neurônios motores gama às fibras musculares intrafusais e efeitos pré-sinápticos em aferentes do grupo Ia (HODGES; TUCKER, 2011). Esse reflexo tem sido usado como uma importante ferramenta de diagnóstico para avaliar a integridade do sistema nervoso ao longo dos vários níveis da medula espinhal quando há suspeita de lesão na medula (MARSDEN; MERTON; MORTON, 1976; MATTHEWS, 1986). Como ferramenta de pesquisa, o reflexo de estiramento foi utilizado para compreender melhor as vias neurais envolvidas (DIETZ; SINKJAER, 2007). Estudos revelam resultados inconsistentes durante a aplicação de dor, mostrando um aumento (SVENSSON *et al.*, 2001; WANG; ARENDT-NIELSEN; SVENSSON, 2001) ou uma diminuição (BODÉRE *et al.*, 2005; SVENSSON *et al.*, 2000) na amplitude da resposta em comparação com condições não-dolorosas.

O reflexo de Hoffman (ou *reflexo H*) é o análogo elétrico do reflexo de estiramento muscular. Em contraste à natureza mecânica do reflexo de estiramento, o reflexo H é evocado usando estimulação elétrica de baixa intensidade no nervo aferente, resultando em uma excitação monossináptica dos neurônios

motores (KNIKOU, 2008). Portanto, o reflexo H ignora o fusor muscular e a atividade fusimotora, e geralmente supõe-se que ele reflete a excitabilidade da população de neurônios motores (KNIKOU, 2008). No entanto, descobertas recentes sugerem que vias espinhais e supraespinhais também contribuem com a resposta do reflexo H, assim como neurônios intermediários ativados por aferentes dos grupos I e II (NIELSEN; SINKJAER, 2002). Como resultado, a modulação dos reflexos não é simplesmente determinada pela excitabilidade dos neurônios motores na medula espinhal, mas sim por uma facilitação da transmissão através de vários caminhos espinhais e supraespinhais, incluindo a inibição pré-sináptica de aferentes do grupo Ia (RUDOMIN, 2002). Em relação aos efeitos da dor, existem conflitos entre os resultados disponíveis, sugerindo que a dor provavelmente não causa um efeito sistemático no reflexo H: a amplitude do reflexo H foi reduzida em músculos flexores do punho durante dor induzida no mesmo músculo (LE PERA *et al.*, 2001), mas a resposta não foi alterada quando a dor foi induzida em músculos da perna (MATRE *et al.*, 1999), mão (FARINA, S., *et al.*, 2001), ou mandíbula (SVENSSON *et al.*, 1998).

Finalmente, existem indicações de que os efeitos da dor no controle motor podem ser parcialmente mediados por outros *circuitos inibitórios espinhais*, como por exemplo por meio de um aumento na inibição recorrente durante a contração de um músculo doloroso (ROSSI, A.; MAZZOCCHIO; DECCHI, 2003) ou através da modulação de vias inibitórias envolvendo aferentes do grupo

Ib (órgão tendinoso de Golgi) (ROSSI, A. *et al.*, 1999). O processo de *inibição recorrente* é mediado por células de Renshaw, que recebem *input* de neurônios motores e também de circuitos de controle de realimentação negativa. Sendo modulado diretamente pela taxa de disparo dos neurônios motores, esse circuito permite que os neurônios motores inibam a si mesmos, e demonstrou-se que em alguns casos ele pode também influenciar a atividade de outros músculos sinérgicos e antagonistas (MEUNIER *et al.*, 1990). Essas conexões contribuem para sinergismos funcionais flexíveis entre os músculos ligados por estas projeções, e é provável que tenham se adaptado durante a evolução para auxiliar o desenvolvimento da postura e marcha bípedes (KATZ; PIERROT-DESEILLIGNY, 1998). Atuando em um caminho completamente diferente, a *ativação de neurônios intermediários do grupo Ib* normalmente resulta em inibição generalizada dos neurônios motores homônimos e sinérgicos, bem como em excitação de outros neurônios motores no mesmo membro (ECCLES, J. C.; ECCLES, R. M.; LUNDBERG, 1957; LUNDBERG; MALMGREN; SCHOMBURG, 1978). Infelizmente, os estudos sobre esses reflexos espinhais costumam ser propensos a dificuldades metodológicas, envolvendo amostras relativamente pequenas, e a variabilidade nos resultados costuma ser alta. Atualmente, a evidência disponível é insuficiente para determinar se essas vias reflexas são moduladas sistematicamente durante a dor, ou mesmo se essa modulação depende da origem do sinal nociceptivo, isto é, se a dor se manifes-

ta na pele, músculo, etc. (BANK *et al.*, 2013).

1.3 Comprometimento da propriocepção

A percepção e interpretação do sinal proprioceptivo, ou seja, o senso de posição e movimento do próprio corpo, assim como as forças produzidas pelos músculos, são requisitos básicos para um controle motor adequado. Essa informação sobre o estado interno de um membro não apenas facilita o planejamento do movimento, mas também permite um controle de movimento mais flexível (GENTILUCCI *et al.*, 1994) e auxilia o controle voluntário de movimentos direcionados, por exemplo ao acionar certas sequências de ativação muscular (PARK; TOOLE; LEE, 1999) ou ao influenciar o tempo e a coordenação dessas sequências (CORDO *et al.*, 1994).

Propriocepção reduzida é comum em pessoas com diferentes condições de dor crônica, tais como dor no ombro (WARNER; LEPHART; FU, 1996), dor nas costas (NEWCOMER *et al.*, 2000), dor no pescoço (TRELEAVEN; JULL; LOWCHOY, 2006), torção do tornozelo (GARN; NEWTON, 1988), osteoartrite no joelho (BARRETT; COBB; BENTLEY, 1991; SHARMA; PAI, 1997) e após lesão no ligamento cruzado anterior (BARRACK; SKINNER; BUCKLEY, 1989). As modificações reportadas incluem redução da acuidade sensorial (SHARMA; PAI, 1997), maiores erros em tarefas de reposicionamento (BRUMAGNE; LYSSENS; SPAEPEN, 1999), redução na capacidade de responder a estímulos sensoriais (BRUMAGNE; CORDO; VERSCHUEREN, 2004), e re-

organização de regiões somatossensoriais do córtex cerebral (FLOR *et al.*, 1997).

Usando modelos experimentais de dor, estímulos nociceptivos aplicados na pele ou em um músculo causaram deterioração no sentido de posicionamento do corpo (MATRE; ARENDT-NEILSEN; KNARDAHL, 2002; WEERAKKODY *et al.*, 2008) e avaliação exagerada do nível de esforço durante uma contração isométrica voluntária (WEERAKKODY *et al.*, 2003). Foram encontradas também indicações de que a dor muscular interfere no processamento de sinais aferentes não-nociceptivos nos músculos, em um processo envolvendo inibição recorrente (ROSSI, S., *et al.*, 2003). No entanto, ainda não há evidências claras de que essas alterações proprioceptivas resultem em quaisquer efeitos prejudiciais no controle motor. Apesar de vários estudos reportarem propriocepção comprometida durante a dor experimental (ROSSI, S. *et al.*, 2003), quando se mede diretamente os sinais de fusores musculares, os sinais não mostram alterações consistentes na taxa de disparo destes aferentes durante a dor induzida na pele ou músculo (BIRZNIEKS; BURTON; MACEFIELD, 2008). Essa observação provavelmente é uma consequência do fato de que apenas uma pequena fração dos receptores proprioceptivos deve ser diretamente afetada pelo sinal nociceptivo evocado pela dor ou lesão. Assim, é mais provável que a redução na capacidade proprioceptiva observada durante a dor não esteja relacionada a efeitos diretos nos neurônios aferentes, mas sim a outros efeitos indiretos, tais como o comprometimento da capacidade de processamento des-

sa informação sensorial (BRUMAGNE; CORDO; VERSCHUEREN, 2004) e a reorganização da representação sensorial no cérebro (FLOR *et al.*, 1997).

1.4 Hipoalgesia induzida pelo exercício

As subseções anteriores examinaram como a dor (ou o sinal nociceptivo) afeta o controle e a execução de movimentos. No entanto, a interação entre os sistemas sensorial e motor também ocorre “na outra direção”, ou seja, o movimento e a atividade física exercem uma influência significativa na experiência da dor. Existem inúmeros exemplos impressionantes onde atletas de elite continuam a realizar exercícios extenuantes mesmo diante de lesões graves, e mais tarde relatam que não sentiram dor alguma. Em laboratórios de pesquisa, vários pesquisadores relatam redução na sensibilidade à estimulação nociceptiva durante e após o exercício físico – um fenômeno conhecido como *hipoalgesia induzida pelo exercício* (KOLTYN, 2000).

Estudos em animais e em seres humanos consistentemente reportam que o exercício físico aumenta o limiar de percepção da dor (a intensidade com que um indivíduo percebe um estímulo como doloroso) e a tolerância à dor (a intensidade em que estímulo nocivo se torna intolerável), além de também reduzir a intensidade da dor quando indivíduos são expostos à mesma estimulação nociceptiva (POLASKI *et al.*, 2019). O tamanho do efeito varia entre os estudos, e depende do tipo de exercício e da natureza do estímulo doloroso. Embora o efeito de hipoalgesia tenha sido sistematicamente observado em resposta

a diferentes intensidades de exercícios aeróbico, isométrico ou resistido, os efeitos são mais consistentes durante ou após exercícios de alta intensidade (POLASKI *et al.*, 2019). No entanto, a evidência disponível não permite a determinação de uma intensidade de exercício “ideal” a ser adotado em programas de reabilitação, pois a maioria dos estudos realizados não incluem comparações entre diferentes intensidades de treinamento, isto é, avaliam apenas um único regime de treinamento em comparação a uma condição sem exercício algum. No que diz à respeito à natureza do estímulo doloroso, os efeitos são mais consistentes em estudos utilizando estímulos elétricos (choques) ou mecânicos (pressão) para induzir dor, e menos consistente para estudos usando estímulos de temperatura (calor ou frio) (KOLTYN, 2000).

O fenômeno da hipoalgesia induzida pelo exercício é o resultado de múltiplos mecanismos atuando em conjunto, incluindo sistemas opioide e canabinoide endógenos, alterações acentuadas na expressão de citocinas pró-inflamatórias, neurotrofinas, neurotransmissores e acetilação de histonas em nervos lesionados na periferia e na raiz dorsal após exercício físico (KAMI; TAJIMA; SENBA, 2017). O mecanismo mais amplamente investigado foi a ativação do *sistema opioide endógeno* nos níveis cortical, espinhal e/ou periféricos (HOFFMANN; TERENIUS; THORÉN, 1990; KOLTYN, 2000; STAGG *et al.*, 2011; THORÉN *et al.*, 1990), todos os quais contribuem para a modulação da dor. Foi demonstrado que o exercício aeróbico regular aumenta a concentração de opioides endógenos no mesencéfalo e no tronco cere-

bral (BRITO; RASMUSSEN; SLUKA, 2017). Também foram reportados aumentos nas concentrações de beta-endorfina no sangue após o exercício físico (THORÉN *et al.*, 1990). Por outro lado, a administração de naloxona (um inibidor de opioides) em ratos produziu uma redução significativa na analgesia após o exercício de natação, com um efeito proporcionalmente maior em doses mais intensas de exercício (BODNAR *et al.*, 1978). No entanto, mesmo a administração de naloxona em doses suficientemente elevadas para bloquear completamente o efeito analgésico causada pelos opioides não foi suficiente para remover totalmente os efeitos hipalgésicos do exercício físico, o que sugere o envolvimento concomitante de outros mecanismos não-opioides.

A presença de receptores canabinoides em áreas responsáveis pelo processamento de dor no cérebro e na medula espinhal (HERKENHAM *et al.*, 1991; TSOU *et al.*, 1998) indica que *canabinoides endógenos* também contribuem para o controle e a transmissão da dor no sistema nervoso central (HOHMANN; SUPLITA, 2006). De fato, estudos recentes têm confirmado o envolvimento de canabinoides endógenos na hipotalgesia induzida pelo exercício (DIETRICH; MCDANIEL, 2004), com relatos de aumentos na concentração de endo-canabinoides circulantes proporcionais à intensidade do exercício (RAICHLLEN *et al.*, 2012; 2013).

O exercício físico também exerce um grande efeito na *expressão de citocinas pró-inflamatórias*, tais como tumor de fator de necrose tumoral alfa (do inglês, *tumor necrosis factor alpha*, ou TNF-)

e interleucina 1 beta (do inglês, *interleukin 1 β* , ou IL-1 β), que estão fortemente associadas com o desenvolvimento e manutenção de condições de dor crônica (HODGES *et al.*, 2014). Em ratos, tanto exercícios de corrida em esteira quanto natação promovem reduções significativas em movimentos e expressões relacionados à dor e também auxiliam na restauração de níveis normais de citocinas pró-inflamatórias (TNF-, IL-1 β e IL-6) nos nervos periféricos e na espinha dorsal (CHEN *et al.*, 2012; LÓPEZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2015). Além disso, o exercício também influencia indiretamente a concentração de citocinas inflamatórias, modulando a concentração de macrófagos. Por exemplo, foi demonstrado que exercício de corrida em esteira reduz o número de macrófagos M1 (que libera citocinas pró-inflamatórias), ao mesmo tempo em que aumenta o número de macrófagos M2 (que produz citocinas anti-inflamatórias). Esses efeitos nas citocinas e macrófagos auxiliam na regeneração de nervos lesionados e na analgesia em modelos animais de dor neuropática (BOBINSKI *et al.*, 2011). Além disso, o músculo esquelético em si é um órgão endócrino ativo, *liberando mioquinas* que provavelmente contribuem para os efeitos benéficos do exercício. Em particular, demonstrou-se que os níveis de IL-4 (que induz a ativação de macrófagos M2) aumentam com a contração dos músculos durante a corrida (ROSA NETO *et al.*, 2011). Além disso, a corrida em esteira também modula os níveis de serotonina, dopamina e noradrenalina na espinha dorsal de ratos (GERIN *et al.*, 2011), o que certamente influencia a percepção de dor.

Um aumento na atividade de *centros corticais relacionados à sensação de recompensa* também tem sido reportado após o exercício – novamente com efeitos mais intensos associados a exercícios vigorosos, como corrida. Em particular, demonstrou-se que o sistema de recompensa mesolímbico está envolvido na percepção e modulação da dor (MITSU; ZACHARIOU, 2016), pois deficiências nos níveis de dopamina nessas regiões exacerba a intensidade da dor (SAADÉ *et al.*, 1997). Em ratos, foi observado um aumento na atividade do sistema de recompensa mesolímbico após 6 semanas de prática regular de exercício de corrida (GREENWOOD *et al.*, 2011). Curiosamente, efeitos mais fortes foram observados durante a corrida voluntária do que durante o exercício forçado (SHEAHAN *et al.*, 2015), o que sugere um efeito especialmente benéfico do exercício voluntário nos circuitos neurais de recompensa (BRENÉ *et al.*, 2007). Exercício físico regular também reduz comorbidades secundárias como depressão e ansiedade (DUNN *et al.*, 2005), comumente presentes em indivíduos com dor crônica.

Outro potencial mecanismo identificado envolve *interações entre os sistemas nociceptivo e cardiovascular* (KOLTYN; UMEDA, 2006). Por exemplo, a regulação da dor e o controle da pressão arterial envolvem vias similares, incluindo núcleos no tronco encefálico (LOVICK, 1993), neurotransmissores (e.g. monoaminas) e neuropeptídeos (e.g. opioides) (GHIONE, 1996). Além disso, a pressão arterial e a frequência cardíaca aumentam durante o exercício aeróbico e isométrico, e essas elevações têm sido associadas

a alterações na sensibilidade a estímulos dolorosos (GHIONE, 1996; GHIONE *et al.*, 1985). No entanto, poucos estudos avaliaram direta e sistematicamente a relação entre a pressão arterial e a hipotalgesia induzida pelo exercício (UMEDA *et al.*, 2010), e assim ainda são necessários mais estudos para confirmar (ou refutar) a relevância destes mecanismos.

Apesar dos efeitos amplamente benéficos do exercício físico no tratamento de dor crônica, os efeitos de hipotalgesia induzida por exercício são mais modestos em estudos que compararam populações de pacientes com indivíduos saudáveis, e a variabilidade nos resultados também é maior (POLASKI *et al.*, 2019). Essa maior variabilidade é em grande parte devido a diferenças no tipo de condição de dor. Em geral, os efeitos analgésicos do exercício são observados consistentemente em indivíduos com dor crônica localizada e quando o exercício envolve apenas músculos não dolorosos. Por exemplo, foram observados efeitos hipotalgésicos semelhantes em indivíduos saudáveis e pacientes com dor lombar após 25 minutos de bicicleta ergonômica (HOFFMAN *et al.*, 2005). Adicionalmente, pacientes com dor crônica no ombro apresentaram menor sensibilidade à dor após exercício isométrico do quadríceps, enquanto contrações do ombro (dolorido) exacerbaram a intensidade da dor (LANNERSTEN; KOSEK, 2010). Embora essa exacerbação aguda da dor durante exercícios possa apresentar uma barreira ao introduzir um novo programa de exercício para o tratamento de pacientes, a prática regular de atividade física ajuda a impedir o desenvolvimento de dor crônica

a longo prazo (BRITO; RASMUSSEN; SLUKA, 2017; SLUKA *et al.*, 2013).

Em contraste, em pacientes com condições de dor crônica generalizada, tais como fibromialgia, o efeito de hipoalgesia induzida por exercício pode ser inibido completamente (VIERCK *et al.*, 2001). Ao invés disso, esses pacientes demonstram um aumento na sensibilidade à dor (*hiperalgesia*) durante e após a prática de exercícios físicos (LANNERSTEN; KOSEK, 2010; STAUD; ROBINSON; PRICE, 2005). Exercício físico aeróbico vigoroso também causa hiperalgisia em indivíduos com síndrome da fadiga crônica (MEEUS *et al.*, 2010). Os mecanismos responsáveis pelos efeitos hiperalgésicos do exercício nesses pacientes com dor generalizada ainda permanecem incertos, mas foi sugerido que sejam causados por anormalidades no processo de inibição descendente ou por ativação excessiva dos aferentes nociceptivos musculares (STAUD; ROBINSON; PRICE, 2005).

1.5 Modelo biopsicossocial no estudo da dor

Visões tradicionais, baseadas na dualidade entre o corpo e a mente, acreditavam que a dor crônica poderia ser provocada ou por fatores biológicos ou psicológicos, sendo estes mutuamente excludentes. No entanto, essa visão dualista está gradualmente dando lugar a modelos mais sofisticados de estudo da dor, que reconhecem uma forte integração entre estes processos e que, em alguns casos, fatores biológicos e psicológicos podem envolver mecanismos fisiológicos semelhantes no sistema nervoso central (LUMLEY *et al.*, 2011). De fato, vem se tornando cada vez mais claro que, para compreender o desenvolvimento e as consequências funcionais associadas a condições de dor crônica, é necessária a avaliação e integração de informações sobre a patofisiologia (bio), fatores psicológicos (psico) e sociais (social) a respeito do paciente (ver Figura 2).

Figura 2: Modelo biopsicossocial no estudo da dor crônica.



Fonte: Adaptado de Rankin (2020).

Esse modelo reconhece que fatores biológicos interagem com fatores psicológicos e sociais. Assim, a experiência da dor e a progressão da condição podem ser fortemente influenciadas por emoções, crenças e atitudes do paciente em relação à dor, e por interações sociais do paciente com parentes e cuidadores.

Cada vez mais vem sendo reconhecido que o *estresse psicológico* está fortemente relacionado com (e pode predispor) condições de dor persistente. Por exemplo, pacientes com osteoartrite crônica demonstram um aumento na atividade de regiões corticais envolvidas no processamento do medo e emoções, como o córtex cingulado, o tálamo e a amígdala (KULKARNI *et al.*, 2007). Curiosamente, dor induzida experimentalmente por alguns minutos não afetou a atividade dessas regiões. Em ratos, a sensibilização induzida nos neurônios da amígdala por meio de fortes estímulos de dor contribuiu para atitudes negativas persistentes com relação à dor em animais com artrite (NEUGEBAUER *et al.*, 2009), enquanto injeções de morfina na amígdala suprimem as respostas emocionais dos ratos a um estímulo doloroso (NANDIGAMA; BORSZCZ, 2003). Além disso, a estimulação da porção dorso-medial do núcleo ventromedial do hipotálamo (envolvido na defesa inata a ameaças, incluindo dor) provoca comportamentos emocionais semelhantes aos observados durante a dor em ratos, e a manipulação de neurotransmissores inibitórios no interior dessa estrutura altera a resposta emocional dos animais à dor induzida por choques elétricos (BORSZCZ, 2006).

Diferentes estudos foram projetados para tentar dissociar os efeitos do medo e da ansiedade na experiência da dor. O *medo* é geralmente provocado por uma ameaça real ou iminente e tende a despertar respostas ativas, como fuga ou proteção da área dolorida. Em contraste, a *ansiedade* é normalmente iniciada por antecipação a uma ameaça potencial, e é caracterizada por hipervigilância e respostas defensivas mais “passivas”. Foi demonstrado que o medo de um estímulo doloroso pode inibir a dor em seres humanos e animais através da ativação de opioides endógenos, enquanto a ansiedade normalmente aumenta a intensidade da dor (RHUDY; MEAGHER, 2000). Não obstante, experiências repetidas de medo e estresse podem provocar ansiedade por antecipação, contribuindo assim para a dor persistente. Por exemplo, ratos exibem um aumento de longo prazo na sensibilidade à dor quando expostos a exercícios forçados de natação, a situações de “derrota social”, a ambientes e lugares não-familiares, ao frio, a barulhos de alta intensidade ou ao isolamento (ANDRE *et al.*, 2005; KHASAR; GREEN; LEVINE, 2005; SUAREZ-ROCA *et al.*, 2008), mas o tratamento prévio desses animais com diazepam para reduzir a ansiedade evitou esse aumento na sensação de dor induzido pelo estresse (ANDRE *et al.*, 2005).

Resultados similares foram observados em estudos com seres humanos: o estresse associado com a expectativa de um estímulo forte de dor causou um aumento na sensibilidade à dor, e este aumento foi acompanhado por um aumento da atividade no córtex cingulado anterior (BENEDETTI *et al.*, 2007).

Similarmente aos estudos com animais, a administração de Diazepam reduziu tanto a ansiedade quanto a sensibilização à dor (BENEDETTI *et al.*, 2006). Estudos em pacientes com dor crônica revelam também que altos níveis de ansiedade estão relacionados não só com uma maior intensidade da dor, mas também com complicações pós-cirúrgicas (DE GROOT *et al.*, 1997) e com o número de dias de internação hospitalar (PAVLIN *et al.*, 1998). Além disso, a prevalência de adversidades na infância (por exemplo, divórcio dos pais, conflito familiar, abuso sexual ou físico) e conflitos na idade adulta é significativamente mais elevada em pacientes com enxaqueca (SUMANEN *et al.*, 2007), dor pélvica (MELTZER-BRODY *et al.*, 2007) e fibromialgia (IMBIEROWICZ; EGLE, 2003) comparado a pessoas assintomáticas. Corroborando, uma meta-análise incluindo dados de diversos estudos, identificou-se abuso e negligência na infância como fatores de alto risco no desenvolvimento de condições de dor crônica na idade adulta (DAVIS; LUECKEN; ZAUTRA, 2005).

Adicionalmente, vem sendo cada vez mais reconhecida a influência de pensamentos e atitudes negativas com relação à dor, como catastrofização e cinesiofobia, para o desenvolvimento de condições de dor crônica. A *catastrofização* se refere à tendência de se refletir e “ruminar” a respeito da sensação de dor, e a um sentimento de impotência com relação à dor (QUARTANA; CAMPBELL; EDWARDS, 2009). Altos níveis de catastrofização foram associados a um aumento na sensibilidade à dor durante episódios de dor aguda (VAN

DEN BUSSCHE *et al.*, 2007), bem como ao desenvolvimento e agravamento de condições de dor crônica, como doenças reumáticas (EDWARDS *et al.*, 2006), dor pélvica (TRIPP *et al.*, 2006) e dores de cabeça (DRAHOVZAL; STEWART; SULLIVAN, 2006), entre outros. Em crianças, um alto nível de catastrofização foi identificado como um fator preditor significativo dos níveis de dor, incapacidade funcional e qualidade de vida mais tarde durante a infância e a adolescência (TRAN *et al.*, 2015), e no desenvolvimento de dor persistente no início da idade adulta (WALKER *et al.*, 2012). Igualmente importante, altos níveis de pensamento catastrófico dos pais em relação à condição de dor de seus filhos estão associados a uma maior tendência a restringir as atividades de seus filhos (LEWANDOWSKI *et al.*, 2010). Por outro lado, crianças cujos pais demonstram níveis mais altos de flexibilidade psicológica tendem a relatar níveis mais baixos de comprometimento da forma física, menos sintomas depressivos e uma maior aceitação da própria dor (WALLACE *et al.*, 2015).

Cinesiofobia, também conhecida como “comportamento de medo e evitação”, é um aspecto da ansiedade relacionada à dor, e se refere particularmente a mudanças na execução de certos movimentos por medo de dor ou lesão (VLAEYEN; LINTON, 2000). Em pacientes com dor lombar aguda, escores elevados em uma escala de cinesiofobia foram associados com altos níveis de dor e incapacitação (SWINKELS-MEEWISSE *et al.*, 2003), e foram identificados como o mais forte fator preditor de incapacidade funcional em um *follow-*

-up de 3 anos – mais forte do que a própria intensidade da dor (SWINKELS-MEEWISSE *et al.*, 2006). Muitas vezes, esses padrões psicológicos de ansiedade e medo fazem com que pacientes com dor crônica evitem exercícios e outras atividades físicas importantes para o seu tratamento (THOMAS; FRANCE, 2007), o que contribui para problemas associados ao desuso muscular e deficiência, e também aumenta o risco de perpetuar a sensação de dor.

Pacientes com dor crônica frequentemente relatam o *desejo de expressar* sentimentos e emoções relacionados à dor, mas também *medo das consequências* de fazê-lo. Essa ambivalência sobre a expressão emocional pode causar sentimentos de frustração e raiva, e vem sendo associada a avaliações afetivas mais intensas em pacientes com dor lombar crônica (CARSON *et al.*, 2007). Por exemplo, pacientes que suprimem expressões de raiva apresentam níveis mais altos de dor do que aqueles que expressam e discutem pensamentos e sentimentos de raiva com outras pessoas (VAN MIDDENDORP *et al.*, 2010). Em pessoas saudáveis, a supressão da raiva está associada a uma menor tolerância à dor e a níveis de dor mais intensos em resposta a um mesmo estímulo doloroso (QUARTANA; YOON; BURNS, 2007). Tomados em conjunto, esses estudos sugerem que a falha em encontrar formas saudáveis de expressar raiva e frustração pode exacerbar a experiência da dor.

Felizmente, um foco cada vez maior vem sendo dado à pesquisa sobre os efeitos benéficos de *estados emocionais positivos* e *atitudes saudáveis* em relação à dor. Em seres humanos,

uma redução na sensibilidade à dor foi observada em associação com uma maior ativação de circuitos de recompensa no cérebro ao ouvir uma música agradável (BLOOD; ZATORRE, 2001), ao visualizar imagens de um parceiro romântico (YOUNGER *et al.*, 2010) e associada ao orgasmo sexual (BIANCHI-DEMICHELI; ORTIGUE, 2007). Em pacientes com dor lombar, a prática de meditação em *mindfulness* (comumente traduzido como “atenção plena”) por oito semanas resultou em melhorias significativas nos níveis de aceitação da dor, na capacidade de executar atividades diárias, e na função física de uma maneira geral (MORONE; GRECO; WEINER, 2008). No entanto, melhorias bem menores foram observadas ao aplicar este programa a pacientes com condições de dor generalizada, como fibromialgia (SCHMIDT *et al.*, 2011). Nesses casos, resultados mais eficazes parecem exigir a aplicação de intervenções mais intensivas de consciência emocional, incluindo exercícios de escrita, meditação em *mindfulness* e informação sobre os vínculos entre estresse e dor (HSU *et al.*, 2010).

Muitas vezes, a comunicação entre pacientes com dor crônica e seus cuidadores, sejam profissionais de saúde ou familiares, é complicada devido às atitudes negativas dos pacientes em relação à sua própria condição. Certas interações sociais podem influenciar fortemente a experiência do paciente, incluindo comunicação emocional entre paciente e cuidador, empatia interpessoal, apego e rejeição social (LUMLEY *et al.*, 2011). Se cuidadores (especialmente familiares) não estabelecerem uma *comunica-*

ção emocional adequada com os pacientes, podem sofrer excessivamente ao ver seus entes queridos sofrerem com a dor (GOUBERT, L., *et al.*, 2005), o que pode afetar sua capacidade de estimar com precisão os níveis reais de dor e incapacidade física dos pacientes (CANO; JOHANSEN; FRANZ, 2005). Isso pode causar conflitos tanto para os cuidadores (MARTIRE *et al.*, 2006) como para os pacientes (CREMEANS-SMITH *et al.*, 2003), uma vez que a própria atitude negativa dos observadores sobre a dor do paciente influencia como o paciente responde a essa dor: quando cuidadores apresentam um padrão de superproteção ou crítica excessiva, pacientes relatam níveis mais altos de dor, angústia e incapacidade física (ROMANO *et al.*, 2000).

Trabalhos recentes revelaram também a importância da *empatia* na relação entre pacientes e cuidadores, e sugerem que escutar e compreender o paciente com atenção e empatia pode ser tão importante como a própria resposta à angústia emocional do paciente (CANO; BARTERIAN; HELLER, 2008). Ao assistir a vídeos de outras pessoas sentindo dor, observadores que reportaram elevados níveis de empatia avaliaram a dor observada como sendo mais intensa do que aqueles com menor empatia (GREEN *et al.*, 2009). Corroborando, estudos usando técnicas de imagem cerebral revelaram que tanto a experiência da dor quanto observar outras pessoas sofrendo lesões dolorosas ativam o córtex cingulado anterior e a ínsula anterior (OCHSNER *et al.*, 2008). Além disso, a intensidade dessas respostas corticais empáticas foram positivamente correlacionadas com a intensidade da dor obser-

vada (SAARELA *et al.*, 2007). Modelos em animais também confirmam o importante papel da ligação de empatia: ratos exibem comportamentos similares ao de dor ao presenciar outros ratos sentindo dor quando estes são seus companheiros de gaiola, mas não quando a dor é aplicada a ratos com quem não compartilham a gaiola (LANGFORD *et al.*, 2006). No entanto, a pesquisa sobre empatia no contexto da dor ainda é relativamente recente, e o termo é livremente usado em diferentes contextos, incluindo a compreensão da experiência de dor em outro indivíduo, a estimativa precisa do nível de dor em outrem, sentimentos de preocupação e simpatização, ou respostas aos processos cognitivos e emocionais (LUMLEY *et al.*, 2011) – e o uso desse termo em tantos cenários distintos dificulta a generalização desses resultados.

Se por um lado a conexão com empatia entre pacientes e cuidadores traz melhoras na experiência de dor, sentimentos de *insegurança com relação aos pais ou cuidadores*, como sentimentos de medo, aversão ou evitação, têm sido identificados como fatores de risco para adaptações negativas no quadro de pacientes, incluindo aumento na intensidade da dor. Por exemplo, crianças reagem de maneira semelhante à dor e à separação dos cuidadores (WALSH; SYMONS; MCGRATH, 2004). Além disso, os pacientes com dor crônica que sentem uma conexão mais fraca com seus cuidadores relatam limiares de dor mais baixos (isto é, maior sensibilidade à dor), níveis mais altos de estresse, depressão e catatofização, além de redução na capacidade de controlar ou reduzir a intensidade da própria dor (MEREDITH; STRONG;

FEENEY, 2006), enquanto aqueles que se sentem mais fortemente ligados e suportados por seus cuidadores relatam níveis mais baixos de dor e uma maior capacidade de encarar a dor como um desafio e não como uma ameaça (MEREDITH; STRONG; FEENEY, 2005). Além disso, sentimentos de *rejeição social* também podem exacerbar experiências de sofrimento e dor. Um estudo manipulou esse efeito usando um jogo virtual de arremesso de bola, onde se permitia manipular o jogo de tal forma que os participantes fossem sistematicamente incluídos ou excluídos do jogo. Indivíduos que expressaram maior angústia em resposta à rejeição social relataram também níveis mais altos de dor à aplicação subsequente de estímulos de calor dolorosos (EISENBERGER *et al.*, 2006).

Apesar de um grande corpo de evidência suportar a estrutura de um modelo biopsicossocial para o estudo da dor, algumas limitações importantes devem ser destacadas. Primeiro, exceto por estudos de imagem cerebral, a maioria dos resultados se baseia em correlações ou associações entre medidas autorreferidas de emoções e dor, isto é, nas respostas dos próprios indivíduos a questionários padronizados. Apesar de os questionários proverem medidas objetivas, as respostas dos indivíduos refletem também a percepção (inerentemente subjetiva) dos indivíduos sobre si mesmos e sua relação com a dor. Além disso, associações e correlações não podem ser usadas para implicar causalidade, e podem ser interpretadas de maneiras diferentes. Em segundo lugar, a maior parte desses estudos foram realizados seguindo um design de experimento transversal, e até mes-

mo alguns estudos clínicos controlados e randomizados envolvem intervenções multifacetadas e condições de controle relativamente fracas (por exemplo, lista de espera), o que dificulta as conclusões sobre a influência de um determinado mecanismo. Terceiro, existe grande variabilidade entre os estudos quanto ao nível da associação entre fatores emocionais e a dor. Finalmente, questionários padronizados usados para quantificar emoções como catastrofização, medo e ansiedade contêm itens que se sobrepõem com parâmetros de dor, o que pode inflar a força dessas associações. Embora tecnicamente difíceis, essas limitações demonstram a importância de se desenvolver e validar métodos eficazes para avaliar com segurança a contribuição de fatores psicológicos e sociais para a experiência da dor.

2. Modelos de adaptações motoras à dor

Compreender como a dor afeta a maneira como nos movemos pode nos ajudar a entender a *pato-fisiologia* de condições de dor crônica e, em última instância, como lidar com elas e tratá-las, restaurando padrões de movimento saudáveis. A interação entre o *input* sensorial e a resposta motora tem uma grande relevância clínica, e diferentes teorias foram propostas para explicar os efeitos da dor nos níveis de ativação muscular e na execução de movimentos.

2.1 Modelo do ciclo vicioso

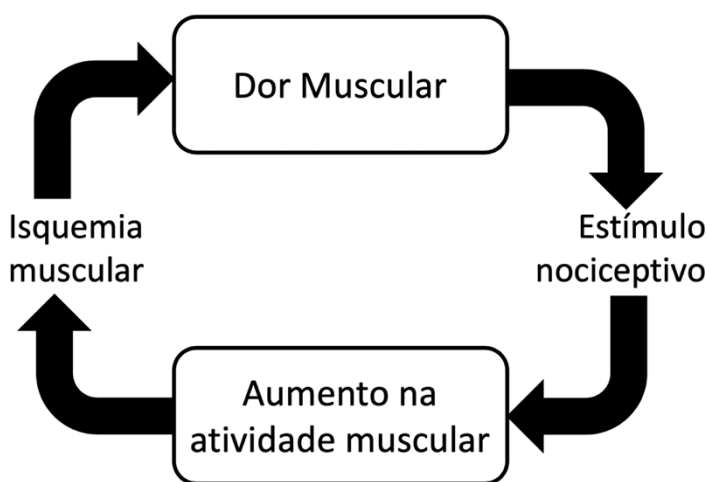
O modelo do “ciclo vicioso”, originalmente proposto por Travell e colaboradores (1942), propõe que a dor provoca um aumento sistemático na atividade dos músculos

doloridos, o que pode ser acompanhado por espasmos musculares espontâneos (ver Figura 3). Este aumento na ativação muscular provoca isquemia por compressão vascular e acumulação de subprodutos metabólicos (ROLAND, 1986). Por sua vez, a acumulação de subprodutos metabólicos estimula aferentes nociceptivos dos grupos III e IV que,

através da facilitação de neurônios motores gama, aumentam a sensibilidade dos fusores musculares e na rigidez muscular, mediada por circuitos reflexos (SIMONS; MENSE, 1998). O aumento da atividade dos fusores musculares primários aumentariam então a excitabilidade dos neurônios motores que se projetam no músculo primário, perpetuando assim um ciclo vicioso.

Figura 3: Modelo do ciclo vicioso

Modelo do Ciclo Vicioso



Fonte: Adaptado de Arendt-Nielsen et al. (2009)

Este modelo propõe que o estímulo nociceptivo causa um aumento da atividade muscular, resultando em isquemia e acumulação de subprodutos metabólicos. O acúmulo de subprodutos metabólicos, por sua vez, causa dor através da ativação de aferentes nociceptivos, fechando assim um ciclo vicioso que resulta na ativação excessiva dos músculos ao redor da área dolorida.

Essa formulação é consistente com observações de que a estimulação dos aferentes musculares dos gru-

pos III e IV (i.e. nociceptores) excita neurônios fusimotora dinâmicos e estáticos, aumentando assim a sensibilidade dos aferentes de fusores musculares primários e secundários (JOHANSSON; SOJKA, 1991). Além disso, o aumento na atividade de aferentes secundários leva a uma maior excitação dos neurônios motores gama. Em casos em que o *input* nociceptivo se torna persistente, respostas anormais de neurônios na espinha dorsal também podem influenciar positivamente os neurônios motores gama, levando ao aumento do impulso fusi-

motor e à sensitização dos fusores musculares (HALL; QUINTNER, 1996). Observações similares foram realizadas em diferentes modelos animais de dor experimental, com estudos reportando aumento na atividade de aferentes primários e secundários dos fusores após a aplicação de diferentes mediadores químicos no tecido muscular, incluindo glutamato, cloreto de potássio, ácido láctico, bradicinina e serotonina (CAIRNS; SESSLE; HU, 1998a; DJUPSJÖBACKA *et al.*, 1995; DJUPSJÖBACKA; JOHANSSON; BERGENHEIM, 1994).

Apesar de sua simplicidade, este modelo inicialmente recebeu considerável suporte de resultados de estudos em animais e observações clínicas (CAIRNS; SESSLE; HU, 1998a; FLOR *et al.*, 1983; WALL; WOOLF, 1984). De fato, existe ampla evidência tanto de estudos clínicos quanto experimentais que suportam “um braço” do modelo, mais especificamente, de que a atividade muscular sustentada pode causar dor (NOUWEN, 1983). Sessões diárias de 15 minutos de contrações da mandíbula a 25% da força máxima ao longo de cinco dias gera sintomas de dor semelhantes aos demonstrados por pacientes com disfunção temporomandibular (GLAROS; BURTON, 2004; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN, 1996). No entanto, evidência para o “outro braço” do modelo, isto é, de que a dor aumenta a atividade muscular, é limitada. Estudos em ratos demonstraram aumentos transitórios na amplitude de reflexos nos músculos da mandíbula após a aplicação de substâncias algésicas no músculo (CAIRNS; SESSLE; HU, 1998a). Além disso, o sucesso observado no tratamento da dor musculoesquelética com relaxan-

tes musculares parece concordar com as premissas deste modelo, onde a quebra do ciclo de tensão muscular pode servir para tratar a dor (STERLING; JULL; WRIGHT, 2001).

No entanto, questões importantes questionam a validade deste modelo. Primeiro, registros de microneurografia dos fusores motores não mostram aumento na taxa de disparo destes aferentes durante a dor experimental, indicando que a presença de dor muscular por si só não causa um aumento na ativação dos circuitos fusimotores (BIRZNIEKS; BURTON; MACEFIELD, 2008). De fato, foi demonstrado que a atividade dos fusores musculares não é diretamente facilitada pela nocicepção muscular, mas sim indiretamente por uma alteração na sensibilidade do fusor, o que afeta a função proprioceptiva (GRAVEN-NIELSEN; ARENDT-NIELSEN, 2009). Segundo, aumentos duradouros na sensibilidade de reflexos motores foram observados apenas em estudos envolvendo animais descerebrados ou espinalizados (WOOLF, 1984). Em animais com a medula espinhal e as conexões corticais intactas, a estimulação de dor normalmente evoca apenas aumentos de curta duração na atividade muscular (CAIRNS; SESSLE; HU, 1998b; SESSLE, 2000; YU *et al.*, 1995). Em alguns casos, demonstrou-se que a estimulação de alta intensidade das fibras C (receptores nociceptivos) na verdade reduz a excitabilidade de circuitos reflexos (GOZARIU *et al.*, 1997). Terceiro, relatos de aumento voluntário na amplitude do sinal de EMG durante a dor em seres humanos são limitados, e a maioria das investigações utilizando modelos experimentais de dor

reportam ou uma diminuição ou nenhuma mudança na atividade muscular durante a experiência de dor (BANK *et al.*, 2013; FARINA, D.; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005; GRAVEN-NIELSEN; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN, 1997), enquanto outros estudos reportam apenas aumentos transitórios na atividade muscular, isto é, apenas imediatamente após o estímulo de dor, sem efeitos duradouros (SVENSSON *et al.*, 1998). Quarto, estudos em seres humanos reportam inibição das respostas do reflexo nociceptivo de retirada em resposta a estimulação dolorosa na pele (ANDERSEN *et al.*, 2000). Finalmente, melhoras no quadro clínico de pacientes com dor crônica frequentemente ocorrem sem serem acompanhadas de mudanças nos níveis de ativação dos músculos envolvidos (HOLROYD *et al.*, 1984).

2.2 Teoria clássica de adaptação à dor

Em contraste direto à hiperativação proposta pelo modelo do ciclo vicioso, a teoria clássica de adaptação à dor defende que, durante a dor, a atividade dos músculos que contribuem para a realização da tarefa (agonistas) é inibida, ao passo que a atividade dos músculos que se opõem ao movimento (antagonistas) é facilitada (LUND *et al.*, 1991). Essa teoria propõe que o *input* nociceptivo de aferentes dos grupos III e IV convergem em neurônios intermediários na medula espinal e no tronco cerebral que, por meio de mecanismos de *feedforward*, causam uma redução na excitabilidade dos neurônios motores (LUND *et al.*, 1991). Embora a teoria não explique claramente os mecanismos envolvidos,

ela propõe que a redução na atividade dos músculos agonistas resulta em movimentos mais curtos, mais lentos, ou mais fracos, em uma tentativa de proteger a região dolorosa da ameaça mais dor ou possível lesão.

Desde a sua formulação, a teoria clássica de adaptação à dor recebeu o suporte de muitos estudos – particularmente estudos em seres humanos utilizando modelos experimentais de dor. Durante contrações musculares envolvendo máxima força voluntária, reduções na força máxima são consistentemente observadas em pacientes com dor crônica (BÄCKMAN *et al.*, 1988) e em indivíduos saudáveis durante dor muscular experimental (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2002), e essa redução está associada com uma redução no *input* enviado aos músculos agonistas e antagonistas envolvidos (SALOMONI *et al.*, 2016) (ver seção 1.1 deste capítulo). Além disso, durante contrações submáximas executadas sob o efeito de solução salina hipertônica (dolorosa), estudos repetidamente reportaram uma redução no nível de atividade dos músculos agonistas durante exercícios da mandíbula (SVENSSON; ARENDT-NIELSEN; HOUE, 1996), tronco (ZEDKA *et al.*, 1999), pescoço (FALLA *et al.*, 2006) e membros (FARINA, D.; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005; GRAVEN-NIELSEN; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN, 1997), com alguns estudos relatando um aumento concomitante na atividade dos músculos antagonistas (FALLA *et al.*, 2006). Ademais, estudos utilizando eletrodos de EMG intramusculares para registrar a atividade de unidades motoras individuais durante con-

trações isométricas demonstraram que a dor reduz as taxas de disparo das unidades motoras no músculo agonista (FARINA, D., 2004, 2005; FARINA, D., *et al.*, 2004; SOHN *et al.*, 2000, 2004) e músculos sinérgicos (HODGES; ERVILHA; GRAVEN-NIELSEN, 2008) envolvidos. Curiosamente, ao aplicar diferentes intensidades de dor aos mesmos indivíduos (um design intrassujeito), foi demonstrado que a magnitude da redução na taxa de disparo das unidades motoras é proporcional à intensidade da dor (FARINA, D., *et al.*, 2004). Essas mudanças na coordenação muscular podem modificar a maneira pela qual uma tarefa ou movimento é realizado. Estudos na mandíbula demonstraram uma redução consistente na velocidade e na amplitude dos movimentos durante a dor induzida no músculo masseter (MICHELOTTI; FARELLA; MARTINA, 1999; STOHLER, 1999; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN; HOUE, 1996, 1998). Durante a marcha, uma injeção de solução salina hipertônica (dolorosa) nos músculos da panturrilha resultou na diminuição da atividade muscular durante as fases em que o músculo agia como agonista, e no aumento da atividade deste quando agindo como antagonista (GRAVEN-NIELSEN; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN, 1997).

No entanto, o elemento chave da teoria de adaptação à dor é uma inibição uniforme do impulso motor enviado aos músculos dolorosos, ou que produzem um movimento doloroso. Apesar de ter recebido amplo suporte, estas alterações na atividade muscular em resposta à dor não são sempre observadas. Os resultados de diversos estudos

nas últimas duas décadas vêm consistentemente sugerindo que a dor geralmente causa adaptações mais complexas do que uma simples inibição homogênea dos músculos, e que na maioria dos casos essa adaptação depende do contexto em que a tarefa está sendo executada (HODGES; TUCKER, 2011). Ao contrário da inibição dos agonistas e facilitação dos antagonistas proposta por esta teoria, um grande número de estudos utilizando modelos experimentais de dor têm reportado um aumento na atividade dos músculos agonistas durante contrações da mandíbula (SVENSSON; ARENDT-NIELSEN; HOUE, 1996), tronco (HODGES *et al.*, 2013; VAN DIEËN; SELEN; CHOLEWICKI, 2003), braço (ERVILHA *et al.*, 2004a) e dedo (DEL SANTO *et al.*, 2007) durante a dor. Além disso, outros estudos reportam diminuição da atividade dos músculos antagonistas (ERVILHA *et al.*, 2004a), ou ainda nenhuma alteração nos músculos agonistas ou antagonistas (BIRCH *et al.*, 2000) durante condições dolorosas. Em outros casos, foi observada redução na atividade dos músculos agonistas e antagonistas, sem qualquer alteração significativa na amplitude ou aceleração do movimento (ERVILHA *et al.*, 2004b).

É importante notar que a maior parte da evidência que suporta a teoria clássica da adaptação à dor vem de estudos que registram a atividade muscular usando eletrodos de EMG de superfície (HODGES; TUCKER, 2011). Em contraste, usando eletrodos de EMG intramusculares, registros de unidades motoras individuais durante dor muscular revelam alterações não-uniformes na ati-

vidade muscular comparada a condições isentas de dor, envolvendo a inibição de algumas unidades motoras e o recrutamento de novas unidades motoras, indicando pequenos desvios na ordem de recrutamento para permitir a manutenção do mesmo nível de força (TUCKER *et al.*, 2009; TUCKER; HODGES, 2009), o que pode alterar a direção do vetor de força resultante (TUCKER; HODGES, 2010). Corroborando, registros diretos das propriedades da membrana de neurônios motores de animais mostram uma combinação de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios em resposta a estímulos de aferentes nociceptivos musculares (KNIFFKI; SCHOMBURG; STEFFENS, 1981). Mais recentemente, investigações usando matrizes bidimensionais de eletrodos de EMG de superfície demonstraram uma redistribuição espacial sistemática na atividade nos músculos trapézio e masseter durante a dor (CASTROFLORIO *et al.*, 2011; FALLA; FARINA, D.; GRAVENNIELSEN, 2006; MADELEINE *et al.*, 2006), ou seja, a atividade muscular se reduz em certas áreas e aumenta em outras – rejeitando ainda mais a ideia de uma inibição homogênea.

2.3 Teoria contemporânea de adaptação motora à dor

Ao longo dos últimos anos, vários estudos têm relatado adaptações motoras

à dor que não podem ser explicadas pelas teorias apresentadas até agora, o que questiona a validade desses modelos para explicar a resposta motora à dor. Essas inconsistências não suportam as previsões de inibição uniforme (teoria clássica de adaptação à dor) ou facilitação (ciclo vicioso) dos músculos envolvidos em uma tarefa ou movimento doloroso. Ao invés disso, estudos recentes sugerem que as adaptações à dor são mais complexas, e podem variar dependendo dos músculos envolvidos e da tarefa executada (HODGES; TUCKER, 2011).

Recentemente, uma nova teoria de adaptação à dor foi proposta com base em observações clínicas e experimentais (HODGES, 2011; HODGES; TUCKER, 2011). Ao invés de uma teoria direta da resposta motora à dor, esta teoria baseia-se em cinco elementos principais (ver Tabela 1): as adaptações à dor i) envolvem uma redistribuição da atividade entre músculos e entre regiões do mesmo músculo; ii) alteram o comportamento biomecânico da tarefa executada; iii) se destinam a proteger a região dolorida contra dor adicional ou possível lesão, ou de uma potencial ameaça de dor ou lesão; iv) envolvem alterações em diferentes níveis do sistema motor, que podem ser complementares, aditivas ou competitivas; e v) podem oferecer benefícios a curto prazo, mas carregam também potenciais consequências a longo prazo.

Tabela 1: Teoria contemporânea de adaptação motora à dor

Ponto chave	Evidência
I. Redistribuição da atividade entre músculos e entre regiões do mesmo músculo	<ul style="list-style-type: none"> - Redução na taxa de ativação das unidades motoras; - (Pequena) mudança na ordem de recrutamento; - Redistribuição da carga entre músculos sinergistas e antagonistas; - Reorganização espacial da atividade em certos músculos; - Aumento na co-contracção, em alguns casos.
II. Alterações no comportamento mecânico	<ul style="list-style-type: none"> - Proteção da área dolorida; - Mudanças na direção do vetor força resultante; - Redução na amplitude, velocidade e força do movimento; - Aumento na rigidez das juntas ou do tronco.
III. Proteção contra dor adicional ou possível lesão	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento na resposta do reflexo de retirada nociceptivo; - Imobilização ou proteção da área dolorida; - Mudanças no foco de atenção.
IV. Alterações em diferentes níveis do sistema motor	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento na excitabilidade dos aferentes nociceptivos; - Sensitização central; - Mudanças na representação cortical do músculo dolorido; - Alterações voluntárias no planejamento motor.
V. Benefícios a curto prazo, mas potenciais consequências a longo prazo	<ul style="list-style-type: none"> - Proteção da região dolorida pode sobrecarregar outras estruturas; - Estratégia de proteção pode ser metabolicamente ineficiente; - Redução na variabilidade do movimento; - Perpetuação de estratégias subótimas.

Fonte: adaptado de HODGES; TUCKER (2011).

Essa teoria é baseada em cinco elementos-chave baseados em estudos clínicos e experimentais. Ela fornece uma estrutura inclusiva para compreender as adaptações de dor em suas várias formas possíveis.

2.3.1 Redistribuição da atividade entre músculos e entre regiões do mesmo músculo

Essa teoria sugere que o objetivo das adaptações motoras à dor é proteger

a parte dolorosa de mais dor ou de lesão. No entanto, ao invés de uma inibição homogênea na atividade muscular, essa nova teoria propõe que a resposta pode variar dependendo de fatores como a tarefa executada e a origem da dor. De fato, estudos mostram que as adaptações à dor podem envolver redução na atividade muscular durante movimentos dolorosos (SVENSSON; HOUE; ARENDT-NIELSEN, 1997), aumento da atividade muscular, como observado em trabalha-

dores de escritório executando tarefas repetitivas (JOHNSTON *et al.*, 2008), ou qualquer combinação de ambos.

Consistentes observações de redução na taxa de disparo de neurônios motores são comumente interpretadas como suportando a ideia de uma redução homogênea no nível de ativação dos músculos doloridos (FARINA, D., *et al.*, 2004; SOHN *et al.*, 2000). No entanto, em resposta ao sinal reduzido, o que permite a manutenção do mesmo nível de força é o recrutamento de uma nova população de unidades motoras, diferente daquela usada antes do estímulo de dor, incluindo a inibição de algumas unidades e o recrutamento de novas unidades motoras (TUCKER; HODGES, 2009). Esta forma de adaptação não poderia ocorrer com uma inibição ou facilitação uniforme, e pode ser explicada por i) facilitação seletiva de unidades motoras maiores e mais fortes para aumentar a taxa de desenvolvimento de força, ou por ii) uma redistribuição espacial da atividade muscular para ativar preferencialmente as fibras musculares com uma direção de força específica, potencialmente modificando a distribuição de carga na área dolorosa. Essas adaptações são mediadas por um equilíbrio desigual nos estímulos excitatórios e inibitórios de aferentes nociceptivos (KNIFFKI; SCHOMBURG; STEFFENS, 1979). Por exemplo, estímulos de dor aplicados à mão aumentam a capacidade de resposta dos músculos da mão à estimulação magnética sobre o córtex motor correspondente e, simultaneamente, diminuem a capacidade de resposta dos músculos próximos do braço (KOFLENER *et al.*, 1998).

Em alguns casos particulares, a adaptação à dor envolve uma redistribuição espacial sistemática na atividade de certos músculos (FALLA; ARENDT-NIELSEN; FARINA, D., 2009; MADELEINE *et al.*, 2006). Registros feitos com matrizes bidimensionais de eletrodos de EMG mostram que injeção de solução salina hipertônica no músculo trapézio causa um desvio caudal na distribuição da atividade deste músculo – ou seja, a atividade da parte superior do músculo é reduzida, enquanto a da parte inferior é aumentada (MADELEINE *et al.*, 2006). Estudos subsequentes no mesmo músculo relataram adaptações semelhantes independentemente se a dor foi induzida na parte superior ou inferior do músculo trapézio, ou em ambas simultaneamente (FALLA; ARENDT-NIELSEN; FARINA, D., 2009). Em outros casos, pacientes com dor crônica desenvolvem uma tendência a usar uma espécie de “estratégia protetora hiperativa”, ativando grupos de músculos todos juntos na tentativa de proteger a área dolorosa, o que resulta em uma redução do controle refinado da coordenação muscular (ALLISON *et al.*, 2018; LINDSTRØM *et al.*, 2011). Por exemplo, ao realizar contrações isométricas do tronco ou do pescoço, os músculos de indivíduos saudáveis geralmente mostram uma direção preferida de ativação, isto é, os músculos flexores são mais ativos durante a flexão, e os extensores são mais ativos durante a extensão (ERIKSSON CROMMERT *et al.*, 2017; LINDSTRØM *et al.*, 2011). Em contraste, pacientes com dor crônica no pescoço tendem a aplicar uma estraté-

gia envolvendo forte coativação, na qual ambos os músculos flexores e extensores são ativados quase igualmente, independente da direção da força aplicada (LINDSTRØM *et al.*, 2011). Entretanto, embora a adaptação à dor possa ser sistemática e previsível em algumas situações, esse normalmente não é o caso quando se estuda sistemas fisiologicamente complexos, como o tronco. Há considerável redundância entre os músculos do tronco, e o objetivo de proteção pode ser alcançado por meio de diferentes estratégias possíveis (HODGES *et al.*, 2006a).

Em suma, as adaptações à dor na atividade muscular podem ser específicas à tarefa e ao indivíduo em questão, e provavelmente dependem da fonte do estímulo doloroso. Embora a enorme variedade de possíveis adaptações pode dar a impressão de que nenhum modelo pode explicá-lo, o argumento alternativo é de que cada indivíduo desenvolve uma estratégia de proteção que é único com base na experiência, antropometria, postura, tarefa, etc. No entanto, em algumas condições clínicas, pode ser possível identificar padrões de adaptação motora e relacioná-los a características do comportamento cognitivo. Por exemplo, diferentes grupos de pacientes com dor lombar foram identificados com base em suas respostas motoras à dor. O reconhecimento destes padrões distintos permite a classificação desses pacientes em subgrupos e a atribuição de regimes de tratamento específicos a cada grupo, o que vem demonstrando aumentar o sucesso de programas de reabilitação (O'SULLIVAN, 2005).

2.3.2 Alterações no comportamento mecânico

A proteção da área dolorosa pode ser alcançada por meio de diferentes estratégias motoras, e é provável que o resultado das mudanças na atividade muscular afete a execução da tarefa. Por exemplo, a direção do vetor resultante da força de extensão do joelho é alterada durante dor induzida no tecido adiposo infrapatelar (TUCKER; HODGES, 2010). Assim como as adaptações nas estratégias de ativação muscular em resposta à dor podem variar dependendo da tarefa executada, o mesmo ocorre com o comportamento mecânico resultante dessa estratégia específica. Isso pode incluir, mas não se limita a: i) remoção de parte do corpo da ameaça de dor ou lesão, conforme observado quando estímulos dolorosos modulam a resposta dos reflexos de retirada nociceptivos, facilitando os reflexos que protegem o local dolorido e inibindo aqueles que podem exacerbar o estímulo (CLARKE; HARRIS, 2004); ii) redução do deslocamento, velocidade e/ou força na região dolorosa do corpo, como visto em contrações da mandíbula durante dor muscular experimental (SVENSSON; ARENDT-NIELSEN; HOUE, 1996); ou iii) o enrijecimento de um segmento do corpo para impedir um movimento associado à dor (HODGES *et al.*, 2009a). Em cada um desses casos, o objetivo geral de proteção é alcançado através de comportamentos mecânicos distintos.

2.3.3 Proteção contra dor adicional ou possível lesão

Uma premissa fundamental dessa teoria é a de que as adaptações à dor visam proteger a região do corpo de dor adicional ou lesão, ou da potencial ameaça de dor ou lesão. No entanto, a teoria reconhece que existem muitas adaptações diferentes na estratégia motora que podem alcançar a proteção da região dolorosa do corpo. Por exemplo, a inibição dos músculos agonistas pode ser benéfica para reduzir a força voluntária e a amplitude do movimento em alguns casos. Ao descer um degrau, a atividade dos músculos glúteos geralmente precede o contato com os pés, para limitar a carga no quadril (ZAZULAK *et al.*, 2005). Essa ativação é mais forte e ocorre mais cedo quando a pessoa desce degraus altos (15cm) em comparação a degraus baixos (5cm) (HODGES; TSAO; SIMS, 2015). Consistente com a hipótese de uma natureza protetora da adaptação à dor, quando o contato do pé com o chão foi usado para ativar choques elétricos dolorosos nas costas, os participantes aumentaram o nível de ativação muscular durante o degrau de 5cm, passando a usar o nível de atividade normalmente reservado para o degrau de 15cm (HODGES; TSAO; SIMS, 2015). Esse aumento na atividade muscular pode contribuir para aumentar a rigidez e imobilizar a parte dolorosa. Outras possíveis estratégias de proteção à dor incluem redução dos limiares do reflexo de retirada (WOOLF; MCMAHON, 1985) e mudanças no foco da atenção (INGHAM *et al.*, 2011). Em todo caso, é importante notar que as adaptações de proteção podem ocorrer quando há uma lesão real (HODGES

et al., 2009c), dor real (HODGES *et al.*, 2003; HODGES; RICHARDSON, 1996), ou simplesmente antecipação à dor (MOSELEY; NICHOLAS; HODGES, 2004; TUCKER *et al.*, 2012).

2.3.4 Alterações em diferentes níveis do sistema motor

Adaptações à dor podem envolver alterações em diferentes níveis do sistema motor. Por exemplo, efeitos no nível espinhal podem ser mediados pelo *input* direto de aferentes nociceptivos nos neurônios motores (KNIFFKI; SCHOMBURG; STEFFENS, 1979) ou por mudanças funcionais na plasticidade da medula espinhal provocada por estimulação forte e sustentada dos aferentes nociceptivos, isto é, sensibilização central (WOOLF, 1983). Ao mesmo tempo, estudos relatam alterações na excitabilidade do córtex motor (LE PERA *et al.*, 2001; STRUTTON *et al.*, 2003; TSAO; HODGES, 2008) e na sua organização (MAIHÖFNER *et al.*, 2007; TSAO; HODGES, 2008) durante a dor. Além disso, mudanças mais complexas no planejamento das respostas motoras podem ser mediadas em níveis “mais altos” do córtex motor, no nível do planejamento motor (HODGES; MOSELEY, 2003). A resposta final do sistema motor dependeria então do impacto relativo de múltiplos eventos atuando em diferentes partes do sistema. É importante notar que os múltiplos mecanismos que podem influenciar o movimento podem ser complementares, aditivos ou competitivos. Por exemplo, efeitos concorrentes foram identificados após lesão do disco intervertebral em porcos, com resultados mostrando uma redução das respostas

a estímulo das vias espinhais e um aumento da resposta à estimulação sobre o córtex motor (HODGES *et al.*, 2009c).

2.3.5 Benefícios em curto prazo, mas potenciais consequências em longo prazo

A dor modifica a forma como nos movemos – essa é uma afirmação indiscutível. Mesmo que a adaptação à dor atinja a meta de curto prazo de proteção contra dor adicional ou lesão, ela pode também acarretar consequências que podem levar a novos problemas a longo prazo. Nesse caso, é pouco provável que os resultados negativos das adaptações sejam percebidos imediatamente, e exigiriam um período de manutenção ou repetição para influenciar a integridade dos tecidos. Como muitas vezes essas consequências se desenvolvem gradual e lentamente, pode ser difícil estabelecer uma conexão de causalidade entre condições e efeitos. Assumindo que os movimentos são geralmente realizados de forma metabolicamente eficiente quando livre de dor, a modificação dessa estratégia de ativação muscular durante a dor pode não ser ideal, e na verdade pode levar a consequências de longo prazo negativas, por uma série de razões:

Primeiro, a solução protetora pode comprometer a qualidade da tarefa ou do movimento. Por exemplo, pacientes com dor lombar geralmente apresentam rigidez excessiva do tronco, o que está associado à diminuição da capacidade de amortecimento (ou seja, o controle da velocidade fica prejudicado), o que compromete a capacidade de respon-

der a perturbações internas ou externas (HODGES *et al.*, 2009a).

Segundo, a adaptação pode aumentar ou redistribuir a carga nos tecidos. Embora as alterações na distribuição possam aliviar a carga ao redor da estrutura dolorida, elas podem também sobrecarregar outras estruturas. Por exemplo, pessoas com dor nas costas aplicam maior carga na coluna durante o levantamento de peso do que indivíduos sem dor, como resultado de alterações na ativação muscular (MARRAS *et al.*, 2004), e essa sobrecarga pode levar a danos estruturais ao longo do tempo (KUMAR, 1990). Além disso, indivíduos com torção do tornozelo geralmente apresentam redução do grau de flexão dorsal durante a marcha (FRIEL *et al.*, 2006) numa tentativa de reduzir a carga no tornozelo lesionado. No entanto, se for mantida por muito tempo, esta adaptação resulta na diminuição da absorção do impacto do calcanhar no chão e pode levar a alterações no movimento de marcha (DAVIS; SEOL, 2010), além de alterações em outros segmentos do corpo, incluindo movimentos do tronco mais rápidos e mais longos durante tarefas de levantamento (DAVIS; SEOL, 2010).

Terceiro, as adaptações podem reduzir a variabilidade do movimento. Embora variabilidade demais nos movimentos não seja ideal (TZAGARAKIS *et al.*, 2010), tampouco o é variabilidade “de menos”: variabilidade reduzida ao efetuar certos movimentos pode resultar na repetição das mesmas estratégias motoras, causando repetida sobrecarga sobre as mesmas estruturas. Em suporte a esse argumento, reduções na variabilidade do movimento foram identificadas

em indivíduos com diferentes condições clínicas, incluindo dor femoropatelar (HAMILL *et al.*, 1999) e dor na região do pescoço e ombro (MADELEINE; MATHIASSEN; ARENDT-NIELSEN, 2008).

Outro aspecto importante é que, embora a dor forneça um forte estímulo para alterar a estratégia de movimento, a resolução da dor ou lesão não necessariamente fornece um estímulo igualmente forte para retornar ao padrão inicial. Portanto, a reabilitação das condições de dor crônica deve se concentrar não apenas em minimizar a sensação de dor, mas também em restaurar padrões saudáveis de movimento.

3. Efeitos de longo prazo: considerações relevantes à dor crônica e reabilitação

Estudos clínicos (SMEETS *et al.*, 2009), revisões sistemáticas (DAHM *et al.*, 2010; VAN MIDDELKOOP *et al.*, 2010) e diretrizes de prática clínica (AIRAKSINEN *et al.*, 2006) apontam que permanecer ou tornar-se ativo é benéfico para a saúde e a qualidade de vida de pacientes com dor crônica, e contribui para o tratamento mais rápido e eficaz. Ao mesmo tempo, indivíduos que sofrem de dor crônica comumente apresentam vários mecanismos concomitantes que contribuem para tornar a dor persistente ou recorrente. Para compreender a patofisiologia de condições de dor crônica e determinar a melhor abordagem de tratamento é importante compreender as adaptações de longo prazo em resposta à dor, e como estas podem afetar a capacidade de aprendizado motor e a reabilitação de padrões saudáveis de mo-

vimento, assim como os diferentes processos fisiológicos envolvidos na transição de condições de dor aguda à crônica.

3.1 Sensitização central

Em muitas condições clínicas, a dor deixa de desempenhar um papel protetor depois que se torna crônica. Nesses casos, a sensação de dor é exacerbada e prolongada em resposta a estímulos nocivos (hiperalgesia), se espalha além do local do estímulo (hiperalgesia secundária) e pode ser provocada por estímulos normalmente inofensivos (alodínia). Um dos mecanismos responsáveis por essas alterações anormais na sensibilidade à dor é a sensitização central do sistema nociceptivo. Ela é definida como um aumento na excitabilidade (capacidade de resposta) dos neurônios nociceptivos no sistema nervoso central (SANDKÜHLER, 2007). Essa sensitização ocorre após estímulos nocivos repetidos ou particularmente intensos, que sensibilizam os neurônios na medula dorsal e causam uma diminuição no limiar e um aumento na resposta a estímulos subsequentes, expandindo a área e a duração da resposta dos campos receptores nociceptivos (JI *et al.*, 2003; WOOLF; MCMAHON, 1985; WOOLF; SALTER, 2000; WOOLF; WALTERS, 1991).

Esse aumento na função dos neurônios e vias nociceptivas envolve efeitos pré-sinápticos e pós-sinápticos, incluindo aumento da excitabilidade e redução da inibição na membrana celular, bem como maior eficácia sináptica em resposta à atividade, à inflamação, e à lesão neural (LATREMOLIERE; WOOLF, 2009). Além das alterações si-

nápticas decorrentes de intensa atividade neural, outros fatores também podem contribuir para a manutenção da sensibilização central, incluindo alterações na microglia, astrócitos, maior influxo através dos canais iônicos (por exemplo, canais de NMDA, ou N-metil D-Aspartato), transcrição gênica e recrutamento de células imunoprotetoras para locais de inflamação (CHACUR *et al.*, 2009; CHANG; WAXMAN, 2010; CHIANG *et al.*, 2010; CHIECHIO *et al.*, 2009; RIVERA-ARCONADA; LOPEZ-GARCIA, 2010; SCHOMBERG; OLSON, 2012).

Essas mudanças na excitabilidade da membrana podem exercer um profundo impacto na taxa de disparo dos neurônios nociceptivos porque, em circunstâncias normais, a maior parte do *input* sináptico desses neurônios é sublimiar, incluindo a entrada de receptores mecânicos (WOOLF; KING, 1987, 1989). Com o aumento da força sináptica, parte dessas entradas anteriormente sublimiares é então “recrutada” e contribui para gerar potenciais de ação acima do limiar, resultando assim em uma ativação muito mais vigorosa do que em circunstâncias normais (WOOLF; SHORTLAND; SIVILOTTI, 1994). Uma vez iniciada, a sensibilização central pode ser mantida apenas por estímulos sublimiares, inicialmente inócuos (WHITE; LEVINE, 1991).

Fenomenologicamente, a sensibilização central pode à primeira vista parecer similar à sensibilização periférica, mas elas diferem substancialmente em termos dos mecanismos moleculares responsáveis e de sua manifestação. Embora a sensibilização periférica contribua para a sensibilização do sistema no-

ceptiveivo e, portanto, para a hipersensibilidade à dor em locais inflamados (hiperalgesia primária), ela representa uma forma de dor caracterizada pela ativação direta dos aferentes nociceptores, e geralmente requer fatores patológicos periféricos para sua manutenção (LATREMOLIERE; WOOLF, 2009). No caso da sensibilização central, devido às alterações nos neurônios nociceptivos, a sensação de dor pode se manifestar independentemente da presença, intensidade ou duração de estímulos periféricos nocivos. Apesar de duradouro, esse fenômeno não é permanente: na ausência de lesão ou estresse nos tecidos, esse estado de sensibilidade aumentada gradualmente retorna ao normal ao longo do tempo (LATREMOLIERE; WOOLF, 2009).

Como resultado da sensibilização central, pacientes com artrite crônica frequentemente demonstram maior sensibilidade a estímulos nocivos nas articulações afetadas e também em áreas remotas (HOGEWEG *et al.*, 1995), assim como facilitação das respostas do reflexo nociceptivo de retirada (COURTNEY *et al.*, 2009) em comparação com indivíduos saudáveis. Após injeção de solução salina hipertônica, pacientes com osteoartrite reportaram aumento da intensidade, duração e área da dor em comparação a indivíduos sem dor (BAJAJ; GRAVENNIELSEN; ARENDT-NIELSEN, 2001). Outros estudos em pacientes com osteoartrite demonstraram que a intensidade da dor está fortemente correlacionada a parâmetros que refletem a intensidade da sensibilização central (como o limiar de dor), mas não com medidas radiológicas de progressão da doença (ARENDR-

NIELSEN *et al.*, 2010). Da mesma forma, pacientes com artrite reumatoide também apresentam sensibilidade extra-articular, cuja intensidade foi correlacionada com a extensão da patologia articular (KONTTINEN *et al.*, 1992). Além disso, a hipoalgesia induzida pelo exercício pode ser reduzida ou até mesmo estar completamente ausente em pacientes com dor musculoesquelética como resultado da sensibilização central – nesses casos, o exercício físico pode ter o efeito inverso e aumentar a intensidade da dor (NIJS *et al.*, 2012).

Estudos em pacientes com dor crônica demonstraram que a sensibilização central é um fenômeno muito comum em condições clínicas. Por exemplo, uma hipersensibilidade generalizada à estimulação por pressão foi demonstrada em diferentes condições de dor musculoesquelética crônica (fibromialgia, distensão muscular do pescoço, artrite reumatoide) e urogenital (endometriose) (LAURSEN *et al.*, 2005), bem como em condições de dor visceral, como síndrome do intestino irritável (PICHE *et al.*, 2010). Embora os números variem amplamente entre as condições, estima-se que em média de 17% a 35% dos pacientes com dor crônica sejam afetados por hiperalgesia central (SCHLIESSBACH *et al.*, 2013), muitos dos quais também desenvolvem dor generalizada: aproximadamente 24% dos pacientes com dor lombar desenvolve dor generalizada ao longo de 18 anos (LÁPOSSY *et al.*, 1995); e de 10% a 22% dos indivíduos com dor crônica ou lesões no pescoço também desenvolvem dor crônica generalizada (HOLM *et al.*, 2007; MACFARLANE, 1999).

Quando presente, a sensibilização central introduz uma nova dimensão na experiência da dor: o sistema nervoso central pode distorcer ou amplificar a intensidade da dor, aumentando sua duração e extensão espacial de uma maneira que não reflete mais as qualidades específicas dos estímulos nocivos periféricos, mas sim o estado atual dos circuitos no sistema nervoso central. Em outras palavras, um estímulo nocivo é suficiente, mas não é mais necessário para produzir dor: se o ganho sináptico neuronal for alto o suficiente, esses neurônios podem ser ativados unicamente por estímulos sublimiares.

3.2 Efeitos da dor na aprendizagem motora

A dor afeta a performance de movimentos e, sob certas condições, pode interferir nas adaptações motoras associadas ao aprendizado. Em estudos de laboratório, animais que sofreram transecção completa da coluna vertebral demonstraram a capacidade de treinar e modificar seus padrões de marcha (CÔTÉ; GOSSARD, 2004), indicando que os circuitos locomotores da coluna vertebral são capazes de um certo nível de plasticidade mesmo na ausência de qualquer *input* cortical (BOUYER; ROSSIGNOL, 2003; DE LEON *et al.*, 1998). No entanto, uma série de estudos em ratos espinalizados demonstrou que a dor e o aprendizado compartilham alguns dos mesmos mecanismos neurais, pelo menos no nível da medula espinhal: ratos espinalizados foram suspensos com os membros posteriores pendurados livremente, enquanto choques elétricos foram induzidos em uma

das patas. Quando os choques foram acionados toda vez em que a perna estava em uma posição estendida (choque contingente à resposta), os ratos rapidamente aprenderam a manter a perna em uma posição flexionada, demonstrando aprendizado no nível da medula espinhal. No entanto, quando os choques foram realizados independentemente da posição da perna (choque incontrolável), os ratos não aprenderam (CROWN *et al.*, 2002; GRAU; BARSTOW; JOYNES, 1998; JOYNES *et al.*, 2003). Ao invés disso, a exposição a choques incontroláveis prejudicou o aprendizado quando os mesmos animais foram posteriormente expostos a choques contingentes, tanto no membro ipsilateral quanto no contralateral (CROWN *et al.*, 2002; GRAU; BARSTOW; JOYNES, 1998) e impediu a recuperação locomotora após concussão espinhal (GRAU *et al.*, 2004). Um déficit significativo de aprendizado foi induzido após apenas 6 minutos de choque incontrolável intermitente na perna ou na cauda, e seus efeitos puderam ser observados durante pelo menos 48 horas após a remoção do estímulo doloroso (CROWN *et al.*, 2002).

Esses experimentos sugerem que a exposição a estímulos de dor fortes (como choques incontroláveis ou estimulação química) não reduz o processamento neural, mas induz uma superexcitação difusa, causando sensibilização central dos neurônios nociceptivos na espinha dorsal e inibindo aprendizado subsequente (GRAU; BARSTOW; JOYNES, 1998; SIMONE *et al.*, 1991). Este estado de superexcitação pode impedir a plasticidade adaptativa necessária para a aprendizagem no nível espinhal.

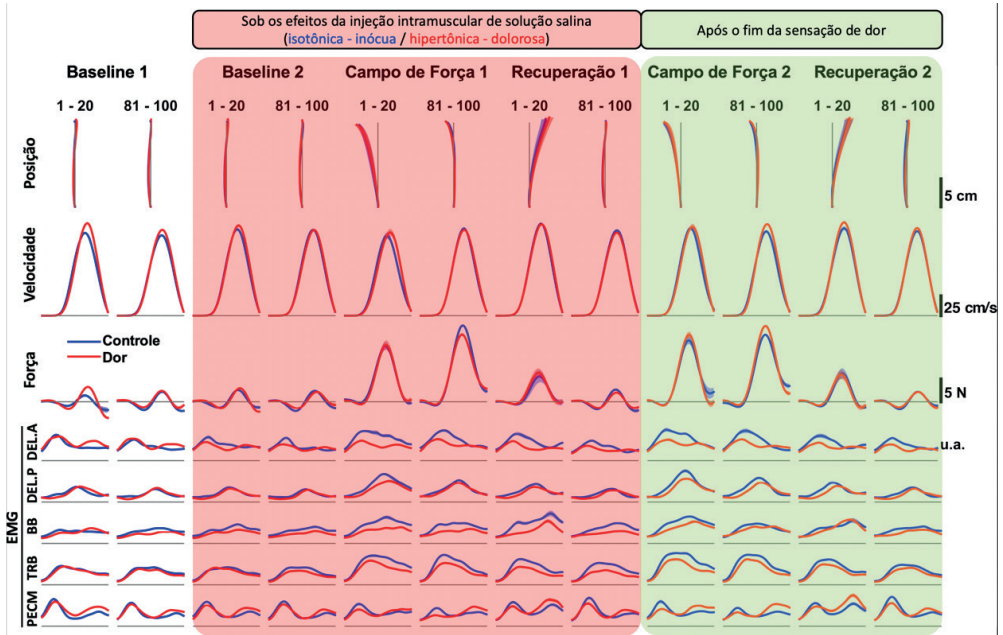
Corroborando, o bloqueio desse efeito de sensibilização central (com lidocaína ou antagonista de NMDA) tem um efeito protetor na plasticidade da medula espinhal que elimina o déficit de aprendizado (CROWN; GRAU, 2005; FERGUSON; CROWN; GRAU, 2006). Estas observações têm importantes implicações clínicas, pois sugerem que, além de modificar os padrões de movimento, a dor também pode causar déficits de aprendizado que se estendem além da duração da estimulação nociceptiva (CROWN *et al.*, 2002; FERGUSON *et al.*, 2012; FERGUSON; CROWN; GRAU, 2006; HOOK; HUIE; GRAU, 2008), potencialmente interferindo no desenvolvimento de novas habilidades motoras durante o treinamento esportivo ou a reabilitação de funções motoras.

Entretanto, apesar da relevância clínica, estudos em seres humanos investigando diretamente os efeitos da dor no aprendizado motor ainda são escassos, e os resultados disponíveis sugerem que o impacto depende do contexto, isto é, da tarefa sendo treinada, da adaptação motora necessária e da natureza do estímulo doloroso. Por exemplo, ao treinar movimentos com a língua, uma tarefa sem consequências significativas para erros de performance, dor induzida na ponta da língua (com um creme de capsaicina) suprimiu ganhos de excitabilidade cortical (avaliado por estimulação magnética transcraniana) e reduziu ganhos de performance durante o treinamento quando comparado ao treinamento quando comparado ao treinamento sem dor (BOUDREAU *et al.*, 2007). Neste estudo, a dor foi provocada a cada vez em que os participantes tocaram um sensor com a língua, e o fato

de que a própria tarefa sendo treinada causa dor provavelmente afetou a escolha da estratégia motora utilizada para executá-la. Em contraste, ao avaliar a caminhada em esteira, uma tarefa que impõe maiores restrições aos movimentos para evitar tropeçar ou cair, os estudos não encontraram diferenças no desempenho motor ao aprender uma nova tarefa com ou sem dor (BOUFFARD *et al.*, 2014, 2016). Em outras situações, a dor também pode influenciar o aprendizado desviando o foco da atenção: quando indivíduos treinaram realizar movimentos rápidos com o dedo indicador, a dor induzida no mesmo dedo não afetou o aprendizado, mas a dor induzida na almofada de gordura infrapatelar reduziu ganhos de performance relacionados ao aprendizado (INGHAM *et al.*, 2011).

Como as melhorias de performance observadas durante uma única sessão de treinamento não necessariamente se refletem em retenção de habilidades motoras a longo prazo (KANTAK; WINSTEIN, 2012; REIS *et al.*, 2009), estudos recentes começaram a investigar os efeitos da dor na retenção do desempenho motor durante múltiplas sessões ou dias de treinamento. Nesse contexto, a aplicação de perturbações por campos de força durante movimentos repetidos (SMITH; GHAZIZADEH; SHADMEHR, 2006) oferece um pa-

radigma apropriado para avaliar tanto a aquisição inicial quanto a retenção subsequente do desempenho motor (ver Figura 4): perturbações inicialmente causam grandes erros de movimento (ver condições “Campo de Força” 1 e 2, repetições de 1-20), os quais são gradualmente reduzidos ao longo de movimentos consecutivos através de modificações incrementais na estratégia motora usada para superar a perturbação induzida pelo campo de força (ver “Campo de Força”, repetições de 80-100). Quando a perturbação é removida, embora a estratégia motora recém-desenvolvida não seja mais necessária ou eficiente na ausência do campo de força, ela ainda persiste temporariamente antes de retornar aos níveis observados durante a linha de base (ver condições de “Recuperação”). A retenção de adaptações após remoção do campo de força sugere que o processo de aprendizado envolve não apenas respostas ao *input* sensorial (i.e. *feedback*), mas também a atualização de estratégias de movimento pré-planejadas (i.e. *feedforward*) (LAM; ANDERSCHITZ; DIETZ, 2006). Quando expostos novamente à perturbação pelo mesmo campo de força, indivíduos demonstram retenção parcial dos ganhos de performance adquiridos anteriormente e taxas de aprendizado cada vez mais rápidas (BLANCHETTE *et al.*, 2012).

Figura 4: Efeitos da dor no aprendizado motor

Fonte: reproduzido e traduzido com permissão de SALOMONI *et al.*, (2019).

Indivíduos executaram movimentos rápidos de alcançar com o braço em direção a um alvo posicionado 15cm à sua frente, em seis “blocos” de 100 repetições. Durante os blocos de “Campo de Força” 1 e 2, um campo de força com intensidade proporcional à velocidade do movimento foi aplicado em cada tentativa, empurrando o braço para a esquerda e exigindo ajustes na estratégia motora usada para resistir a essa perturbação. A dor, induzida por injeção de solução salina no músculo deltoide anterior (Baseline 2, Campo de Força 1 e Recuperação 1), causou uma forte redução na atividade dos músculos agonistas e antagonistas, sem afetar o desempenho da tarefa (posição, velocidade, força). Surpreendentemente, a mesma estratégia motora continuou a ser utilizada quando a tarefa foi repetida após completa reso-

lução da sensação dor (Campo de Força 2 e Recuperação 2).

Em um estudo avaliando adaptações locomotoras, os participantes foram instruídos a caminhar em uma esteira em sessões de 15 minutos durante dois dias consecutivos. Uma prótese em forma de bota foi utilizada para aplicar perturbações de força no sentido da flexão dorsal a cada passo – mais especificamente durante a fase de balanço. Um creme de capsaicina foi aplicado no tornozelo para induzir dor na primeira sessão, enquanto na segunda sessão todos os participantes repetiram a tarefa sem dor. Nesse caso a dor afetou a retenção do desempenho, e ganhos de performance observados na primeira sessão (com dor) não foram mantidos quando a tarefa foi repetida após a resolução da dor (BOUFFARD *et al.*, 2014). Embora os resultados possam sugerir que as adapta-

ções aprendidas durante a dor não foram adequadamente transferidas para condições sem dor, uma análise mais cuidadosa dos dados revela que a dor causou apenas alterações pequenas na estratégia de ativação muscular usada para resistir à perturbação – possivelmente porque as restrições intrínsecas à tarefa de marcha impediram adaptações cinemáticas mais substanciais. Em contraste, em experimentos investigando movimentos de alcance com o braço, a dor muscular induzida no músculo deltoide modificou a estratégia de ativação muscular usada para superar a perturbação (SALOMONI *et al.*, 2019), reduzindo os níveis de ativação dos músculos agonistas e antagonistas envolvidos. De particular relevância clínica, a estratégia motora desenvolvida durante a primeira exposição ao campo de força (durante a dor) foi mantida quando os participantes repetiram a mesma tarefa de treinamento após a resolução completa da sensação de dor (SALOMONI *et al.*, 2019). Um efeito assim pode ter consequências graves caso se aplique à aprendizagem de habilidades motoras em esporte e reabilitação, onde estratégias motoras desenvolvidas durante os episódios de dor podem ser perpetuadas mesmo após a resolução da dor.

Apesar de essa hipótese ainda requerer validação clínica envolvendo estudos com amostras maiores, estudos de biomecânica também sugerem uma forte tendência do sistema motor a manter ou repetir padrões habituais de movimento, uma vez aprendidos:

quando as condições são modificadas, o controle da coordenação muscular não segue regras simples de controle ideal (isto é, minimizando as funções de custo, como esforço metabólico), mas exibe uma tendência a manter estratégias habituais desenvolvidas anteriormente, desde que a performance do movimento seja “boa o suficiente” (LOEB, 2012). Essa ideia foi diretamente testada por estudos nos quais a perturbação do campo de força exigia movimentos curvilíneos específicos do braço para minimizar o gasto de energia (KISTEMAKER *et al.*, 2010). Ao invés de adotar trajetórias de movimento que minimizariam o gasto de energia, os participantes continuaram a utilizar a mesma estratégia de movimento usada no campo nulo. Observações semelhantes foram relatadas durante contrações isométricas multidirecionais com o punho: de Ruy e colaboradores (2012) desenvolveram um modelo biomecânico onde as forças geradas pelo punho são representadas usando um somatório de sinais de EMG coletados de cinco músculos do antebraço. Em seguida, a contribuição de um músculo foi removida para simular “paralisia virtual” deste músculo. Ao invés de adotar padrões de ativação muscular que minimizariam funções de custo, como esforço ou variabilidade (DIEDRICHSEN; SHADMEHR; IVRY, 2010) os participantes simplesmente aumentaram a intensidade da atividade de todos os músculos para alcançar a nova meta, mesmo às custas de um aumento dramático nos gastos metabólicos.

Tomados em conjunto, esses resultados suportam a tendência do sistema nervoso central de manter estratégias motoras habituais, independentemente da presença (ou ausência) de dor. Sendo assim, o treinamento de novas tarefas na presença de dor pode resultar no desenvolvimento e na perpetuação de estratégias motoras potencialmente subótimas, que podem ser retidas mesmo após a resolução da dor. Ainda assim, estudos adicionais são necessários para determinar se esses efeitos persistem por períodos mais longos de tempo, pois avaliações de retenção imediata nem sempre são consistentes com as observações realizadas 24 horas ou mais depois (KANTAK; WINSTEIN, 2012).

3.3 *Linha temporal: da dor aguda à crônica*

Embora a dor seja uma resposta protetora normal a lesões e outros estímulos potencialmente nocivos, adaptações neuromusculares prolongadas ou disfuncionais em resposta à dor podem contribuir para a incapacidade e a cronicidade em diversas condições. Pacientes com condições de dor musculoesquelética crônica frequentemente apresentam fraqueza muscular e atrofia (HIDES, J. A. *et al.*, 1994). Embora nesses pacientes essas alterações tenham sido tradicionalmente atribuídas ao desuso (THORSTENSSON; ARVIDSON, 1982), estudos recentes indicam que, na verdade, o tecido muscular passa por um processo de remodelamento estrutural na transição da dor aguda

à crônica, incluindo redução no tamanho do músculo (DANNEELS *et al.*, 2000; HIDES, J. A. *et al.*, 1994; HODGES *et al.*, 2006b), transformação de fibras musculares do tipo I (lento, resistente à fadiga) para o tipo II (rápida, maior força) (HODGES *et al.*, 2014; MANNION, 1999), e aumento no volume de tecidos adiposos (ALARANTA *et al.*, 1993; HODGES *et al.*, 2006b; KJAER *et al.*, 2007).

Os mecanismos por trás dessas adaptações ainda não são totalmente compreendidos, mas estudos histológicos começam a revelar uma nova compreensão sobre a transição da dor aguda à crônica (HODGES; DANNEELS, 2019), que parece envolver múltiplos processos ocorrendo em pelo menos três períodos de tempo distintos (ver Tabela 2): uma fase aguda, iniciada poucos dias após a lesão ou episódio de dor aguda, é caracterizada pela inibição do sinal central para o músculo e por sinais de atrofia localizada na região dolorida (HIDES, J. *et al.*, 2008). Esse estágio é seguido por uma fase subaguda (aproximadamente 3 meses após o início da dor), onde acumulação adiposa e alterações no tipo de fibra muscular são frequentemente observados, mas sem sinais de atrofia muscular (BATTIÉ *et al.*, 2012). À medida em que a dor se torna persistente e crônica (mais de 6 meses), alterações mais generalizadas são observadas, incluindo atrofia, fibrose e adiposidade difusas (WEI-PING *et al.*, 2000).

Tabela 2: Representação esquemática dos processos potencialmente envolvidos na transição da dor aguda à crônica

Fase aguda (dias após lesão ou episódio de dor)	Fase subaguda (aproximadamente 3 meses após lesão)	Fase crônica (aproximadamente 6 meses após lesão)
Inibição aguda e regeneração muscular - Inibição central do sinal muscular; - Redução aguda no tamanho; - Acumulação adiposa aguda; - Ativação de vias regenerativas.	Citocinas pró-inflamatórias - Transformação de fibras lentas para rápidas; - Fibrose muscular; - Infiltração adiposa.	Desuso e descondiçãoamento - Atrofia muscular generalizada; - Fibrose espalha-se para outras regiões; - Infiltração adiposa generalizada.

Fonte: adaptado de HODGES *et al.*, (2015).

Estes processos seguem cursos de tempo diferentes, mas que se sobrepõem. À medida em que a condição progride de aguda para crônica, as transformações localizadas observadas inicialmente se tornam gradualmente mais graves e generalizadas.

Na *fase aguda* inicial, a estimulação nociceptiva exerce uma influência particularmente forte na função muscular, o que geralmente leva à proteção da região dolorosa (HODGES *et al.*, 2009c; STOKES; YOUNG, 1984). Embora o nível de ativação muscular possa aumentar ou diminuir, dependendo da tarefa executada, o efeito mais comumente observado é a inibição da atividade motora (SALOMONI *et al.*, 2016). Essa redução do sinal central para os músculos pode limitar a amplitude ou a velocidade de movimentos dolorosos (SVENSSON; HOUE; ARENDT-NIELSEN, 1997), ou causar que movimentos envolvendo a área dolorosa sejam voluntariamente evitados (VLAEYEN; LINTON, 2000). Além de alterações na atividade e coor-

denação musculares, a dor aguda também tem sido associada a alterações musculares morfológicas. Rápida atrofia muscular foi observada apenas 3 dias após uma lesão induzida experimentalmente no disco intervertebral de suínos (HODGES *et al.*, 2006b). Em seres humanos, atrofia localizada e infiltração adiposa foram observadas poucos dias após o início de dor lombar aguda (HIDES, J. A. *et al.*, 1994). Vários mecanismos foram propostos para explicar essa rápida atrofia, incluindo os efeitos de desuso ou imobilização (APPELL, 1990), reduções no sinal neural para os músculos (FITTS; RILEY; WIDRICK, 2001), ou outros processos relacionados à inflamação (HERBISON; JAWEED; DITUNNO, 1979) ou lesão (OKADA, 1989).

À medida em que a dor persiste ou se torna crônica, a relevância de adaptações que visam a “proteção” dos tecidos se torna menos clara na *fase subaguda* (~ 3 meses). Isso ocorre porque, com o tempo, as estratégias motoras originalmente adotadas para evitar a dor

podem gradualmente sobrecarregar outras estruturas e, se a adaptação motora for excessiva ou persistir após a resolução da dor, elas podem contribuir para a recorrência ou cronicidade da dor (HIDES, J. A.; RICHARDSON; JULL, 1996; STERLING; JULL; WRIGHT, 2001). As razões pelas quais essas adaptações motoras podem persistir além do episódio de dor aguda ainda não são totalmente compreendidas, mas algumas possibilidades foram apontadas por estudos recentes (HODGES; SMEETS, 2015). Em primeiro lugar, embora a dor forneça uma forte motivação para a mudança na execução do movimento (i.e. para reduzir ou evitar a dor), a remoção da sensação de dor não necessariamente causa a reversão imediata dessas mudanças. Segundo, mudanças no ganho neural causados por sensibilização central ou periférica podem contribuir para a manutenção da sensação de dor mesmo na ausência de *input* nociceptivo, tornando menos clara a relação entre a intensidade da dor e a adaptação motora. Em terceiro lugar, o medo ou a antecipação da dor pode motivar a manutenção de certas estratégias motoras. Quarto, alterações biomecânicas ou neurofisiológicas secundárias (como atrofia muscular ou infiltração adiposa) podem impedir o retorno ao estado de homeostase, isto é, sem dor.

Independentemente dos mecanismos responsáveis pela manutenção das adaptações motoras, a presença do estímulo de dor (contínua ou recorrente) por um período mais prolongado de tempo geralmente está associada a mecanismos inflamatórios atuando sobre a estrutura muscular (e.g. atrofia, infiltração adiposa). Na fase subaguda, a evidência

disponível sugere uma resposta mais generalizada, em oposição às adaptações localizadas observadas durante a fase aguda (HODGES *et al.*, 2014). Ao contrário da atrofia muscular observada na fase aguda, a maioria dos estudos não encontrou sinais de atrofia muscular durante a fase subaguda. No entanto, foram observados aumentos na quantidade de infiltração adiposa e de tecido conjuntivo nos músculos (HODGES; DANNEELS, 2019), por exemplo após herniação do disco intervertebral em seres humanos (BATTIÉ *et al.*, 2012) e após lesão de disco intervertebral em coelhos (BROWN *et al.*, 2011), o que sugere uma participação importante de tecidos não-contráteis nas alterações musculares subagudas. Em particular, estudos em animais identificaram um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias (e.g. TNF- e IL-1 β) nos músculos multífidos três meses após lesão de disco induzida experimentalmente, apesar da ausência de qualquer dano no tecido muscular (HODGES *et al.*, 2014). Essas citocinas estão envolvidas nos processos de fibrose muscular (THEISS *et al.*, 2005), acúmulo de tecido adiposo (CHAE; KWAK, 2003) e alterações no tipo de fibra muscular (LI; SCHWARTZ, 2001), fornecendo assim mecanismos putativos para o remodelamento muscular estrutural observado (JAMES *et al.*, 2018).

De fato, os depósitos de gordura aumentam em indivíduos com dor lombar recorrente (HODGES; DANNEELS, 2019). Além disso, imagens de ressonância magnética obtidas de pacientes em períodos de remissão (sem dor) mostram uma maior proporção de fibras do tipo II (D'HOOGE *et al.*, 2013)

e um aumento na infiltração adiposa intramuscular (D'HOOGE *et al.*, 2012) em comparação com indivíduos saudáveis, sugerindo uma redução na habilidade contrátil dos músculos. Em um estudo com pacientes com dor recorrente, o tamanho do músculo foi positivamente correlacionado com o tempo decorrido desde o último episódio, indicando recuperação da massa muscular após a resolução dos sintomas, pelo menos nessa fase (D'HOOGE *et al.*, 2012). Assim, enquanto as alterações no período agudo podem ser explicadas principalmente por mecanismos neurais, alterações na fase subaguda parecem ser mais influenciadas por respostas musculares inflamatórias, incluindo fibrose, infiltração adiposa e transformação de fibras musculares lentas em fibras rápidas. Essas mudanças na estrutura muscular aumentam os riscos de progressão de sintomas de dor e incapacidade (HODGES; DANNEELS, 2019).

À medida em que o quadro de dor se torna *crônico*, as mudanças estruturais gradualmente se tornam mais extensas e generalizadas. Por exemplo, estudos em pacientes com dor lombar crônica reportam reduções bilaterais na área de seção transversal dos músculos multifídeos (BENECK; KULIG, 2012; D'HOOGE *et al.*, 2013; FORTIN; MACEDO, 2013). Reduções semelhantes foram observadas em pacientes com dor intermitente (GOUBERT, D., *et al.*, 2017). Outras alterações incluem o desenvolvimento de dor generalizada (ATZENI *et al.*, 2011; MOURÃO; BLYTH; BRANCO, 2010; SARZI-PUTTINI; ATZENI; MEASE, 2011) e forte atrofia muscular (BENNELL *et al.*, 2008). Essas mudanças dramáti-

cas na estrutura muscular observadas em indivíduos com dor crônica têm sido tradicionalmente atribuídas ao desuso prolongado e padrões de prevenção relacionados ao medo (KARAYANNIS *et al.*, 2013), resultando em déficits de força e resistência muscular (MANNION *et al.*, 2000). No entanto, estudos em animais reportam alterações na histologia muscular mesmo na ausência de desuso muscular: em ovelhas, biópsias musculares colhidas seis meses após a indução de uma lesão no disco intervertebral demonstraram transformações mais profundas no músculo multifídeo do que as observadas na fase subaguda, incluindo aumento no volume de tecido adiposo e conjuntivo, mas não muscular (HODGES *et al.*, 2015); transformação de fibras musculares lentas para fibras rápidas em ambos os lados lesionado e não-lesionado; e aumento da expressão genética de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- e IL-1 β (HODGES *et al.*, 2014).

Corroborando, dados de *estudos longitudinais* em seres humanos mostram uma elevação progressiva nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias durante a transição da dor muscular aguda à crônica (KLYNE; BARBE; HODGES, 2017). Em particular, a observação de transformações bilaterais de fibras musculares (i.e. transformações similares no lado não-afetado) e o aumento nos níveis de TNF- em períodos semelhantes sugerem que as alterações musculares estruturais são mediadas por estes processos inflamatórios. Os altos níveis de TNF- provocam um aumento acentuado na regulação da adipogênese (CHAE; KWAK, 2003) e atrofia muscular generalizada por meio da via da ubiqui-

tina-proteassoma (KURU *et al.*, 2003), reduzem a capacidade de condução axonal (OLMARKER; LARSSON, 1998), e causam acumulação de miofibroblastos e deposição de colágeno em outros tecidos (THEISS *et al.*, 2005). Além disso, o TNF- sintetizado pelos músculos promove diferenciação preferencial de fibras musculares do tipo II (LI; SCHWARTZ, 2001). O TNF- também exerce ações diretas nas células musculares esqueléticas, incluindo supressão da síntese de proteínas (FROST; LANG; GELATO, 1997) e modulação do transporte de glicose (BÉDARD; MARCOTTE; MARETTE, 1997). Em alguns casos, os níveis de expressão de TNF- foram correlacionados com a intensidade da dor (ANDRADE *et al.*, 2011). No entanto, associações envolvendo essas vias moleculares devem ser interpretadas com cautela, pois as mesmas citocinas estão envolvidas em diversos processos distintos no corpo humano e seus níveis podem ser fortemente influenciados por outros fatores, como estresse psicológico (EDWARDS *et al.*, 2011), baixa qualidade do sono (MULLINGTON *et al.*, 2010) e obesidade (OKIFUJI; HARE, 2015).

De fato, diferentes processos provavelmente coexistem e interagem entre si: processos locais envolvidos na regeneração muscular precoce podem continuar em ação enquanto mecanismos associados a transformações “mais crônicas” lentamente promovem atrofia generalizada e desenvolvimento de tecidos adiposo e fibrótico. Os mecanismos responsáveis ainda não são completamente claros, mas essas alterações histológicas provavelmente contribuem para uma série de consequen-

ências funcionais. Por exemplo, a redução na proporção de fibras musculares lentas pode contribuir, ao menos parcialmente, para a consistente redução na resistência à fadiga observada em pacientes com dor crônica (ROY; DE; CASAVANT, 1989). Além disso, o desenvolvimento de fibrose no tecido muscular, uma observação comum em várias condições de dor musculoesqueléticas, vem sendo associada a declínios na função sensorial e motora dos pacientes (ABDELMAGID *et al.*, 2012; FISHER *et al.*, 2015).

É importante destacar que a evidência disponível ainda é inconclusiva, e alguns dos mecanismos putativos destacados aqui ainda requerem validação através de estudos longitudinais e estudos clínicos randomizados. Entretanto, os resultados disponíveis até agora sugerem que o exercício físico pode exercer um importante papel terapêutico nos mecanismos moleculares envolvidos na evolução da dor crônica: estudos em camundongos demonstraram que a atividade física reduz a inflamação local e sistêmica (GLEESON *et al.*, 2011). Foi sugerido que este efeito anti-inflamatório pode mediar a transição de fibras musculares rápidas de volta para fibras lentas (PUTMAN *et al.*, 2004), além de estimular a regeneração de colágeno e prevenir o desenvolvimento de fibrose muscular (JAMES *et al.*, 2019; KWAK *et al.*, 2011). Esses efeitos provavelmente contribuem para a regeneração muscular (DANNEELS *et al.*, 2001; HIDES, J. A.; RICHARDSON; JULL, 1996) e outras modificações estruturais positivas atribuídas ao exercício físico (GOLDSPINK, 1999; JOSHI *et al.*, 2013).

Referências

- ABDELMAGID, S. M. *et al.* Performance of repetitive tasks induces decreased grip strength and increased fibrogenic proteins in skeletal muscle: role of force and inflammation. *PLoS ONE*, v. 7, n. 5, p. e38359, 2012.
- AIRAKSINEN, O. *et al.* Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *European Spine Journal*, mar. 2006.
- ALARANTA, H. *et al.* Fat content of lumbar extensor muscles and low back disability: a radiographic and clinical comparison. *Journal of spinal disorders*, v. 6, n. 2, p. 137–140, abr. 1993.
- ALLISON, K. *et al.* Hip abductor muscle activity during walking in individuals with gluteal tendinopathy. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 28, n. 2, p. 686–695, fev. 2018.
- ALMEIDA, T. F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*, v. 1000, n. 1-2, p. 40–56, 12 mar. 2004.
- ANDERSEN, O. K. *et al.* Interaction between cutaneous and muscle afferent activity in polysynaptic reflex pathways: a human experimental study. *Pain*, v. 84, n. 1, p. 29–36, 2000.
- ANDERSEN, O. K.; SONNENBORG, F. A.; ARENDT-NIELSEN, L. Modular organization of human leg withdrawal reflexes elicited by electrical stimulation of the foot sole. *Muscle & Nerve*, v. 22, n. 11, p. 1520–1530, nov. 1999.
- ANDRADE, P. *et al.* Tumor necrosis factor-levels correlate with postoperative pain severity in lumbar disc hernia patients: opposite clinical effects between tumor necrosis factor receptor 1 and 2. *Pain*, v. 152, n. 11, p. 2645–2652, nov. 2011.
- ANDRE, J. *et al.* Involvement of cholecystokinergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: behavioral and biochemical studies. *Journal of Neuroscience*, v. 25, n. 35, p. 7896–7904, 31 ago. 2005.
- ANDREASSEN, S.; ARENDT-NIELSEN, L. Muscle fibre conduction velocity in motor units of the human anterior tibial muscle: a new size principle parameter. *The Journal of Physiology*, v. 391, n. 1, p. 561–571, out. 1987.
- APPELL, H. J. Muscular atrophy following immobilisation. A review. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, v. 10, n. 1, p. 42–58, jul. 1990.
- ARENDT-NIELSEN, L. *et al.* Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, v. 149, n. 3, p. 573–581, 1 jun. 2010.
- ATZENI, F. *et al.* Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, v. 25, n. 2, p. 165–171, abr. 2011.
- BAJAJ, P.; GRAVEN-NIELSEN, T.; ARENDT-NIELSEN, L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain*, v. 93, n. 2, p. 107–114, ago. 2001.
- BANK, P. J. M. *et al.* Motor consequences of experimentally induced limb pain: a systematic review. *European journal of pain*. London, England, v. 17, n. 2, p. 145–157, fev. 2013.
- BARRACK, R. L.; SKINNER, H. B.; BUCKLEY, S. L. Proprioception in the anterior cruciate deficient knee. *American Journal of Sports Medicine*, v. 17, n. 1, p. 1–6, jan. 1989.
- BARRETT, D. S.; COBB, A. G.; BENTLEY, G. Joint proprioception in normal, osteoarthritic and replaced knees. *The Journal of bone and joint surgery*. British volume, v. 73, n. 1, p. 53–56, jan. 1991.

- BATTIÉ, M. C. *et al.* Is level- and side-specific multifidus asymmetry a marker for lumbar disc pathology? *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*, v. 12, n. 10, p. 932–939, out. 2012.
- BÄCKMAN, E. *et al.* Skeletal muscle function in primary fibromyalgia. Effect of regional sympathetic blockade with guanethidine. *Acta neurologica Scandinavica*, v. 77, n. 3, p. 187–191, 1 mar. 1988.
- BENECK, G. J.; KULIG, K. Multifidus atrophy is localized and bilateral in active persons with chronic unilateral low back pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 93, n. 2, p. 300–306, fev. 2012.
- BENEDETTI, F. *et al.* The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *Journal of Neuroscience*, v. 26, n. 46, p. 12014–12022, 15 nov. 2006.
- BENEDETTI, F. *et al.* When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*, v. 147, n. 2, p. 260–271, 29 jun. 2007.
- BENGTSSON, A. *et al.* Long term follow-up of fibromyalgia patients: Clinical symptoms, muscular function, laboratory tests—An eight year comparison study. *Journal of Musculoskeletal Pain*, v. 2, n. 2, p. 67–80, 1994.
- BENNELL, K. L. *et al.* Role of Muscle in the Genesis and Management of Knee Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 34, n. 3, p. 731–754, ago. 2008.
- BÉDARD, S.; MARCOTTE, B.; MARETTE, A. Cytokines modulate glucose transport in skeletal muscle by inducing the expression of inducible nitric oxide synthase. *The Biochemical journal*, v. 325 (Pt 2), p. 487–493, 15 jul. 1997.
- BIANCHI-DEMICHELLI, F.; ORTIGUE, S. Toward an understanding of the cerebral substrates of woman's orgasm. *Neuropsychologia*, v. 45, n. 12, p. 2645–2659, 20 set. 2007.
- BIGLAND-RITCHIE, B.; DONOVAN, E. F.; ROUSSOS, C. S. Conduction velocity and EMG power spectrum changes in fatigue of sustained maximal efforts. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, v. 51, n. 5, p. 1300–1305, nov. 1981.
- BIRCH, L. *et al.* The influence of experimental muscle pain on motor unit activity during low-level contraction. *European journal of applied physiology*, v. 83, n. 2-3, p. 200–206, 2000.
- BIRZNIEKS, I.; BURTON, A. R.; MACEFIELD, V. G. The effects of experimental muscle and skin pain on the static stretch sensitivity of human muscle spindles in relaxed leg muscles. *The Journal of Physiology*, v. 586, n. 11, p. 2713–2723, 17 abr. 2008.
- BIURRUN MANRESA, J. A. *et al.* Reflex receptive fields are enlarged in patients with musculoskeletal low back and neck pain. *Pain*, v. 154, n. 8, p. 1318–1324, ago. 2013.
- BLANCHETTE, A. *et al.* Effects of repeated walking in a perturbing environment: a 4-day locomotor learning study. *Journal of Neurophysiology*, v. 108, n. 1, p. 275–284, jul. 2012.
- BLOOD, A. J.; ZATORRE, R. J. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 98, n. 20, p. 11818–11823, 25 set. 2001.
- BOBINSKI, F. *et al.* Neuroprotective and neuroregenerative effects of low-intensity aerobic exercise on sciatic nerve crush injury in mice. *Neuroscience*, v. 194, p. 337–348, 27 out. 2011.

- BODÉRE, C. *et al.* Activity of masticatory muscles in subjects with different orofacial pain conditions. *Pain*, v. 116, n. 1-2, p. 33-41, jul. 2005.
- BODNAR, R. J. *et al.* Dose-dependent reductions by naloxone of analgesia induced by cold-water stress. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, v. 8, n. 6, p. 667-672, jun. 1978.
- BORSZCZ, G. S. Contribution of the ventromedial hypothalamus to generation of the affective dimension of pain. *Pain*, v. 123, n. 1-2, p. 155-168, jul. 2006.
- BOUDREAU, S. *et al.* The effects of intra-oral pain on motor cortex neuroplasticity associated with short-term novel tongue-protrusion training in humans. *Pain*, v. 132, n. 1-2, p. 169-178, nov. 2007.
- BOUFFARD, J. *et al.* Tonic Pain Experienced during Locomotor Training Impairs Retention Despite Normal Performance during Acquisition. *Journal of Neuroscience*, v. 34, n. 28, p. 9190-9195, 9 jul. 2014.
- BOUFFARD, J. *et al.* Pain Induced during Both the Acquisition and Retention Phases of Locomotor Adaptation Does Not Interfere with Improvements in Motor Performance. *Neural plasticity*, v. 2016, n. 1, p. 8539096-9, 2016.
- BOUYER, L. J. G.; ROSSIGNOL, S. Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. II. Spinal cats. *Journal of Neurophysiology*, v. 90, n. 6, p. 3640-3653, dez. 2003.
- BRENÉ, S. *et al.* Running is rewarding and antidepressive. *Physiology & Behavior*, v. 92, n. 1-2, p. 136-140, 10 set. 2007.
- BRITO, R. G.; RASMUSSEN, L. A.; SLUKA, K. A. Regular physical activity prevents development of chronic muscle pain through modulation of supraspinal opioid and serotonergic mechanisms. *Pain reports*, v. 2, n. 5, p. e618, set. 2017.
- BROWN, S. H. M. *et al.* ISSLS prize winner: Adaptations to the multifidus muscle in response to experimentally induced intervertebral disc degeneration. *Spine*, v. 36, n. 21, p. 1728-1736, 1 out. 2011.
- BRUMAGNE, S.; CORDO, P.; VERSCHUEREN, S. Proprioceptive weighting changes in persons with low back pain and elderly persons during upright standing. *Neuroscience Letters*, v. 366, n. 1, p. 63-66, 5 ago. 2004.
- BRUMAGNE, S.; LYSENS, R.; SPAEPEN, A. Lumbosacral position sense during pelvic tilting in men and women without low back pain: test development and reliability assessment. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, v. 29, n. 6, p. 345-351, jun. 1999.
- CAIRNS, B. E.; SESSLE, B. J.; HU, J. W. Evidence that excitatory amino acid receptors within the temporomandibular joint region are involved in the reflex activation of the jaw muscles. *The Journal of neuroscience*, v. 18, n. 19, p. 8056-8064, 1 out. 1998a.
- CAIRNS, B. E.; SESSLE, B. J.; HU, J. W. Evidence That Excitatory Amino Acid Receptors within the Temporomandibular Joint Region Are Involved in the Reflex Activation of the Jaw Muscles. *The Journal of neuroscience*, v. 18, n. 19, p. 8056-8064, 1 out. 1998b.
- CANO, A.; BARTERIAN, J. A.; HELLER, J. B. Empathic and nonempathic interaction in chronic pain couples. *The Clinical journal of pain*, v. 24, n. 8, p. 678-684, out. 2008.
- CANO, A.; JOHANSEN, A. B.; FRANZ, A. Multilevel analysis of couple congruence on pain, interference, and disability. *Pain*, v. 118, n. 3, p. 369-379, 5 dez. 2005.
- CARSON, J. W. *et al.* Conflict about expressing emotions and chronic low back pain: associations with pain and anger.

- The Journal of Pain*, v. 8, n. 5, p. 405–411, maio 2007.
- CASTROFLORIO, T. *et al.* Effect of experimental jaw-muscle pain on the spatial distribution of surface EMG activity of the human masseter muscle during tooth clenching. *Journal of Oral Rehabilitation*, v. 39, n. 2, p. 81–92, 18 ago. 2011.
- CERVERO, F.; IGGO, A.; OGAWA, H. Nociceptor-driven dorsal horn neurones in the lumbar spinal cord of the cat. *Pain*, v. 2, n. 1, p. 5–24, mar. 1976.
- CHACUR, M. *et al.* Role of spinal microglia in myositis-induced central sensitisation: an immunohistochemical and behavioural study in rats. *European journal of pain*, London, England, v. 13, n. 9, p. 915–923, out. 2009.
- CHAE, G.-N.; KWAK, S.-J. NF-kappaB is involved in the TNF-alpha induced inhibition of the differentiation of 3T3-L1 cells by reducing PPARgamma expression. *Experimental & molecular medicine*, v. 35, n. 5, p. 431–437, 31 out. 2003.
- CHANG, Y.-W.; WAXMAN, S. G. Minocycline attenuates mechanical allodynia and central sensitization following peripheral second-degree burn injury. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, v. 11, n. 11, p. 1146–1154, nov. 2010.
- CHEN, Y.-W. *et al.* Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve. *Anesthesia and analgesia*, v. 114, n. 6, p. 1330–1337, jun. 2012.
- CHIANG, C. Y. *et al.* Central sensitization in medullary dorsal horn involves gap junctions and hemichannels. *Neuroreport*, v. 21, n. 3, p. 233–237, 17 fev. 2010.
- CHIECHIO, S. *et al.* Epigenetic modulation of mGlu2 receptors by histone deacetylase inhibitors in the treatment of inflammatory pain. *Molecular pharmacology*, v. 75, n. 5, p. 1014–1020, maio 2009.
- CIUBOTARIU, A.; ARENDT-NIELSEN, L.; GRAVEN-NIELSEN, T. The influence of muscle pain and fatigue on the activity of synergistic muscles of the leg. *European journal of applied physiology*, v. 91, n. 5-6, p. 604–614, 1 maio 2004.
- CLARKE, R. W.; HARRIS, J. The organization of motor responses to noxious stimuli. *Brain research. Brain research reviews*, v. 46, n. 2, p. 163–172, out. 2004.
- CORDO, P. *et al.* Proprioceptive coordination of movement sequences: role of velocity and position information. *Journal of Neurophysiology*, v. 71, n. 5, p. 1848–1861, maio 1994.
- COURTNEY, C. A. *et al.* Heightened flexor withdrawal responses in subjects with knee osteoarthritis. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, v. 10, n. 12, p. 1242–1249, dez. 2009.
- CÔTÉ, M.-P.; GOSSARD, J.-P. Step Training-Dependent Plasticity in Spinal Cutaneous Pathways. *The Journal of neuroscience*, v. 24, n. 50, p. 11317–11327, 15 dez. 2004.
- CRAIG, A. D.; KNIFFKI, K.-D. Spinothalamic lumbosacral lamina I cells responsive to skin and muscle stimulation in the cat. *The Journal of Physiology*, v. 365, n. 1, p. 197–221, ago. 1985.
- CREMEANS-SMITH, J. K. *et al.* Spouses' and physicians' perceptions of pain severity in older women with osteoarthritis: dyadic agreement and patients' well-being. *Pain*, v. 106, n. 1-2, p. 27–34, nov. 2003.
- CROWN, E. D. *et al.* Instrumental learning within the spinal cord: IV. Induction and retention of the behavioral deficit observed after noncontingent shock. *Behavioral Neuroscience*, v. 116, n. 6, p. 1032, 1 dez. 2002.

- CROWN, E.; GRAU, J. Evidence that descending serotonergic systems protect spinal cord plasticity against the disruptive effect of uncontrollable stimulation. *Experimental neurology*, v. 196, n. 1, p. 164–176, nov. 2005.
- D’HOOGE, R. *et al.* Increased intramuscular fatty infiltration without differences in lumbar muscle cross-sectional area during remission of unilateral recurrent low back pain. *Manual Therapy*, v. 17, n. 6, p. 584–588, dez. 2012.
- D’HOOGE, R. *et al.* Lumbar muscle dysfunction during remission of unilateral recurrent nonspecific low-back pain: evaluation with muscle functional MRI. *The Clinical journal of pain*, v. 29, n. 3, p. 187–194, mar. 2013.
- DAHM, K. T. *et al.* Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *The Cochrane database of systematic reviews*, n. 6, p. CD007612, 16 jun. 2010.
- DANNEELS, L. A. *et al.* CT imaging of trunk muscles in chronic low back pain patients and healthy control subjects. *European Spine Journal*, v. 9, n. 4, p. 266–272, ago. 2000.
- DANNEELS, L. A. *et al.* Effects of three different training modalities on the cross sectional area of the lumbar multifidus muscle in patients with chronic low back pain. *British Journal of Sports Medicine*, v. 35, n. 3, p. 186–191, jun. 2001.
- DAVIS, D. A.; LUECKEN, L. J.; ZAUTRA, A. J. Are reports of childhood abuse related to the experience of chronic pain in adulthood? A meta-analytic review of the literature. *The Clinical journal of pain*, v. 21, n. 5, p. 398–405, set. 2005.
- DAVIS, K.; SEOL, H. Injury-induced kinematic compensations within the lower back: impact of non-lower back injuries. *Ergonomics*, v. 48, n. 2, p. 135–149, 9 nov. 2010.
- DE GROOT, K. I. *et al.* Assessing short- and long-term recovery from lumbar surgery with pre-operative biographical, medical and psychological variables. *British Journal of Health Psychology*, v. 2, n. 3, p. 229–243, 1 set. 1997.
- DE LEON, R. D. *et al.* Locomotor capacity attributable to step training versus spontaneous recovery after spinalization in adult cats. *Journal of Neurophysiology*, v. 79, n. 3, p. 1329–1340, mar. 1998.
- DE RUGY, A.; LOEB, G. E.; CARROLL, T. J. Muscle Coordination Is Habitual Rather than Optimal. *Journal of Neuroscience*, v. 32, n. 21, p. 7384–7391, 23 maio 2012.
- DEL SANTO, F. *et al.* Corticospinal drive during painful voluntary contractions at constant force output. *Brain Research*, v. 1128, p. 91–98, jan. 2007.
- DIEDRICHSEN, J.; SHADMEHR, R.; IVRY, R. B. The coordination of movement: optimal feedback control and beyond. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 14, n. 1, p. 31–39, jan. 2010.
- DIETRICH, A.; MCDANIEL, W. F. Endocannabinoids and exercise. *British Journal of Sports Medicine*, v. 38, n. 5, p. 536–541, out. 2004.
- DIETZ, V.; SINKJAER, T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *The Lancet. Neurology*, v. 6, n. 8, p. 725–733, ago. 2007.
- DJUPSJÖBACKA, M. *et al.* Influences on the gamma-muscle-spindle system from contralateral muscle afferents stimulated by KCl and lactic acid. *Neuroscience research*, v. 21, n. 4, p. 301–309, fev. 1995.
- DJUPSJÖBACKA, M.; JOHANSSON, H.; BERGENHEIM, M. Influences on the gamma-muscle-spindle system from muscle afferents stimulated by increased intramuscular concentrations of arachidonic

- acid. *Brain Research*, v. 663, n. 2, p. 293–302, 14 nov. 1994.
- DRAHOVZAL, D. N.; STEWART, S. H.; SULLIVAN, M. J. L. Tendency to catastrophize somatic sensations: pain catastrophizing and anxiety sensitivity in predicting headache. *Cognitive behaviour therapy*, v. 35, n. 4, p. 226–235, 2006.
- DUNN, A. L. *et al.* Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *American journal of preventive medicine*, v. 28, n. 1, p. 1–8, jan. 2005.
- ECCLES, J. C.; ECCLES, R. M.; LUNDBERG, A. Synaptic actions on motoneurons caused by impulses in Golgi tendon organ afferents. *The Journal of Physiology*, v. 138, n. 2, p. 227–252, 30 set. 1957.
- EDWARDS, R. R. *et al.* Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*, v. 55, n. 2, p. 325–332, 15 abr. 2006.
- EDWARDS, R. R. *et al.* Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 7, n. 4, p. 216–224, abr. 2011.
- EISENBERGER, N. I. *et al.* An experimental study of shared sensitivity to physical pain and social rejection. *Pain*, v. 126, n. 1-3, p. 132–138, 15 dez. 2006.
- ELLRICH, J.; TREEDE, R. D. Convergence of nociceptive and non-nociceptive inputs onto spinal reflex pathways to the tibialis anterior muscle in humans. *Acta physiologica scandinavica*, v. 163, n. 4, p. 391–401, ago. 1998.
- ERIKSSON CROMMERT, M. *et al.* Directional preference of activation of abdominal and paraspinal muscles during position-control tasks in sitting. *Journal of electromyography and kinesiology: official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, v. 35, p. 9–16, ago. 2017.
- ERVILHA, U. F. *et al.* The effect of muscle pain on elbow flexion and coactivation tasks. *Experimental Brain Research*, v. 156, n. 2, p. 174–182, 1 maio 2004a.
- ERVILHA, U. F. *et al.* Effect of load level and muscle pain intensity on the motor control of elbow-flexion movements. *European journal of applied physiology*, v. 92, n. 1-2, p. 168–175, 1 jun. 2004b.
- ERVILHA, U. F. *et al.* Experimental muscle pain changes motor control strategies in dynamic contractions. *Experimental Brain Research*, v. 164, n. 2, p. 215–224, 11 jun. 2005.
- FALLA, D. *et al.* Muscle pain induces task-dependent changes in cervical agonist/antagonist activity. *Journal of Applied Physiology*, v. 102, n. 2, p. 601–609, 26 out. 2006.
- FALLA, D.; ARENDT-NIELSEN, L.; FARINA, D. The pain-induced change in relative activation of upper trapezius muscle regions is independent of the site of noxious stimulation. *Clinical Neurophysiology*, v. 120, n. 1, p. 150–157, jan. 2009.
- FALLA, D.; FARINA, D.; GRAVEN-NIELSEN, T. Experimental muscle pain results in reorganization of coordination among trapezius muscle subdivisions during repetitive shoulder flexion. *Experimental Brain Research*, v. 178, n. 3, p. 385–393, 19 out. 2006.
- FARINA, D. Experimental muscle pain reduces initial motor unit discharge rates during sustained submaximal contractions. *Journal of Applied Physiology*, v. 98, n. 3, p. 999–1005, 12 nov. 2004.
- FARINA, D. Spike-triggered average torque and muscle fiber conduction velocity of low-threshold motor units following submaximal endurance contractions. *Journal of Applied Physiology*, v. 98, n. 4, p. 1495–1502, 1 abr. 2005.
- FARINA, D. *et al.* Effect of experimental muscle pain on motor unit firing rate and conduction

- velocity. *Journal of Neurophysiology*, v. 91, n. 3, p. 1250–1259, mar. 2004.
- FARINA, D.; ARENDT-NIELSEN, L.; GRAVEN-NIELSEN, T. Experimental muscle pain decreases voluntary EMG activity but does not affect the muscle potential evoked by transcutaneous electrical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, v. 116, n. 7, p. 1558–1565, jul. 2005.
- FARINA, S. *et al.* Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin-induced pain. A study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, v. 314, n. 1, p. 97–101, 2001.
- FERGUSON, A. R. *et al.* Central nociceptive sensitization vs. spinal cord training: opposing forms of plasticity that dictate function after complete spinal cord injury. *Frontiers in physiology*, v. 3, p. 396, 2012.
- FERGUSON, A. R.; CROWN, E. D.; GRAU, J. W. Nociceptive plasticity inhibits adaptive learning in the spinal cord. *Neuroscience*, v. 141, n. 1, p. 421–431, 11 ago. 2006.
- FISHER, P. W. *et al.* Increased Ccn2, substance P and tissue fibrosis are associated with sensorimotor declines in a rat model of repetitive overuse injury. *Journal of cell communication and signaling*, v. 9, n. 1, p. 37–54, mar. 2015.
- FITTS, R. H.; RILEY, D. R.; WIDRICK, J. J. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. *The Journal of experimental biology*, v. 204, n. Pt 18, p. 3201–3208, set. 2001.
- FLOR, H. *et al.* Efficacy of EMG biofeedback, pseudo-therapy, and conventional medical treatment for chronic rheumatic back pain. *Pain*, v. 17, n. 1, p. 21–31, set. 1983.
- FLOR, H. *et al.* Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neuroscience Letters*, v. 224, n. 1, p. 5–8, 7 mar. 1997.
- FOREMAN, R. D.; SCHMIDT, R. F.; WILLIS, W. D. Effects of mechanical and chemical stimulation of fine muscle afferents upon primate spinothalamic tract cells. *The Journal of Physiology*, v. 286, n. 1, p. 215–231, jan. 1979.
- FORTIN, M.; MACEDO, L. G. Multifidus and paraspinal muscle group cross-sectional areas of patients with low back pain and control patients: a systematic review with a focus on blinding. *Physical Therapy*, v. 93, n. 7, p. 873–888, jul. 2013.
- FRIEL, K. *et al.* Ipsilateral hip abductor weakness after inversion ankle sprain. *Journal of athletic training*, v. 41, n. 1, p. 74–78, jan. 2006.
- FROST, R. A.; LANG, C. H.; GELATO, M. C. Transient exposure of human myoblasts to tumor necrosis factor- α inhibits serum and insulin-like growth factor-I stimulated protein synthesis. *Endocrinology*, v. 138, n. 10, p. 4153–4159, out. 1997.
- GARN, S. N.; NEWTON, R. A. Kinesthetic awareness in subjects with multiple ankle sprains. *Physical Therapy*, v. 68, n. 11, p. 1667–1671, nov. 1988.
- GENTILUCCI, M. *et al.* The role of proprioception in the control of prehension movements: a kinematic study in a peripherally deafferented patient and in normal subjects. *Experimental Brain Research*, v. 99, n. 3, p. 483–500, 1994.
- GERIN, C. G. *et al.* Motor activity affects dopaminergic and noradrenergic systems of the dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. *Synapse*, New York, N.Y., v. 65, n. 12, p. 1282–1288, dez. 2011.
- GHIONE, S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*, Dallas, Tex.: 1979, v. 28, n. 3, p. 494–504, set. 1996.

- GHIONE, S. *et al.* Comparison of sensory and pain threshold in tooth pulp stimulation in normotensive man and essential hypertension. *Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension*, v. 3, n. 3, p. S113-5, dez. 1985.
- GLAROS, A. G.; BURTON, E. Parafunctional clenching, pain, and effort in temporomandibular disorders. *Journal of Behavioral Medicine*, v. 27, n. 1, p. 91-100, fev. 2004.
- GLEESON, M. *et al.* The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews. Immunology*, v. 11, n. 9, p. 607-615, 5 ago. 2011.
- GOLDSPINK, G. Changes in muscle mass and phenotype and the expression of autocrine and systemic growth factors by muscle in response to stretch and overload. *Journal of anatomy*, v. 194 (Pt 3), p. 323-334, abr. 1999.
- GOUBERT, D. *et al.* Lumbar muscle structure and function in chronic versus recurrent low back pain: a cross-sectional study. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*, v. 17, n. 9, p. 1285-1296, 26 abr. 2017.
- GOUBERT, L. *et al.* Facing others in pain: the effects of empathy. *Pain*, v. 118, n. 3, p. 285-288, 5 dez. 2005.
- GOZARIU, M. *et al.* Temporal Summation of C-Fiber Afferent Inputs: Competition Between Facilitatory and Inhibitory Effects on C-Fiber Reflex in the Rat. *Journal of Neurophysiology*, 1 dez. 1997.
- GRAU, J. W. *et al.* Uncontrollable stimulation undermines recovery after spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*, v. 21, n. 12, p. 1795-1817, dez. 2004.
- GRAU, J. W.; BARSTOW, D. G.; JOYNES, R. L. Instrumental learning within the spinal cord: I. Behavioral properties. *Behavioral Neuroscience*, v. 112, n. 6, p. 1366, 1 dez. 1998.
- GRAVEN-NIELSEN, T. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. *Scandinavian journal of rheumatology. Supplement*, v. 122, p. 1-43, 2006.
- GRAVEN-NIELSEN, T. *et al.* Inhibition of maximal voluntary contraction force by experimental muscle pain: A centrally mediated mechanism. *Muscle & Nerve*, v. 26, n. 5, p. 708-712, 24 out. 2002.
- GRAVEN-NIELSEN, T.; ARENDT-NIELSEN, L. Impact of clinical and experimental pain on muscle strength and activity. *Current Rheumatology Reports*, v. 10, n. 6, p. 475-481, 8 jan. 2009.
- GRAVEN-NIELSEN, T.; MENSE, S. S. The peripheral apparatus of muscle pain: evidence from animal and human studies. *The Clinical journal of pain*, v. 17, n. 1, p. 2-10, mar. 2001.
- GRAVEN-NIELSEN, T.; SVENSSON, P.; ARENDT-NIELSEN, L. Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, v. 105, n. 2, p. 156-164, abr. 1997.
- GREEN, A. D. *et al.* The relationship between empathy and estimates of observed pain. *Pain Medicine*, v. 10, n. 2, p. 381-392, mar. 2009.
- GREENWOOD, B. N. *et al.* Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behavioural Brain Research*, v. 217, n. 2, p. 354-362, 1 mar. 2011.
- GRÖNROOS, M.; PERTOVAARA, A. Capsaicin-induced central facilitation of a nociceptive flexion reflex in humans. *Neuroscience Letters*, v. 159, n. 1-2, p. 215-218, 3 set. 1993.

- HALL, T.; QUINTNER, J. Responses to mechanical stimulation of the upper limb in painful cervical radiculopathy. *The Australian journal of physiotherapy*, v. 42, n. 4, p. 277–285, 1996.
- HAMILL, J. *et al.* A dynamical systems approach to lower extremity running injuries. *Clinical Biomechanics*, 1999.
- HENRIKSEN, M. *et al.* Experimental muscle pain during a forward lunge — the effects on knee joint dynamics and electromyographic activity. *British Journal of Sports Medicine*, v. 43, n. 7, p. 503–507, 6 jul. 2009.
- HENRIKSEN, M. *et al.* Experimental Knee Pain Reduces Muscle Strength. *The Journal of Pain*, v. 12, n. 4, p. 460–467, 1 abr. 2011.
- HEPPELMANN, B. *et al.* Ultrastructural three-dimensional reconstruction of group III and group IV sensory nerve endings (“free nerve endings”) in the knee joint capsule of the cat: evidence for multiple receptive sites. *The Journal of comparative neurology*, v. 292, n. 1, p. 103–116, 1 fev. 1990.
- HERBISON, G. J.; JAWEED, M. M.; DITUNNO, J. F. Muscle atrophy in rats following denervation, casting, inflammation, and tenotomy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 60, n. 9, p. 401–404, set. 1979.
- HERKENHAM, M. *et al.* Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *The Journal of neuroscience*, v. 11, n. 2, p. 563–583, fev. 1991.
- HIDES, J. A. *et al.* Evidence of lumbar multifidus muscle wasting ipsilateral to symptoms in patients with acute/subacute low back pain. *Spine*, v. 19, n. 2, p. 165–172, 15 jan. 1994.
- HIDES, J. A.; RICHARDSON, C. A.; JULL, G. A. Multifidus muscle recovery is not automatic after resolution of acute, first-episode low back pain. *Spine*, v. 21, n. 23, p. 2763–2769, 1 dez. 1996.
- HIDES, J. *et al.* Multifidus size and symmetry among chronic LBP and healthy asymptomatic subjects. *Manual Therapy*, v. 13, n. 1, p. 43–49, fev. 2008.
- HODGES, P. W. Pain and motor control: From the laboratory to rehabilitation. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, v. 21, n. 2, p. 220–228, 1 abr. 2011.
- HODGES, P. W. *et al.* Experimental muscle pain changes feedforward postural responses of the trunk muscles. *Experimental Brain Research*, v. 151, n. 2, p. 262–271, jul. 2003.
- HODGES, P. W. *et al.* Trunk muscle activity is increased during experimental back pain, but the pattern varies between individuals. In: PROCEEDINGS INTERNATIONAL SOCIETY FOR ELECTROPHYSIOLOGY AND KINESIOLOGY. *Anais [...]* 2006a.
- HODGES, P. W. *et al.* Rapid Atrophy of the Lumbar Multifidus Follows Experimental Disc or Nerve Root Injury. *Spine*, v. 31, n. 25, p. 2926–2933, dez. 2006b.
- HODGES, P. W. *et al.* Changes in the mechanical properties of the trunk in low back pain may be associated with recurrence. *Journal of Biomechanics*, v. 42, n. 1, p. 61–66, jan. 2009a.
- HODGES, P. W. *et al.* Pain induced by injection of hypertonic saline into the infrapatellar fat pad and effect on coordination of the quadriceps muscles. *Arthritis & Rheumatism*, v. 61, n. 1, p. 70–77, 15 jan. 2009b.
- HODGES, P. W. *et al.* Corticomotor excitability of back muscles is affected by intervertebral disc lesion in pigs. *European Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 7, p. 1490–1500, abr. 2009c.
- HODGES, P. W. *et al.* New insight into motor adaptation to pain revealed by a combination of modelling and empirical approaches.

- European journal of pain*, London, England, v. 17, n. 8, p. 1138–1146, set. 2013.
- HODGES, P. W. *et al.* Can Proinflammatory Cytokine Gene Expression Explain Multifidus Muscle Fiber Changes After an Intervertebral Disc Lesion? *Spine*, v. 39, n. 13, p. 1010–1017, jun. 2014.
- HODGES, P. W. *et al.* Multifidus muscle changes after back injury are characterized by structural remodeling of muscle, adipose and connective tissue, but not muscle atrophy: Molecular and morphological evidence. *Spine*, 30 abr. 2015.
- HODGES, P. W.; DANNEELS, L. Changes in Structure and Function of the Back Muscles in Low Back Pain: Different Time Points, Observations, and Mechanisms. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, v. 49, n. 6, p. 464–476, jun. 2019.
- HODGES, P. W.; ERVILHA, U. F.; GRAVEN-NIELSEN, T. Changes in Motor Unit Firing Rate in Synergist Muscles Cannot Explain the Maintenance of Force During Constant Force Painful Contractions. *The Journal of Pain*, v. 9, n. 12, p. 1169–1174, 1 dez. 2008.
- HODGES, P. W.; MOSELEY, G. L. Pain and motor control of the lumbopelvic region: effect and possible mechanisms. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, v. 13, n. 4, p. 361–370, ago. 2003.
- HODGES, P. W.; RICHARDSON, C. A. Inefficient Muscular Stabilization of the Lumbar Spine Associated With Low Back Pain: A Motor Control Evaluation of Transversus Abdominis. *Spine*, v. 21, n. 22, p. 2640, 15 nov. 1996.
- HODGES, P. W.; SMEETS, R. J. Interaction Between Pain, Movement, and Physical Activity. *The Clinical journal of pain*, v. 31, n. 2, p. 97–107, fev. 2015.
- HODGES, P. W.; TSAO, H.; SIMS, K. Gain of postural responses increases in response to real and anticipated pain. *Experimental Brain Research*, 24 jun. 2015.
- HODGES, P. W.; TUCKER, K. J. Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain*, v. 152, n. 3 Suppl, p. S90–8, mar. 2011.
- 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. 183–190, mar. 2005.
- HOFFMANN, P.; TERENIUS, L.; THORÉN, P. Cerebrospinal fluid immunoreactive beta-endorphin concentration is increased by voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. *Regulatory peptides*, v. 28, n. 2, p. 233–239, 24 abr. 1990.
- HOGEWEG, J. A. *et al.* The pain threshold in juvenile chronic arthritis. *British journal of rheumatology*, v. 34, n. 1, p. 61–67, jan. 1995.
- HOHMANN, A. G.; SUPLITA, R. L. Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *The AAPS journal*, v. 8, n. 4, p. E693–708, 17 nov. 2006.
- HOLM, L. W. *et al.* Widespread pain following whiplash-associated disorders: incidence, course, and risk factors. *The Journal of rheumatology*, v. 34, n. 1, p. 193–200, jan. 2007.
- HOLROYD, K. A. *et al.* Change mechanisms in EMG biofeedback training: cognitive changes underlying improvements in tension headache. *Journal of consulting and clinical psychology*, v. 52, n. 6, p. 1039–1053, dez. 1984.
- HOOK, M. A.; HUIE, J. R.; GRAU, J. W. Peripheral inflammation undermines the plasticity of the isolated spinal cord. *Behavioral Neuroscience*, v. 122, n. 1, p. 233–249, fev. 2008.
- HORTOBÁGYI, T. *et al.* Aberrations in the control of quadriceps muscle force

- in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, v. 51, n. 4, p. 562–569, 15 ago. 2004.
- HSU, M. C. *et al.* Sustained pain reduction through affective self-awareness in fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Journal of general internal medicine*, v. 25, n. 10, p. 1064–1070, out. 2010.
- IMBIEROWICZ, K.; EGGLE, U. T. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *European Journal of Pain*, v. 7, n. 2, p. 113–119, 2003.
- INGHAM, D. *et al.* The effect of pain on training-induced plasticity of the corticomotor system. *European journal of pain*, London, England, v. 15, n. 10, p. 1028–1034, nov. 2011.
- JAMES, G. *et al.* Macrophage polarization contributes to local inflammation and structural change in the multifidus muscle after intervertebral disc injury. *European Spine Journal*, v. 27, n. 8, p. 1744–1756, ago. 2018.
- JAMES, G. *et al.* ISSLS Prize in Basic science 2019: Physical activity attenuates fibrotic alterations to the multifidus muscle associated with intervertebral disc degeneration. *European Spine Journal*, v. 28, n. 5, p. 893–904, maio 2019.
- JI, R.-R. *et al.* Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in neurosciences*, v. 26, n. 12, p. 696–705, dez. 2003.
- JOHANSSON, H.; SOJKA, P. Pathophysiological mechanisms involved in genesis and spread of muscular tension in occupational muscle pain and in chronic musculoskeletal pain syndromes: a hypothesis. *Medical hypotheses*, v. 35, n. 3, p. 196–203, jul. 1991.
- JOHNSTON, V. *et al.* Neck movement and muscle activity characteristics in female office workers with neck pain. *Spine*, v. 33, n. 5, p. 555–563, 1 mar. 2008.
- JOSHI, S. K. *et al.* mTOR regulates fatty infiltration through SREBP-1 and PPAR after a combined massive rotator cuff tear and suprascapular nerve injury in rats. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 31, n. 5, p. 724–730, maio 2013.
- JOYNES, R. L. *et al.* Instrumental learning within the spinal cord: V. Evidence the behavioral deficit observed after noncontingent nociceptive stimulation reflects an intraspinal modification. *Behavioural Brain Research*, v. 141, n. 2, p. 159–170, maio 2003.
- KAMI, K.; TAJIMA, F.; SENBA, E. Exercise-induced hypoalgesia: potential mechanisms in animal models of neuropathic pain. *Anatomical science international*, v. 92, n. 1, p. 79–90, jan. 2017.
- KANTAK, S. S.; WINSTEIN, C. J. Learning-performance distinction and memory processes for motor skills: a focused review and perspective. *Behavioural Brain Research*, v. 228, n. 1, p. 219–231, 1 mar. 2012.
- KARAYANNIS, N. V. *et al.* Fear of Movement Is Related to Trunk Stiffness in Low Back Pain. *PLoS ONE*, v. 8, n. 6, p. e67779, 2013.
- KATZ, R.; PIERROT-DESEILLIGNY, E. Recurrent inhibition in humans. *Progress in neurobiology*, v. 57, n. 3, p. 325–355, 1998.
- KENSHALO, D. R. *et al.* SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Research*, v. 454, n. 1-2, p. 378–382, 28 jun. 1988.
- KHASAR, S. G.; GREEN, P. G.; LEVINE, J. D. Repeated sound stress enhances inflammatory pain in the rat. *Pain*, v. 116, n. 1-2, p. 79–86, jul. 2005.
- KISTEMAKER, D. A. *et al.* The central nervous system does not minimize energy cost

- in arm movements. *Journal of Neurophysiology*, v. 104, n. 6, p. 2985–2994, dez. 2010.
- KJAER, P. *et al.* Are MRI-defined fat infiltrations in the multifidus muscles associated with low back pain? *BMC medicine*, v. 5, p. 2, 25 jan. 2007.
- KLYNE, D. M.; BARBE, M. F.; HODGES, P. W. Systemic inflammatory profiles and their relationships with demographic, behavioural and clinical features in acute low back pain. *Brain, behavior, and immunity*, v. 60, p. 84–92, fev. 2017.
- KNIFFKI, K.-D.; MIZUMURA, K. Responses of neurons in VPL and VPL-VL region of the cat to algescic stimulation of muscle and tendon. *Journal of Neurophysiology*, v. 49, n. 3, p. 649–661, mar. 1983.
- KNIFFKI, K.-D.; SCHOMBURG, E. D.; STEFFENS, H. Synaptic responses of lumbar alpha-motoneurons to chemical algescic stimulation of skeletal muscle in spinal cats. *Brain Research*, v. 160, n. 3, p. 549, 1979.
- KNIFFKI, K.-D.; SCHOMBURG, E. D.; STEFFENS, H. Synaptic effects from chemically activated fine muscle afferents upon alpha-motoneurons in decerebrate and spinal cats. *Brain Research*, v. 206, n. 2, p. 361–370, 16 fev. 1981.
- KNIKOU, M. The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 171, n. 1, p. 1–12, 15 jun. 2008.
- KOFLER, M. *et al.* Modulation of upper extremity motoneurone excitability following noxious finger tip stimulation in man: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, v. 246, n. 2, p. 97–100, 24 abr. 1998.
- KOLTYN, K. F. Analgesia following exercise: a review. *Sports medicine*, Auckland, N. Z., v. 29, n. 2, p. 85–98, fev. 2000.
- KOLTYN, K. F.; UMEDA, M. Exercise, hypoalgesia and blood pressure. *Sports medicine*, Auckland, N. Z., v. 36, n. 3, p. 207–214, 2006.
- KONTTINEN, Y. T. *et al.* The relation of extraarticular tenderness to inflammatory joint disease and personality in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, v. 19, n. 6, p. 851–855, jun. 1992.
- KULKARNI, B. *et al.* Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis & Rheumatism*, v. 56, n. 4, p. 1345–1354, abr. 2007.
- KUMAR, S. Cumulative load as a risk factor for back pain. *Spine*, v. 15, n. 12, p. 1311–1316, dez. 1990.
- KURU, S. *et al.* Expression of tumor necrosis factor-alpha in regenerating muscle fibers in inflammatory and non-inflammatory myopathies. *Acta neuropathologica*, v. 105, n. 3, p. 217–224, mar. 2003.
- KWAK, H.-B. *et al.* Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. *The FASEB Journal*, v. 25, n. 3, p. 1106–1117, mar. 2011.
- LAM, T.; ANDERSCHITZ, M.; DIETZ, V. Contribution of feedback and feedforward strategies to locomotor adaptations. *Journal of Neurophysiology*, v. 95, n. 2, p. 766–773, fev. 2006.
- LANGFORD, D. J. *et al.* Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science*, New York, N.Y., v. 312, n. 5782, p. 1967–1970, 30 jun. 2006.
- 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, out. 2010.
- LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity.

- The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, v. 10, n. 9, p. 895–926, set. 2009.
- LAURSEN, B. S. *et al.* Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *European Journal of Pain*, v. 9, n. 3, p. 267–275, jun. 2005.
- LÁPOSSY, E. *et al.* The frequency of transition of chronic low back pain to fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology*, v. 24, n. 1, p. 29–33, 1995.
- LE PERA, D. *et al.* Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 112, n. 9, p. 1633–1641, set. 2001.
- LEWANDOWSKI, A. S. *et al.* Systematic review of family functioning in families of children and adolescents with chronic pain. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, v. 11, n. 11, p. 1027–1038, nov. 2010.
- LI, Y. P.; SCHWARTZ, R. J. TNF-alpha regulates early differentiation of C2C12 myoblasts in an autocrine fashion. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, v. 15, n. 8, p. 1413–1415, jun. 2001.
- LINDSTROEM, R.; GRAVEN-NIELSEN, T.; FALLA, D. Current pain and fear of pain contribute to reduced maximum voluntary contraction of neck muscles in patients with chronic neck pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 93, n. 11, p. 2042–2048, nov. 2012.
- LINDSTRØM, R. *et al.* Association between neck muscle coactivation, pain, and strength in women with neck pain. *Manual Therapy*, v. 16, n. 1, p. 80–86, fev. 2011.
- LOEB, G. E. Optimal isn't good enough. *Biological Cybernetics*, v. 106, n. 11-12, p. 757–765, dez. 2012.
- LOVICK, T. A. Integrated activity of cardiovascular and pain regulatory systems: role in adaptive behavioural responses. *Progress in neurobiology*, v. 40, n. 5, p. 631–644, maio 1993.
- LÓPEZ-ÁLVAREZ, V. M. *et al.* Early increasing-intensity treadmill exercise reduces neuropathic pain by preventing nociceptor collateral sprouting and disruption of chloride cotransporters homeostasis after peripheral nerve injury. *Pain*, v. 156, n. 9, p. 1812–1825, set. 2015.
- LUMLEY, M. A. *et al.* Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. *Journal of clinical psychology*, v. 67, n. 9, p. 942–968, set. 2011.
- LUND, J. P. *et al.* The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, v. 69, n. 5, p. 683–694, 1991.
- LUNDBERG, A. Multisensory control of spinal reflex pathways. *Progress in brain research*, v. 50, p. 11–28, 1979.
- LUNDBERG, A.; MALMGREN, K.; SCHOMBURG, E. D. Role of joint afferents in motor control exemplified by effects on reflex pathways from Ib afferents. *The Journal of Physiology*, v. 284, n. 1, p. 327–343, nov. 1978.
- MACFARLANE, G. J. Generalized pain, fibromyalgia and regional pain: an epidemiological view. *Bailliere's best practice & research. Clinical rheumatology*, v. 13, n. 3, p. 403–414, set. 1999.
- MADELEINE, P. *et al.* Experimental muscle pain changes the spatial distribution of upper trapezius muscle activity during sustained contraction. *Clinical Neurophysiology*, v. 117, n. 11, p. 2436–2445, nov. 2006.

- MADELEINE, P.; MATHIASSEN, S. E.; ARENDT-NIELSEN, L. Changes in the degree of motor variability associated with experimental and chronic neck-shoulder pain during a standardised repetitive arm movement. *Experimental Brain Research*, v. 185, n. 4, p. 689–698, 20 nov. 2008.
- MADELEINE, P.; VOIGT, M.; ARENDT-NIELSEN, L. Reorganisation of human step initiation during acute experimental muscle pain. *Gait & Posture*, v. 10, n. 3, p. 240–247, dez. 1999.
- MAIHÖFNER, C. *et al.* The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain*, v. 130, n. Pt 10, p. 2671–2687, out. 2007.
- MANNION, A. F. Fibre type characteristics and function of the human paraspinal muscles: normal values and changes in association with low back pain. *Journal of electromyography and kinesiology: official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, v. 9, n. 6, p. 363–377, dez. 1999.
- MANNION, A. F. *et al.* Influence of age and duration of symptoms on fibre type distribution and size of the back muscles in chronic low back pain patients. *European Spine Journal*, v. 9, n. 4, p. 273–281, ago. 2000.
- MARRAS, W. S. *et al.* Spine loading in patients with low back pain during asymmetric lifting exertions. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*, v. 4, n. 1, p. 64–75, jan. 2004.
- MARSDEN, C. D.; MERTON, P. A.; MORTON, H. B. Stretch reflex and servo action in a variety of human muscles. *The Journal of Physiology*, v. 259, n. 2, p. 531–560, jul. 1976.
- MARTIN, P. G. *et al.* Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *The Journal of Physiology*, v. 586, n. 5, p. 1277–1289, 3 jan. 2008.
- MARTIRE, L. M. *et al.* Older spouses “perceptions of partners” chronic arthritis pain: implications for spousal responses, support provision, and caregiving experiences. *Psychology and aging*, v. 21, n. 2, p. 222–230, jun. 2006.
- MATRE, D. A. *et al.* The influence of experimental muscle pain on the human soleus stretch reflex during sitting and walking. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 110, n. 12, p. 2033–2043, dez. 1999.
- MATRE, D.; ARENDT-NEILSEN, L.; KNARDAHL, S. Effects of localization and intensity of experimental muscle pain on ankle joint proprioception. *European Journal of Pain*, v. 6, n. 4, p. 245–260, 2002.
- MATTHEWS, P. B. Observations on the automatic compensation of reflex gain on varying the pre-existing level of motor discharge in man. *The Journal of Physiology*, v. 374, n. 1, p. 73–90, maio 1986.
- MEEUS, M. *et al.* Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, v. 42, n. 9, p. 884–890, out. 2010.
- MELTZER-BRODY, S. *et al.* Trauma and posttraumatic stress disorder in women with chronic pelvic pain. *Obstetrics and gynecology*, v. 109, n. 4, p. 902–908, abr. 2007.
- MENSE, S. S.; CRAIG, A. D. Spinal and supraspinal terminations of primary afferent fibers from the gastrocnemius-soleus muscle in the cat. *Neuroscience*, v. 26, n. 3, p. 1023–1035, set. 1988.
- MEREDITH, P. J.; STRONG, J.; FEENEY, J. A. Evidence of a relationship between adult

- attachment variables and appraisals of chronic pain. *Pain research & management: the journal of the Canadian Pain Society = journal de la société canadienne pour le traitement de la douleur*, v. 10, n. 4, p. 191–200, 2005.
- MEREDITH, P. J.; STRONG, J.; FEENEY, J. A. The relationship of adult attachment to emotion, catastrophizing, control, threshold and tolerance, in experimentally-induced pain. *Pain*, v. 120, n. 1-2, p. 44–52, jan. 2006.
- MESSIER, S. P. *et al.* Osteoarthritis of the knee: effects on gait, strength, and flexibility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 73, n. 1, p. 29–36, jan. 1992.
- MEUNIER, S. *et al.* Monosynaptic Ia excitation and recurrent inhibition from quadriceps to ankle flexors and extensors in man. *The Journal of Physiology*, v. 423, n. 1, p. 661–675, abr. 1990.
- MICHELOTTI, A.; FARELLA, M.; MARTINA, R. Sensory and motor changes of the human jaw muscles during induced orthodontic pain. *European journal of orthodontics*, v. 21, n. 4, p. 397–404, ago. 1999.
- MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. *Progress in neurobiology*, v. 57, n. 1, p. 1–164, jan. 1999.
- MITSI, V.; ZACHARIOU, V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience*, v. 338, p. 81–92, 3 dez. 2016.
- MORONE, N. E.; GRECO, C. M.; WEINER, D. K. Mindfulness meditation for the treatment of chronic low back pain in older adults: a randomized controlled pilot study. *Pain*, v. 134, n. 3, p. 310–319, fev. 2008.
- MOSELEY, G. L.; NICHOLAS, M. K.; HODGES, P. W. Does anticipation of back pain predispose to back trouble? *Brain*, v. 127, n. Pt 10, p. 2339–2347, out. 2004.
- MOURÃO, A. F.; BLYTH, F. M.; BRANCO, J. C. Generalised musculoskeletal pain syndromes. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, v. 24, n. 6, p. 829–840, dez. 2010.
- MULLINGTON, J. M. *et al.* Sleep loss and inflammation. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, v. 24, n. 5, p. 775–784, out. 2010.
- NANDIGAMA, P.; BORSZCZ, G. S. Affective analgesia following the administration of morphine into the amygdala of rats. *Brain Research*, v. 959, n. 2, p. 343–354, 10 jan. 2003.
- NEUGEBAUER, V. *et al.* Forebrain pain mechanisms. *Brain research reviews*, v. 60, n. 1, p. 226–242, abr. 2009.
- NEWCOMER, K. L. *et al.* Differences in repositioning error among patients with low back pain compared with control subjects. *Spine*, v. 25, n. 19, p. 2488–2493, 1 out. 2000.
- NEZIRI, A. Y. *et al.* Generalized expansion of nociceptive reflex receptive fields in chronic pain patients. *Pain*, v. 151, n. 3, p. 798–805, dez. 2010.
- NIELSEN, J. B.; SINKJAER, T. Reflex excitation of muscles during human walking. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 508, p. 369–375, 2002.
- NIJS, J. *et al.* Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain physician*, v. 15, n. 3 Suppl, p. ES205–13, jul. 2012.
- NOUWEN, A. EMG biofeedback used to reduce standing levels of paraspinal muscle tension in chronic low back pain. *Pain*, v. 17, n. 4, p. 353–360, dez. 1983.
- NYBERG, G.; BLOMQUIST, A. The central projection of muscle afferent fibres to the lower medulla and upper spinal cord: an anatomical study in the cat with the transganglionic

- transport method. *The Journal of comparative neurology*, v. 230, n. 1, p. 99–109, 20 nov. 1984.
- O’SULLIVAN, P. Diagnosis and classification of chronic low back pain disorders: Maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanism. *Manual Therapy*, v. 10, n. 4, p. 242–255, nov. 2005.
- OCHSNER, K. N. *et al.* Your pain or mine? Common and distinct neural systems supporting the perception of pain in self and other. *Social cognitive and affective neuroscience*, v. 3, n. 2, p. 144–160, jun. 2008.
- OKADA, Y. Histochemical study on the atrophy of the quadriceps femoris muscle caused by knee joint injuries of rats. *Hiroshima journal of medical sciences*, v. 38, n. 1, p. 13–21, mar. 1989.
- OKIFUJI, A.; HARE, B. D. The association between chronic pain and obesity. *Journal of pain research*, v. 8, p. 399–408, 2015.
- OLMARKER, K.; LARSSON, K. Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine*, v. 23, n. 23, p. 2538–2544, 1 dez. 1998.
- PARK, S.; TOOLE, T.; LEE, S. Functional roles of the proprioceptive system in the control of goal-directed movement. *Perceptual and motor skills*, v. 88, n. 2, p. 631–647, abr. 1999.
- PAVLIN, D. J. *et al.* Factors affecting discharge time in adult outpatients. *Anesthesia and analgesia*, v. 87, n. 4, p. 816–826, out. 1998.
- PEYRON, R.; LAURENT, B.; GARCÍA-LARREA, L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Clinical Neurophysiology*, v. 30, n. 5, p. 263–288, out. 2000.
- PICHÉ, M. *et al.* Widespread hypersensitivity is related to altered pain inhibition processes in irritable bowel syndrome. *Pain*, v. 148, n. 1, p. 49–58, jan. 2010.
- PIERROT-DESEILLIGNY, E.; MARCHAND-PAUVERT, V. A cervical propriospinal system in man. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 508, p. 273–279, 2002.
- POLASKI, A. M. *et al.* Exercise-induced hypoalgesia: A meta-analysis of exercise dosing for the treatment of chronic pain. *PLoS ONE*, v. 14, n. 1, p. e0210418, 2019.
- POMERANZ, B.; WALL, P. D.; WEBER, W. V. Cord cells responding to fine myelinated afferents from viscera, muscle and skin. *The Journal of Physiology*, v. 199, n. 3, p. 511–532, dez. 1968.
- PUTMAN, C. T. *et al.* Effects of strength, endurance and combined training on myosin heavy chain content and fibre-type distribution in humans. *European journal of applied physiology*, v. 92, n. 4-5, p. 376–384, ago. 2004.
- QUARTANA, P. J.; CAMPBELL, C. M.; EDWARDS, R. R. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert review of neurotherapeutics*, v. 9, n. 5, p. 745–758, maio 2009.
- QUARTANA, P. J.; YOON, K. L.; BURNS, J. W. Anger suppression, ironic processes and pain. *Journal of Behavioral Medicine*, v. 30, n. 6, p. 455–469, dez. 2007.
- RAICHLLEN, D. A. *et al.* Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the ‘runner’s high’. *The Journal of experimental biology*, v. 215, n. Pt 8, p. 1331–1336, 15 abr. 2012.
- RAICHLLEN, D. A. *et al.* Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity. *European journal of applied physiology*, v. 113, n. 4, p. 869–875, abr. 2013.
- REIS, J. *et al.* Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*

- of the United States of America, v. 106, n. 5, p. 1590–1595, 3 fev. 2009.
- RHUDY, J. L.; MEAGHER, M. W. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, v. 84, n. 1, p. 65–75, jan. 2000.
- RIVERA-ARCONADA, I.; LOPEZ-GARCIA, J. A. Changes in membrane excitability and potassium currents in sensitized dorsal horn neurons of mice pups. *Journal of Neuroscience*, v. 30, n. 15, p. 5376–5383, 14 abr. 2010.
- ROLAND, M. O. A critical review of the evidence for a pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clinical biomechanics*, Bristol, Avon, v. 1, n. 2, p. 102–109, maio 1986.
- ROMANO, J. *et al.* Chronic pain patient-partner interactions: Further support for a behavioral model of chronic pain. *Behavior Therapy*, v. 31, n. 3, p. 415–440, 1 jun. 2000.
- ROSA NETO, J. C. *et al.* Acute exhaustive exercise regulates IL-2, IL-4 and MyoD in skeletal muscle but not adipose tissue in rats. *Lipids in health and disease*, v. 10, p. 97, 13 jun. 2011.
- ROSSI, A. *et al.* On the effect of chemically activated fine muscle afferents on interneurons mediating group I non-reciprocal inhibition of extensor ankle and knee muscles in humans. *Brain Research*, v. 815, n. 1, p. 106–110, 2 jan. 1999.
- ROSSI, A.; MAZZOCCHIO, R.; DECCHI, B. Effect of chemically activated fine muscle afferents on spinal recurrent inhibition in humans. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 114, n. 2, p. 279–287, fev. 2003.
- ROSSI, S. *et al.* Early somatosensory processing during tonic muscle pain in humans: relation to loss of proprioception and motor “defensive” strategies. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 114, n. 7, p. 1351–1358, jul. 2003.
- ROY, S. H.; DE, C. L.; CASAVANT, D. A. Lumbar muscle fatigue and chronic lower back pain. *Spine*, v. 14, n. 9, p. 992–1001, 1 set. 1989.
- RUDOMIN, P. Selectivity of the central control of sensory information in the mammalian spinal cord. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 508, p. 157–170, 2002.
- SAADÉ, N. E. *et al.* Augmentation of nociceptive reflexes and chronic deafferentation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. *Brain Research*, v. 751, n. 1, p. 1–12, 14 mar. 1997.
- SAARELA, M. V. *et al.* The compassionate brain: humans detect intensity of pain from another’s face. *Cerebral cortex*, New York, NY.: 1991, v. 17, n. 1, p. 230–237, jan. 2007.
- SALOMONI, S. E. *et al.* Reduced Maximal Force during Acute Anterior Knee Pain Is Associated with Deficits in Voluntary Muscle Activation. *PLoS ONE*, v. 11, n. 8, p. e0161487, 2016.
- SALOMONI, S. E. *et al.* Motor Strategies Learned during Pain Are Sustained upon Pain-free Re-exposure to Task. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 27 jun. 2019.
- SAMANI, A. *et al.* Interactive effects of acute experimental pain in trapezius and sore wrist extensor on the electromyography of the forearm muscles during computer work. *Applied ergonomics*, v. 42, n. 5, p. 735–740, jul. 2011.
- SANDKÜHLER, J. Understanding LTP in pain pathways. *Molecular pain*, v. 3, p. 9, 3 abr. 2007.
- SARZI-PUTTINI, P.; ATZENI, F.; MEASE, P. J. Chronic widespread pain: from peripheral to central evolution. Best practice

- & research. *Clinical rheumatology*, v. 25, n. 2, p. 133–139, abr. 2011.
- SCHABRUN, S. M.; HODGES, P. W. Muscle Pain Differentially Modulates Short Interval Intracortical Inhibition and Intracortical Facilitation in Primary Motor Cortex. *The Journal of Pain*, v. 13, n. 2, p. 187–194, 1 fev. 2012.
- SCHLIESSBACH, J. *et al.* The prevalence of widespread central hypersensitivity in chronic pain patients. *European journal of pain*, London, England, v. 17, n. 10, p. 1502–1510, nov. 2013.
- SCHMIDT, S. *et al.* Treating fibromyalgia with mindfulness-based stress reduction: results from a 3-armed randomized controlled trial. *Pain*, v. 152, n. 2, p. 361–369, fev. 2011.
- SCHOMBERG, D.; OLSON, J. K. Immune responses of microglia in the spinal cord: contribution to pain states. *Experimental neurology*, v. 234, n. 2, p. 262–270, abr. 2012.
- SESSLE, B. J. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*, v. 11, n. 1, p. 57–91, 2000.
- SHARMA, L.; PAI, Y. C. Impaired proprioception and osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 9, n. 3, p. 253–258, maio 1997.
- SHEAHAN, T. D. *et al.* Voluntary Exercise Training: Analysis of Mice in Uninjured, Inflammatory, and Nerve-Injured Pain States. *PLoS ONE*, v. 10, n. 7, p. e0133191, 2015.
- SHERRINGTON, C. S. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *The Journal of Physiology*, v. 40, n. 1-2, p. 28–121, 26 abr. 1910.
- SHIGENAGA, Y. *et al.* The central projection of masticatory afferent fibers to the trigeminal sensory nuclear complex and upper cervical spinal cord. *The Journal of comparative neurology*, v. 268, n. 4, p. 489–507, 22 fev. 1988.
- SIMONE, D. A. *et al.* Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *Journal of Neurophysiology*, v. 66, n. 1, p. 228–246, jul. 1991.
- SIMONS, D. G.; MENSE, S. S. Understanding and measurement of muscle tone as related to clinical muscle pain. *Pain*, v. 75, n. 1, p. 1–17, mar. 1998.
- SLATER, H. *et al.* Sensory and motor effects of experimental muscle pain in patients with lateral epicondylalgia and controls with delayed onset muscle soreness. *Pain*, v. 114, n. 1-2, p. 118–130, mar. 2005.
- SLUKA, K. A. *et al.* Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *Journal of Applied Physiology*, v. 114, n. 6, p. 725–733, 15 mar. 2013.
- SMEETS, R. J. *et al.* More is not always better: Cost-effectiveness analysis of combined, single behavioral and single physical rehabilitation programs for chronic low back pain. *European Journal of Pain*, v. 13, n. 1, p. 71–81, 1 jan. 2009.
- SMITH, M. A.; GHAZIZADEH, A.; SHADMEHR, R. Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. *PLoS Biology*, v. 4, n. 6, p. e179, jun. 2006.
- SOHN, M. K. *et al.* Inhibition of motor unit firing during experimental muscle pain in humans. *Muscle & Nerve*, v. 23, n. 8, p. 1219–1226, ago. 2000.
- SOHN, M. K. *et al.* Effects of experimental muscle pain on mechanical properties of single motor units in human masseter.

- Clinical Neurophysiology*, v. 115, n. 1, p. 76–84, jan. 2004.
- SONNENBORG, F. A. *et al.* Withdrawal reflex organisation to electrical stimulation of the dorsal foot in humans. *Experimental Brain Research*, v. 136, n. 3, p. 303–312, fev. 2001.
- 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. 940–948, abr. 2011.
- STAUD, R.; ROBINSON, M. E.; PRICE, D. D. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*, v. 118, n. 1-2, p. 176–184, nov. 2005.
- STERLING, M.; JULL, G.; WRIGHT, A. The effect of musculoskeletal pain on motor activity and control. *The Journal of Pain*, v. 2, n. 3, p. 135–145, jun. 2001.
- STOHLER, C. S. Craniofacial pain and motor function: pathogenesis, clinical correlates, and implications. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*, v. 10, n. 4, p. 504–518, 1999.
- STOKES, M.; YOUNG, A. The contribution of reflex inhibition to arthrogenous muscle weakness. *Clinical science*, London, England : 1979, v. 67, n. 1, p. 7–14, jul. 1984.
- STRUTTON, P. H. *et al.* Corticospinal excitability in patients with unilateral sciatica. *Neuroscience Letters*, v. 353, n. 1, p. 33–36, 15 dez. 2003.
- SUAREZ-ROCA, H. *et al.* Reduced GABA neurotransmission underlies hyperalgesia induced by repeated forced swimming stress. *Behavioural Brain Research*, v. 189, n. 1, p. 159–169, 16 maio 2008.
- SUMANEN, M. *et al.* Childhood adversities experienced by working-age migraine patients. *Journal of psychosomatic research*, v. 62, n. 2, p. 139–143, fev. 2007.
- SUTER, E. *et al.* Inhibition of the Quadriceps Muscles in Patients With Anterior Knee Pain. *Journal of Applied Biomechanics*, v. 14, n. 4, p. 360–373, nov. 1998.
- SVENSSON, P. *et al.* Experimental muscle pain does not cause long-lasting increases in resting electromyographic activity. *Muscle & Nerve*, v. 21, n. 11, p. 1382–1389, nov. 1998.
- SVENSSON, P. *et al.* Modulation of stretch-evoked reflexes in single motor units in human masseter muscle by experimental pain. *Experimental Brain Research*, v. 132, n. 1, p. 65–71, maio 2000.
- SVENSSON, P. *et al.* Effects of local and remote muscle pain on human jaw reflexes evoked by fast stretches at different clenching levels. *Experimental Brain Research*, v. 139, n. 4, p. 495–502, ago. 2001.
- SVENSSON, P.; ARENDT-NIELSEN, L. Effects of 5 days of repeated submaximal clenching on masticatory muscle pain and tenderness: an experimental study. *Journal of orofacial pain*, v. 10, n. 4, p. 330–338, 1996.
- SVENSSON, P.; ARENDT-NIELSEN, L.; HOUE, L. Sensory-motor interactions of human experimental unilateral jaw muscle pain: a quantitative analysis. *Pain*, v. 64, n. 2, p. 241–249, fev. 1996.
- SVENSSON, P.; ARENDT-NIELSEN, L.; HOUE, L. Muscle pain modulates mastication: an experimental study in humans. *Journal of orofacial pain*, v. 12, n. 1, p. 7–16, 1998.
- SVENSSON, P.; HOUE, L.; ARENDT-NIELSEN, L. Bilateral experimental muscle pain changes electromyographic activity of human jaw-closing muscles during mastication. *Experimental Brain Research*, v. 116, n. 1, p. 182–185, ago. 1997.

- SWINKELS-MEEWISSE, I. E. J. *et al.* Fear of movement/(re)injury, disability and participation in acute low back pain. *Pain*, v. 105, n. 1-2, p. 371-379, set. 2003.
- SWINKELS-MEEWISSE, I. E. J. *et al.* Fear of movement/(re)injury predicting chronic disabling low back pain: a prospective inception cohort study. *Spine*, v. 31, n. 6, p. 658-664, 15 mar. 2006.
- THEISS, A. L. *et al.* Tumor necrosis factor (TNF) alpha increases collagen accumulation and proliferation in intestinal myofibroblasts via TNF receptor 2. *The Journal of biological chemistry*, v. 280, n. 43, p. 36099-36109, 28 out. 2005.
- THOMAS, J. S.; FRANCE, C. R. Pain-related fear is associated with avoidance of spinal motion during recovery from low back pain. *Spine*, v. 32, n. 16, p. E460-6, 15 jul. 2007.
- THORÉN, P. *et al.* Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 22, n. 4, p. 417-428, ago. 1990.
- THORSTENSSON, A.; ARVIDSON, A. Trunk muscle strength and low back pain. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*, v. 14, n. 2, p. 69-75, 1982.
- TOFT, E.; SINKJÆR, T.; ESPERSEN, G. T. Quantitation of the stretch reflex. Technical procedures and clinical applications. *Acta neurologica Scandinavica*, v. 79, n. 5, p. 384-390, maio 1989.
- TRAN, S. T. *et al.* Distinct Influences of Anxiety and Pain Catastrophizing on Functional Outcomes in Children and Adolescents With Chronic Pain. *Journal of pediatric psychology*, v. 40, n. 8, p. 744-755, set. 2015.
- TRAVELL, J.; RINZLER, S.; HERMAN, M. Pain and disability of the shoulder and arm: treatment by intramuscular infiltration with procaine hydrochloride. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 120, n. 6, p. 417-422, 10 out. 1942.
- TRELEAVEN, J.; JULL, G.; LOWCHOY, N. The relationship of cervical joint position error to balance and eye movement disturbances in persistent whiplash. *Manual Therapy*, v. 11, n. 2, p. 99-106, maio 2006.
- TRIPP, D. A. *et al.* Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *The Journal of Pain*, v. 7, n. 10, p. 697-708, out. 2006.
- TSAO, H.; HODGES, P. W. Persistence of improvements in postural strategies following motor control training in people with recurrent low back pain. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, v. 18, n. 4, p. 559-567, ago. 2008.
- TSOU, K. *et al.* Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, v. 83, n. 2, p. 393-411, mar. 1998.
- TUCKER, K. J. *et al.* Motor Unit Recruitment Strategies Are Altered during Deep-Tissue Pain. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 35, p. 10820-10826, 2 set. 2009.
- TUCKER, K. J. *et al.* Similar alteration of motor unit recruitment strategies during the anticipation and experience of pain. *Pain*, v. 153, n. 3, p. 636-643, mar. 2012.
- TUCKER, K. J.; HODGES, P. W. Motoneurone recruitment is altered with pain induced in non-muscular tissue. *Pain*, v. 141, n. 1-2, p. 151-155, 1 jan. 2009.
- TUCKER, K. J.; HODGES, P. W. Changes in motor unit recruitment strategy during pain alters force direction. *European journal of pain*, London, England, v. 14, n. 9, p. 932-938, out. 2010.
- TZAGARAKIS, G. N. *et al.* Influence of acute anterior cruciate ligament deficiency in gait

- variability. *The Journal of international medical research*, v. 38, n. 2, p. 511–525, mar. 2010.
- UMEDA, M. *et al.* Examination of the dose-response relationship between pain perception and blood pressure elevations induced by isometric exercise in men and women. *Biological psychology*, v. 85, n. 1, p. 90–96, set. 2010.
- VALERIANI, M. *et al.* Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 110, n. 8, p. 1475–1480, ago. 1999.
- VAN DEN BUSSCHE, E. *et al.* Why women prefer epidural analgesia during childbirth: the role of beliefs about epidural analgesia and pain catastrophizing. *European Journal of Pain*, v. 11, n. 3, p. 275–282, abr. 2007.
- VAN DER HOEVEN, J. H.; LANGE, F. Supernormal muscle fiber conduction velocity during intermittent isometric exercise in human muscle. *Journal of Applied Physiology*, v. 77, n. 2, p. 802–806, ago. 1994.
- VAN DIEËN, J. H.; SELEN, L. P. J.; CHOLEWICKI, J. Trunk muscle activation in low-back pain patients, an analysis of the literature. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, v. 13, n. 4, p. 333–351, ago. 2003.
- VAN MIDDELKOOP, M. *et al.* Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, v. 24, n. 2, p. 193–204, abr. 2010.
- VAN MIDDENDORP, H. *et al.* Effects of anger and anger regulation styles on pain in daily life of women with fibromyalgia: a diary study. *European journal of pain*, London, England, v. 14, n. 2, p. 176–182, fev. 2010.
- VIERCK, C. J. *et al.* The effect of maximal exercise on temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*, v. 2, n. 6, p. 334–344, dez. 2001.
- VLAEYEN, J. W. S.; LINTON, S. J. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, v. 85, n. 3, p. 317–332, abr. 2000.
- 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. 157–168, fev. 1993.
- WALKER, L. S. *et al.* Functional abdominal pain patient subtypes in childhood predict functional gastrointestinal disorders with chronic pain and psychiatric comorbidities in adolescence and adulthood. *Pain*, v. 153, n. 9, p. 1798–1806, set. 2012.
- WALL, P. D.; WOOLF, C. J. Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *The Journal of Physiology*, v. 356, n. 1, p. 443–458, nov. 1984.
- WALLACE, D. P. *et al.* The role of parent psychological flexibility in relation to adolescent chronic pain: further instrument development. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, v. 16, n. 3, p. 235–246, mar. 2015.
- WALSH, T. M.; SYMONS, D. K.; MCGRATH, P. J. Relations between young children's responses to the depiction of separation and pain experiences. *Attachment & human development*, v. 6, n. 1, p. 53–71, mar. 2004.
- WANG, K.; ARENDT-NIELSEN, L.; SVENSSON, P. Excitatory actions of experimental muscle pain on early and late components of human jaw stretch reflexes. *Archives of Oral Biology*, v. 46, n. 5, p. 433–442, maio 2001.
- WARNER, J. J.; LEPHART, S.; FU, F. H. Role of proprioception in pathoetiology

- of shoulder instability. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, v. 330, n. 330, p. 35–39, set. 1996.
- WEERAKKODY, N. S. *et al.* Force matching at the elbow joint is disturbed by muscle soreness. *Somatosensory & Motor Research*, v. 20, n. 1, p. 27–32, jan. 2003.
- WEERAKKODY, N. S. *et al.* Local subcutaneous and muscle pain impairs detection of passive movements at the human thumb. *The Journal of Physiology*, v. 586, n. 13, p. 3183–3193, 1 jul. 2008.
- WEI-PING, Z. *et al.* Histochemistry and Morphology of the Multifidus Muscle in Lumbar Disc Herniation: Comparative Study Between Diseased and Normal Sides. *Spine*, v. 25, n. 17, p. 2191–2199, 1 set. 2000.
- WHITE, D. M.; LEVINE, J. D. Different mechanical transduction mechanisms for the immediate and delayed responses of rat C-fiber nociceptors. *Journal of Neurophysiology*, v. 66, n. 2, p. 363–368, ago. 1991.
- WOOLF, C. J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, v. 306, n. 5944, p. 686–688, dez. 1983.
- WOOLF, C. J. Long term alterations in the excitability of the flexion reflex produced by peripheral tissue injury in the chronic decerebrate rat. *Pain*, v. 18, n. 4, p. 325–343, abr. 1984.
- WOOLF, C. J.; KING, A. E. Physiology and morphology of multireceptive neurons with C-afferent fiber inputs in the deep dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, v. 58, n. 3, p. 460–479, set. 1987.
- WOOLF, C. J.; KING, A. E. Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, v. 62, n. 4, p. 907–916, out. 1989.
- WOOLF, C. J.; MCMAHON, S. B. Injury-induced plasticity of the flexor reflex in chronic decerebrate rats. *Neuroscience*, v. 16, n. 2, p. 395–404, out. 1985.
- WOOLF, C. J.; SALTER, M. W. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science*, New York, N.Y., v. 288, n. 5472, p. 1765–1768, 9 jun. 2000.
- WOOLF, C. J.; SHORTLAND, P.; SIVILOTTI, L. G. Sensitization of high mechanothreshold superficial dorsal horn and flexor motor neurones following chemosensitive primary afferent activation. *Pain*, v. 58, n. 2, p. 141–155, ago. 1994.
- WOOLF, C. J.; WALTERS, E. T. Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitization in mammals and Aplysia. *Trends in neurosciences*, v. 14, n. 2, p. 74–78, fev. 1991.
- YOUNGER, J. *et al.* Viewing pictures of a romantic partner reduces experimental pain: involvement of neural reward systems. *PLoS ONE*, v. 5, n. 10, p. e13309, 13 out. 2010.
- YU, X. M. *et al.* Effects of inflammatory irritant application to the rat temporomandibular joint on jaw and neck muscle activity. *Pain*, v. 60, n. 2, p. 143–149, fev. 1995.
- ZAZULAK, B. T. *et al.* Gender comparison of hip muscle activity during single-leg landing. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, v. 35, n. 5, p. 292–299, maio 2005.
- ZEDKA, M. *et al.* Voluntary and reflex control of human back muscles during induced pain. *The Journal of Physiology*, v. 520 Pt 2, p. 591–604, 15 out. 1999.

ÍNDICE REMISSIVO

#

β-endorfina 36

A

adaptação 90, 100, 101, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 139, 145, 182, 188, 229

adenosina 60

adolescente 17, 74, 83, 95, 103, 217, 227, 239, 241, 248, 275, 285, 5, 8, 9, 10

albumina 200, 232

amamentação 83, 101, 105, 231, 244, 245, 246, 248, 258, 261, 265, 271, 282

AMDA 98

NMDA 98, 107, 137, 139, 214

analgesia 18, 22, 41, 42, 56, 59, 63, 64, 68, 70, 75, 76, 77, 93, 101, 102, 105, 106, 118, 150, 151, 159, 162, 163, 168, 182, 183, 186, 187, 189, 195, 196, 199, 201, 202, 204, 206, 207, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 233, 234, 235, 236, 237, 248, 251, 254, 257, 260, 265, 266, 268, 269, 271, 14

anestesia 30, 56, 60, 63, 64, 65, 68, 76, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 212, 213, 234, 14

analgésico 19, 21, 23, 32, 86, 101, 102, 103, 118, 119, 176, 193, 194, 211, 222, 233, 234, 235, 236, 245, 246, 247, 248, 255, 258, 260, 271, 272

analgésicos 19, 21, 102, 103, 119, 176, 193, 194, 211, 222, 233, 234, 236, 245, 246, 248, 258, 271

ansiedade 18, 19, 21, 84, 85, 87, 88, 103, 110, 119, 121, 122, 123, 125, 229, 279

anti-inflamatório 147, 222, 233, 271
 avaliação 17, 18, 19, 20, 21,
 22, 23, 24, 35, 48, 61,
 67, 68, 70, 75, 76, 111,
 112, 116, 120, 173, 174, 175,
 176, 177, 178, 179, 180, 181,
 182, 184, 185, 186, 187, 191,
 192, 193, 194, 195, 196, 197,
 199, 203, 209, 210, 221, 228,
 229, 243, 248, 250, 253, 261,
 262, 263, 264, 266, 268, 269,
 270, 271, 273, 280, 281, 285,
 286, 287, 288, 171, 14

B

bainha de mielina 51

C

catastrofização 76, 104, 122, 124,
 125

coactions 27

córtex somatossensorial 57, 71, 74,
 109, 217

cortisol 36, 61, 85, 86, 87,
 88, 90, 91, 92, 245, 259,
 271, 280, 286, 288

ocitocina 90

cortisona 90

D

dor crônica 89, 110, 111, 112, 114,
 116, 118, 119, 120, 122, 123,
 124, 125, 128, 132, 136, 138,
 146, 147, 220, 234, 236, 270,
 285, 286, 287, 288, 15

dor visceral 98, 138, 217, 218, 219,
 221, 222, 14

E

eixo HHA, eixo HPA 39, 84, 85,
 86, 87, 88, 89, 90, 91,
 105, 218, 219, 294

eixo hipotálamo-hipófise-adrenal 36,
 192, 218, 280, 291

eletroencefalograma 59, 60, 102,
 105, 276, 280

emoção 98, 133, 139, 140, 145,
 175

emoções 18, 21, 22, 35,
 73, 86, 88, 96, 110, 121,
 123, 125, 173,

empatia 23, 123, 124

epigenética 32, 35, 84, 89, 91,
 7

equilíbrio 27, 28, 31, 32, 36,
 37, 39, 40, 41, 73, 132,
 240, 255

escala NFCS 178, 259

NIPS 177, 178, 180, 185, 194,
 195, 209, 210, 229, 270, 285

PIPP 53, 177, 178, 181, 182,
 185, 187, 189, 194, 195, 209,
 210, 229, 236, 256, 257, 261,
 270

CRIES 177, 195, 209, 210, 229,
 236

COMFORTneo 210, 221

N-PASS 177, 178, 183, 184, 185,
 186, 188, 195, 197, 209, 210,
 229

espasmo 126, 179

espasmos 126, 179

estresse 18, 31, 36, 61, 63,
 83, 84, 86, 87, 88, 89,
 90, 91, 96, 98, 102, 103,
 105, 121, 123, 124, 137, 147,
 176, 184, 193, 194, 218, 219,
 229, 234, 243, 245, 256, 280,
 286, 14, 5, 7, 12

exteroceptiva 47

F

farmacocinética 200, 201, 202, 204,
 209, 211, 213, 233, 235, 271

fármacos 19, 199, 200, 201, 202, 209, 211, 212, 222, 236, 271

fatores 18, 21, 30, 60, 74, 89, 95, 97, 98, 102, 103, 104, 110, 111, 114, 120, 121, 122, 124, 125, 131, 137, 147, 201, 203, 218, 242, 245, 248, 262, 264, 267, 270, 277, 280, 287

fenômeno 17, 18, 20, 24, 30, 68, 95, 97, 103, 117, 137, 138, 176, 177, 187, 192, 269

fenótipo 88, 89, 99, 102

fibras aferentes A δ 47, 109

fibras aferentes C 47, 109

H

habituação 52, 95, 96, 99, 101, 102, 104, 105, 108, 242, 269, 287, 14

hipersensitividade 60, 287

hipoalgesia 117, 118, 119, 120, 138

I

iatrogenia 96

idoso 17, 74, 222

imunoglobulina A 32, 36, 89

 IgA 17, 18, 21, 24, 29, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 43, 47, 50, 56, 62, 63, 64, 68, 71, 73, 86, 89, 97, 98, 99, 101, 102, 104, 105, 106, 110, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 120, 121, 124, 125, 127, 130, 139, 140, 142, 143, 147, 162, 167, 193, 200, 206, 220, 221, 222, 230, 232, 233, 246, 259, 262, 279,

imunoglobulina secretora A 40

 IgAs 35, 40, 110,

indicador fisiológico 180

inibição neural 34

instrumentos unidimensionais 23

bidimensionais 130, 132

 multidimensionais 19, 23, 48, 68, 176, 291

interleucina 118

interoceptiva 47

M

manejo 17, 18, 20, 24, 31, 51, 52, 64, 75, 102, 105, 106, 174, 199, 221, 222, 227, 229, 231, 242, 243, 244, 245, 248, 253, 254, 255, 256, 257, 262, 265, 266, 271, 287, 291, 225, 15

maturação 30, 31, 32, 34, 36, 48, 52, 56, 57, 58, 60, 62, 63, 65, 73, 90, 97, 200, 202, 209, 218, 275, 276, 278, 280, 281

medidas de alívio 191

 de conforto 175, 191, 230, 247, 254

mesencéfalo 97, 117

método canguru 83, 241, 244, 249, 250, 254, 263, 271, 281, 282, 10, 11, 12

modelo biopsicossocial 18, 120, 125

modulação 49, 51, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 69, 95, 115, 117, 119, 147, 255, 271, 14

morbidade 17, 119, 175, 192, 204, 221, 222, 233, 268, 269, 278

N

neuroarqueologia 27, 28, 29, 33, 34, 39, 41, 13

neurodesenvolvimento 24, 28, 31, 38, 48, 50, 76, 83, 84, 91, 277, 279, 280, 286, 14, 5, 9

NIRS 70, 71

nociceptivo 21, 31, 35, 47, 48,
50, 51, 52, 55, 56, 57,
58, 59, 62, 63, 65, 69,
70, 72, 75, 96, 98, 100,
102, 103, 104, 105, 109, 110,
113, 114, 115, 116, 117, 119,
120, 126, 127, 128, 130, 131,
132, 133, 134, 136, 137, 139,
145, 174, 176, 177, 203, 217,
218, 220, 228, 244, 267, 291, 13

nociceptivos 21, 31, 47, 48,
50, 55, 58, 59, 62, 69,
70, 72, 75, 96, 98, 102,
104, 105, 110, 114, 116, 120,
126, 127, 130, 131, 132, 133,
134, 136, 137, 139, 217, 228,
244, 13

nociceptor 30, 38, 57, 64, 69,
98, 99, 103, 107, 108, 109,
126, 137, 151, 160, 169, 217,
259, 267

nociceptores 30, 38, 57, 64,
69, 98, 99, 103, 109, 126,
137, 217, 259, 267

noradrenalina 61, 118

P

plasticidade 34, 62, 75, 91, 100,
104, 134, 138, 139, 219, 279

potencial de ação 49, 57, 69, 96
prevenção 55, 91, 146, 192, 195,
213, 239, 242, 244, 245, 246,
247, 248, 253, 254, 255, 256,
265, 291, 10

procedimento doloroso 52, 98, 176,
192, 194, 245, 258, 260

invasivo 56, 62, 71, 74, 75,
87, 96, 174, 180, 227, 241,
244, 257, 258, 259, 261, 271,
272, 280

proprioceptiva 47, 116, 127

psicofísica 20

Q

queimadura 20, 287

R

Reflexo de Hoffman 114

regeneração 118, 144, 147, 279

ressonância magnética 39, 73, 76,
103, 145, 193

ressonância magnética funcional 73,
193

S

sensitização 52, 95, 96, 97, 98,
99, 100, 101, 102, 103, 104,
105, 106, 121, 122, 127, 131,
134, 136, 137, 138, 139, 145,
269, 14

sistema límbico 58, 61, 64, 69,
96, 97

sistema nervoso central 20, 31, 47,
56, 57, 91, 99, 109, 118,
120, 136, 138, 143, 173, 192,
195, 201, 222, 227, 256, 275

SNC 47, 51, 56, 57, 58,
60, 99, 192, 200, 201, 203,
227, 275, 276, 278, 280, 281

sistema nervoso periférico 47, 48,
57, 69

SNP 47, 51, 57

sucção não-nutritiva 244, 246, 247

T

terminações nervosas livres 49, 50,
51

transdução 49, 69

tratos 49, 51, 58, 88, 91,
99, 109, 217, 218

trauma 18, 86, 87, 92, 94,
155, 161, 220

tronco cerebral 49, 50, 57, 70,
117, 128, 218, 276

TSST-C 87, 88

U

UTIN 30, 31, 83, 84, 87,
88, 91, 96, 98, 101, 110,
160, 169, 191, 192, 193, 194,
227, 228, 231, 234, 235, 236,
239, 240, 241, 242, 243, 244,
245, 246, 251, 264, 268, 269,
277, 278, 279, 280, 281

V

via espino-reticular 97
via opioide 99
vias 30, 36, 38, 48, 49, 50,
51, 56, 57, 58, 59, 62,
64, 70, 72, 96, 97, 100,
102, 105, 110, 113, 114, 115,
119, 135, 136, 144, 147, 199,
209, 217, 218, 232, 267, 276, 278

A Editora UnB é filiada à



Este livro foi composto em Jost e Ten Oldstyle.

Este livro apresenta o estado da arte sobre a dor no feto e no recém-nascido prematuro e o de termo. Ele tem a meta de cooperar com a difícil tarefa de compreender o fenômeno do processamento da informação dolorosa em seres humanos numa faixa etária tão especial do desenvolvimento neurológico e busca ajudar os pequenos pacientes, seus pais e as equipes de saúde que os acompanham a passar pela experiência dolorosa com o menor impacto negativo possível. Logo, esta é uma publicação abrangente que inclui os primórdios neuroarqueológicos e filogenéticos da formação do sentido e da percepção da dor e sua importância na configuração da mente humana, sobre o quão precoce o registro nociceptivo começa a interferir na arquitetura cerebral, e qual é a resposta da ciência e da prática clínica no Brasil e no mundo sobre a dor na criança muito pequena e as perspectivas futuras de pesquisa e tratamento. A publicação cobre quatro seções sobre os mecanismos da dor, o impacto da experiência dolorosa em curto e longo prazo, a avaliação e o manejo clínico da dor. Foram reunidos pesquisadores e clínicos do Brasil e de outros países com sólida contribuição para esta área. Os autores colaboradores são médicos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas, engenheiros biomédicos, que se destacam por excelência em suas áreas de pesquisa e prática clínica, além da contribuição também importante de jovens cientistas apaixonados pela área de pesquisa em dor nos neonatos. Este livro conta com representações de diferentes países dentre eles Austrália, Brasil, Canadá e Inglaterra. O Brasil está representado em diferentes estados e regiões incluindo Centro-Oeste, Nordeste, Sul e Sudeste. Espera-se com isso preencher uma importante lacuna no Brasil com este guia para os profissionais e interessados em geral no estudo da dor no recém-nascido. Boa leitura,

José Alfredo Lacerda de Jesus e Rosana Maria Tristão
Organizadores