UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA ATIVIDADE FÍSICA

RAUL CANESTRI GALVINO REIS

Dor muscular e desempenho físico em exercício aeróbio: uma prova de conceito da dor muscular experimentalmente induzida e um estudo do efeito do placebo percebido como paracetamol

São Paulo

2021

RAUL CANESTRI GALVINO REIS

Dor muscular e desempenho físico em exercício aeróbio: uma prova de conceito da dor muscular experimentalmente induzida e um estudo do efeito do placebo percebido como paracetamol

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Atividade Física.

Versão corrigida contendo as alterações solicitadas pela comissão julgadora em 17 de dezembro de 2020. A versão original encontra-se em acervo reservado na Biblioteca da EACH/USP e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD), de acordo com a Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011.

Área de Concentração:

Atividade Física, Saúde e Lazer

Orientador:

Prof. Dr. Flávio de Oliveira Pires

São Paulo

2021

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

CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Universidade de São Paulo. Escola de Artes, Ciências e Humanidades. Biblioteca)
CRB 8 - 4936

Reis, Raul Canestri Galvino

Dor muscular e desempenho físico em exercício aeróbio: uma prova de conceito da dor muscular experimentalmente induzida e um estudo do efeito do placebo percebido como paracetamol / Raul Canestri Galvino Reis ; orientador, Flávio de Oliveira Pires. – 2021.
79 f : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Atividade Física, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, em 2020

Versão corrigida

1. Dor. 2. Músculos. 3. Atividade física. 4. Placebos - Efeitos.
I. Pires, Flávio de Oliveira, orient. II. Título

CDD 22.ed. – 612.74

Nome: REIS, Raul Canestri Galvino

Título: Dor muscular e desempenho físico em exercício aeróbio: uma prova de conceito da dor muscular experimentalmente induzida e um estudo do efeito do placebo percebido como paracetamol

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Atividade Física.

Área de Concentração:

Atividade Física, Saúde e Lazer

Aprovado em: 17/12/2020

Banca Examinadora

Prof. Dr. Bryan Saunders

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Adriano E. Lima da Silva

Universidade Tecnológica Federal do Paraná – Departamento de Educação Física

Prof. Dr. Ulysses Fernandes Ervilha

Universidade de São Paulo. Escola de Artes, Ciências e Humanidades

Dedico esta dissertação aos meus pais, Suzy e Manoel, pelo apoio incondicional. Dedico também a um eterno sonhador e incentivador, professor Dr. Fernando Roberto de Oliveira.

Agradecimentos

Inicialmente, gostaria de agradecer aos meus pais (Suzy e Manoel), sem o apoio incondicional de vocês este processo não seria tão incrível como foi. Nunca mediram esforços para que eu pudesse estudar, apesar de todas dificuldades. Agradeço aos meus irmãos e familiares, pelo carinho e preocupação de sempre. Também gostaria de agradecer à Pâmela e sua família, pelo suporte e companheirismo durante esse desafio.

Agradeço ao professor Dr. Flávio de Oliveira Pires (*Boss*) pela orientação, ensinamentos e exemplos que levarei por toda a vida. Obrigado pelo companheirismo, amizade, e por tornar este período do mestrado prazeroso com muito aprendizado e amadurecimento. Agradeço também, por todas as incríveis oportunidades, especialmente, a visita técnica internacional realizada na *University of Kent*, na qual tive oportunidade de conhecer uma outra cultura e o laboratório do professor Dr. Alexis Mauger, no qual agradeço pela supervisão e ensinamentos. Não poderia deixar de agradecer ao Arthur Bossi, pela recepção, conversas no laboratório, sinuca e churrasco em pleno inverno inglês, que em pouco tempo, se tornou um amigo.

Agradeço aos meus amigos do grupo de pesquisa (GEPsE), que são a minha segunda família. Em especial ao Paulo (Lobinho), Cayque (Batman), Ítalo (Duracell) na *GEPsE-House*. Ao Márcio (Titiozão), Noel (Vô), Kiu, Vitão, Felipe (Fofis), Wesley, Júlio, Douglas, Guga, Raul, Rodrigo, Fabiano, e todos companheiros(as) de laboratório. Também agradeço aos momentos de descontração vividos fora de laboratório, como no Pannelas, *Food Trucks*, Pescoço, Pint of GEPsE, Churrasco da “TV vieia” e também no digníssimo Chapadão, Rei do pastel, Feijoadas do Vô e etc. Momentos estes temperados com muito bom humor, lágrimas, sangue e intensificados com um pequeno toque de bocaina.

Agradecimento especial aos meus amigos de infância, Carlos Bruno, Juninho e Kevin que mesmo de longe estão sempre presentes nessa minha trajetória. Vocês são únicos.

Este trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP – pelo financiamento regular (#2016/16496-3).

Finalizo meus agradecimentos com sentimento de alegria e honrado em ter feito parte deste processo. O aprendizado e amadurecimento são imensuráveis e levarei por onde quer que eu vá.

“Você é do tamanho dos seus sonhos”

(Autor desconhecido)

RESUMO

REIS, Raul Canestri Galvino. **Dor muscular e desempenho físico em exercício aeróbio:** uma prova de conceito da dor muscular experimentalmente induzida e um estudo do efeito do placebo percebido como paracetamol. 2021. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. Versão corrigida.

A dor é um fenômeno complexo e multifatorial que pode influenciar no desempenho físico durante o exercício. O uso de procedimentos não farmacológicos que atenuem as sensações de dor durante o exercício pode ser atraente. O objetivo do presente estudo foi verificar a influência da dor muscular experimentalmente induzida em teste de tempo até a exaustão (TTE) e verificar se o placebo (PLA) percebido como paracetamol (PCT) seria capaz de reduzir a sensação de dor muscular e melhorar o desempenho físico. **Métodos:** Após um estudo preliminar sobre o *time course* da sensação de dor e a confiabilidade da medida do TTE, dezessete homens fisicamente ativos ($22,5 \pm 3,7$ anos, $73,3 \pm 7,8$ kg, $44,1 \pm 4,8$ ml/kg/min⁻¹) foram submetidos a 6 visitas ao laboratório, nas seguintes condições: 1) familiarização com procedimentos e instrumentos, teste incremental máximo e familiarização com TTE a 80% da W_{PICO} ; 2) TTE de controle (*baseline*); 3) TTE + solução salina hipertônica (HIP); 4) TTE + solução salina isotônica (ISO); 5) TTE + HIP + PLA; 6) TTE + HIP + PCT. A ordem das visitas 3 e 4, correspondentes ao estudo 1, e as visitas 5 e 6, correspondentes ao estudo 2, foi balanceada dentro de cada estudo, enquanto os estudos 1 e 2 foram realizados sequencialmente. A dor muscular foi induzida antes do TTE com a aplicação de 2 ml de HIP (6% NaCl) ou ISO (0,9% NaCl) sobre o músculo vasto lateral (VL) de ambas as pernas. As respostas de desempenho, cardiopulmonares, de eletromiografia (EMG) do músculo VL e bíceps femoral (BF), eletroencefalografia (EEG) e perceptivas foram coletadas durante o TTE ou repouso (EEG). **Resultados:** No estudo 1 a dor muscular diminuiu o TTE ($P = 0,02$), promovendo uma menor resposta cardiopulmonar, EMG e afeto, mas maior percepção subjetiva de esforço (PSE) e sensação de dor (todas variáveis $P < 0,05$) ao longo do TTE. A dor muscular induzida alterou o EEG na região do córtex pré-frontal e frontal em repouso e córtex pré-frontal e parietal durante o exercício. No estudo 2, o PCT melhorou o desempenho físico, elevando o TTE ($P = 0,009$). Essa melhora veio acompanhada de maiores respostas cardiopulmonares (todas variáveis $P < 0,05$), menor EMG e maior PSE ($P = 0,04$), e inalteradas respostas de sensação

de dor ($P = 0,76$) e afeto ($P = 0,85$). Curiosamente, não houve alteração no EEG, tanto em repouso quanto durante o exercício ($P > 0,05$). **Conclusão:** A redução no desempenho em TTE causada pela dor muscular induzida por injeção de HIP foi acompanhada por uma redução da ativação muscular, alteração na ativação de áreas corticais responsáveis pelo processamento da dor, e intensificação das respostas perceptivas. Contudo, a expectativa em ingerir uma substância analgésica (PCT) melhorou a tolerância em TTE sem alterar as respostas corticais, mas aumentando a tolerância às sensações de desconforto em exercício realizado sob dor muscular.

Palavras-chave: Desempenho aeróbio. Atividade cerebral. Dor muscular induzida. Efeito placebo. Solução salina hipertônica.

ABSTRACT

REIS, Raul Canestri Galvino. **Muscle pain and performance in aerobic exercise**: a proof of concept of experimentally induced-muscle-pain and a study of the effect of placebo perceived-as-paracetamol. 2021. 79p. Dissertation (Master of Science) - School of Arts, Sciences and Humanities, University of São Paulo, São Paulo, 2020. Correted version.

Pain is a complex and multifactorial phenomenon that can influence physical performance during exercise. The use of non-pharmacological procedures that attenuate pain sensations during exercise can be useful. The aim of this study was to verify the influence of experimentally induced muscle pain on time-to-exhaustion exercise (TTE) and to verify whether placebo (PLA) perceived as paracetamol (PCT) would reduce pain sensation and improve the endurance exercise performance. **Methods:** After a preliminary study investigating the pain sensation time course and the TTE reliability, seventeen physically active men (22.5 ± 3.7 years, 73.3 ± 7.8 kg, 44.1 ± 4.8 ml/kg/min⁻¹) performed 6 visits as the following: 1) familiarization with procedures and instruments, maximum incremental test and familiarization with TTE at 80% of W_{PEAK} ; 2) control TTE (baseline); 3) TTE + hypertonic saline solution (HYP); 4) TTE + isotonic saline solution (ISO); 5) TTE + HYP + PLA; 6) TTE + HYP + PCT. The order of visits 3 and 4 (study 1) and 5 and 6 (study 2), were balanced within each study, study 1 was sequentially performed before study 2. Muscle pain was induced before the TTE through injecting 2 ml of HYP (6% NaCl) or ISO (0.9% NaCl) over the vastus lateralis muscle belly of both legs. Performance, cardiopulmonary, electromyography (EMG) of vastus lateralis and biceps femoris, electroencephalography (EEG) and perceptual responses were collected throughout the TTE or at rest (EEG). **Results:** In study 1, experimentally induced muscle pain impaired the TTE ($P = 0.02$), lowering cardiopulmonary, EMG and affect responses, but increasing the rating of perceived exertion (RPE) and sensation of pain ($P < 0.05$ in all comparisons). The induced muscle pain altered the prefrontal and frontal cortex EEG at rest and prefrontal and parietal cortex EEG during exercise. In study 2, the PCT improved the TTE ($P = 0.009$), increasing the cardiopulmonary responses ($P < 0.05$ in all comparisons), lowering the EMG and increasing the RPE ($P = 0.04$), although the unchanged pain sensation ($P = 0.76$) and affect ($P = 0.85$) responses. Furthermore, there was no change in EEG at rest and during exercise ($P > 0.05$). **Conclusion:** The induced muscle pain-reduced endurance exercise performance was accompanied by a reduced output motor, altered activation in cortical areas related to pain processing, and intensified perceptual responses. However, the expectation of

ingesting an analgesic substance (PCT) improved the exercise tolerance and changed the motor output and RPE, but not cortical responses.

Keywords: Endurance performance. Brain activity. Induced muscle pain. Placebo effect. Hypertonic saline solution.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
BF	Bíceps femoral
CO ₂	Dióxido de carbono
CV	Coeficiente de variação
DP	Desvio padrão
EEG	Eletroencefalografia
EMG	Eletromiografia
EPM	Erro padrão da média
ES	<i>Effect size</i> (tamanho de efeito)
FC	Frequência cardíaca
HIP	Solução salina hipertônica
IASP	Associação internacional de estudos da dor
IPAC	Questionário internacional de atividade física
ISO	Solução salina isotônica
MD	Mínima diferença
NaCl	Cloreto de sódio
O ₂	Oxigênio
PCT	Placebo percebido como paracetamol
PLA	Placebo percebido como placebo
PSE	Percepção subjetiva de esforço
RMS	<i>Root mean square</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TIM	Teste incremental máximo
tPSD	Densidade espectral da potência total
TTE	Teste de tempo até a exaustão
VE	Ventilação
VL	Vasto lateral
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO _{2PICO}	Consumo pico de oxigênio
W	Potência mecânica
W _{PICO}	Potência mecânica de pico

$\%CO_{CON}$ Porcentagem de co-contracção

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
<i>1.1 Estudo 1: Prova de conceito da dor muscular induzida e seus efeitos no exercício.....</i>	<i>18</i>
<i>1.2 Estudo 2: Estudo do efeito do placebo percebido como paracetamol</i>	<i>20</i>
2 OBJETIVO	23
3 HIPÓTESE.....	24
4 MÉTODOS.....	25
<i>4.1 Estudo preliminar da dor induzida e da confiabilidade da medida do teste físico</i>	<i>27</i>
<i>4.2 Desenho experimental do estudo 1 e 2</i>	<i>29</i>
<i>4.3 Dor muscular experimentalmente induzida</i>	<i>32</i>
<i>4.4 Ingestão de placebo percebido como paracetamol</i>	<i>32</i>
<i>4.5 Procedimentos experimentais, instrumentos e medidas</i>	<i>33</i>
<i>4.5.1 Antropometria</i>	<i>33</i>
<i>4.5.2 Teste incremental máximo</i>	<i>33</i>
<i>4.5.3 Teste de tempo até a exaustão (TTE).....</i>	<i>34</i>
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
6 RESULTADOS.....	39
<i>6.1 Estudo preliminar.....</i>	<i>39</i>
<i>6.2 Estudo 1: prova de conceito da dor muscular induzida e seus efeitos nas respostas de desempenho, neurofisiológicas e perceptivas durante o exercício</i>	<i>40</i>
<i>6.3 Estudo 2 – Placebo percebido como paracetamol e seus efeitos nas respostas de desempenho, neurofisiológicas e perceptivas durante o exercício sob dor muscular</i>	<i>47</i>
7 DISCUSSÃO	53
<i>7.1 Estudo 1: uma prova de conceito do modelo de indução de dor muscular</i>	<i>53</i>
<i>7.2 Estudo 2: o efeito da expectativa em ingerir substância analgésica</i>	<i>57</i>

<i>7.3 Aspectos metodológicos.....</i>	<i>59</i>
8 CONCLUSÃO.....	60
REFERÊNCIAS	61
ANEXOS	66
<i>Anexo A – Escala de sensação de dor.....</i>	<i>66</i>
<i>Anexo B – Escala de percepção subjetiva de esforço</i>	<i>67</i>
<i>Anexo C – Feeling Scale.....</i>	<i>68</i>
APÊNDICE 1	69
<i>Busca sistemática</i>	<i>69</i>
<i>Referências da busca sistemática.....</i>	<i>71</i>
APÊNDICE 2	72
<i>Resultados do estudo preliminar.....</i>	<i>72</i>
<i>Time course da sensação de dor.....</i>	<i>72</i>
<i>Resultados da sessão baseline.....</i>	<i>73</i>
APÊNDICE 3	78
<i>Declaração de submissão.....</i>	<i>78</i>

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a teoria do Controle de Portas (“Gate Control Theory”), dor é um fenômeno pertencente a diferentes domínios tais como o sensorial/discriminativo, emocional/afetivo e avaliativo/cognitivo (MELZACK; CASEY, 1968; MELZACK; KATZ, 2013). Dor é um fenômeno complexo e multifatorial que está associado à experiência pessoal e subjetiva, influenciada por experiências prévias, fatores psicofisiológicos e socioculturais. Além disso, é um processo dinâmico que envolve interações contínuas entre sistemas neuronais ascendentes e descendentes (MELZACK; KATZ, 2013). Desde o ano de 1979, a Associação Internacional de Estudo da Dor (IASP) conceituava a dor como uma experiência sensorial e emocional, desagradável, associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos como tal (MERSKEY, H.; BOGDUK, 1994; MERSKEY, 1979; TREEDE, 2018). Recentemente, em 2020 a IASP formou uma equipe de especialistas para atualizar o seu conceito, e hoje a IASP considera dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a, ou semelhante àquela associada ao dano real ou potencial do tecido (RAJA et al., 2020). Dado o seu enorme impacto social e econômico em todo o mundo, é importante entender o impacto da dor em diferentes contextos (RAHAVARD; CANDIDO; KNEZEVIC, 2017). Dessa forma, o tema “dor” tem sido estudado em diversos cenários como, por exemplo, no tratamento da dor crônica (HYLANDS-WHITE; DUARTE; RAPHAEL, 2017), dor lombar (VADALA et al., 2020) e em lesões/reabilitações (ALKATAN et al., 2016; KING et al., 2015; KUNENE; TAUKOBONG; RAMKLASS, 2020). Um contexto em que a dor pode impactar é no cenário do desempenho físico.

Em estudo antigo envolvendo dor muscular experimentalmente induzida e desempenho físico, Graven-Nielsen, Svensson, e Arendt-Nielsen (1997) observaram que a presença de dor em atividades físicas dinâmicas causava inibição da atividade muscular por uma alteração da capacidade do cérebro em recrutar os músculos para a produção de força, possivelmente devido à inibição do neurônio eferente (GRAVEN-NIELSEN et al., 2002). De fato, o aumento da atividade das fibras aferentes (grupo III e IV) estimuladas por nociceptores musculares poderia reduzir a resposta eferente (mecanismo central), diminuindo o estímulo nervoso para processo de contração muscular e, como consequência, reduzindo o desempenho no exercício físico (GRAVEN-NIELSEN et al., 2002; KENNEDY et al., 2013).

Estudos mais recentes têm demonstrado resultados similares como, por exemplo, o estudo de Rice et al. (2019). Neste, os autores demonstraram redução no torque e no pico de ativação muscular em contrações isométricas e dinâmicas nos músculos do quadríceps quando na

presença de dor experimentalmente induzida por injeção de solução salina hipertônica (HIP). Em outro estudo envolvendo membros inferiores, Salomoni et al. (2016) demonstraram uma redução de 9,8% na contração voluntária máxima. Em membros superiores, Khan et al (2011) verificaram o efeito da dor muscular na ativação voluntária máxima do bíceps e observaram uma redução no torque voluntário máximo. Em contrações submáximas, a injeção intramuscular de HIP reduziu a atividade elétrica do músculo que recebeu a injeção e resultou em uma possível redistribuição da atividade muscular entre agonistas e antagonistas (i.e. co-contratação). Além disso, esses estudos também sugerem uma alteração no comando motor (drive neural) na presença de dor muscular (FALLA et al., 2007; FARINA; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005; KHAN et al., 2011; SALOMONI et al., 2016). Entretanto, apesar de bem descrita em exercícios de força, pouco se conhece como esses efeitos causados pela presença de dor muscular interferem no exercício aeróbio.

Na literatura há diversos estudos que investigaram o efeito da dor experimentalmente induzida por HIP em exercícios de força (FALLA et al., 2007; FARINA; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005; GRAVEN-NIELSEN et al., 2002; KHAN et al., 2011), no entanto, ainda existe uma necessidade de aplicar estas técnicas para exercícios que envolvam grandes agrupamentos musculares (ASTOKORKI; MAUGER, 2017a) como, por exemplo, testes aeróbios de ciclismo ou corrida. Conhecer os efeitos da dor muscular sobre a capacidade de realizar exercícios aeróbios de grande massa muscular é especialmente importante, pois esses modelos de exercícios são tão praticados quanto os de exercícios de força, e constituem grande parte dos programas de treinamento físico de indivíduos de diferentes níveis físicos.

Em sessões de treinamento físico ou competições, é razoavelmente comum que atletas e entusiastas sejam submetidos a uma grande tensão mecânica no sistema musculoesquelético que pode ocasionar dor (TROMPETER; FETT; PLATEN, 2017). Além da dor causada na própria sessão de exercício físico, decorrente do próprio exercício, o dano muscular induzido pelo exercício prévio também pode reduzir a capacidade de produzir força e gerar dor muscular numa nova sessão de exercício (PLATTNER et al., 2012, 2014). Em ambos os casos, tais modelos de dor muscular induzida pelo exercício podem não ser os mais adequados para o estudo dos efeitos da dor muscular no exercício físico, pois ou ocorrem concomitante à instalação de fadiga muscular (como no primeiro modelo), ou alteram as propriedades eletrofisiológicas do músculo esquelético. Em ambos os modelos, o entendimento dos efeitos isolados da dor muscular sobre o desempenho no exercício fica prejudicado.

1.1 Estudo 1: Prova de conceito da dor muscular induzida e seus efeitos no exercício

Do ponto de vista da função motora, de um lado estudos têm investigado os efeitos da dor muscular proveniente do próprio exercício físico (ASTOKORKI; MAUGER, 2017a, 2017b), de outro, estudos têm investigado a dor muscular tardia e/ou dano muscular no exercício físico subsequente (PLATTNER et al., 2012, 2014). Apesar de úteis para investigar os efeitos da dor muscular na capacidade de realizar exercício em diferentes contextos, esses modelos de dor muscular podem ser inadequados para investigar os efeitos da interação entre dor muscular e fadiga muscular no desempenho físico durante o exercício. Além disso, a presença de dor antes do início do exercício, ao invés da dor muscular induzida pelo próprio exercício, pode ser clinicamente relevante para cenários de medicina de exercício. Por outro lado, embora o modelo de dano muscular pelo exercício seja adequado para investigar os efeitos da dor muscular induzida por exercício prévio, esse modelo altera as propriedades eletrofisiológicas da fibra muscular e as respostas de comando motor, levando assim a uma capacidade de exercício reduzida, independentemente da dor muscular (PLATTNER et al., 2012, 2014). Portanto, um desafio para os estudos que investigam a relação dor muscular e fadiga muscular é a utilização de um modelo experimental que proporcione uma dor muscular aguda, controlada, livre de alterações nas propriedades da membrana das fibras e de fadiga muscular.

A dor muscular induzida experimentalmente pela injeção de HIP é um modelo bem estabelecido que induz dor muscular aguda sem afetar as propriedades eletrofisiológicas da fibra muscular, já que o estímulo nocivo é promovido pela alteração das concentrações de sódio intramuscular sem alterar as propriedades do tecido (FARINA; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005; GRAVEN-NIELSEN; MENSE, 2001). Assim, em exercícios aeróbico com uma influência desprezível da dinâmica de sódio e potássio nos processos de fadiga muscular (MCKENNA; BANGSBO; RENAUD, 2008; PIRES et al., 2011), como em exercícios aeróbicos de intensidade leve e moderada, este modelo permite estudar os efeitos da dor muscular em um sistema neuromuscular “saúdável”, independentemente da fadiga muscular (GRAVEN-NIELSEN et al., 1997a, 1997b). Alguns estudos anteriores já demonstraram que a dor muscular induzida experimentalmente reduz o desempenho físico em exercícios de força (GRAVEN-NIELSEN et al., 2002; RICE et al., 2019; SALOMONI et al., 2016), possivelmente como resultado de alterações mediadas centralmente na ativação cortical e no comando motor (CHANG et al., 2003; FARINA; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005; GRAVEN-NIELSEN et al., 2002). No entanto, nenhum estudo investigou, até o momento, como a dor muscular experimentalmente induzida afeta o exercício aeróbico.

Em uma busca sistemática utilizando os termos em inglês *exercise AND performance AND endurance AND muscle pain*, nas principais bases de dados da nossa área (Pubmed, Web of Science e Scopus), procuramos identificar o estado da arte neste tópico (material suplementar disponível no apêndice 1). Após a busca, não encontramos nenhum estudo explorando os mecanismos dos efeitos da dor muscular experimentalmente induzida no desempenho físico em exercício aeróbio.

Estudos elaborados para fornecer uma “prova de conceito” dos efeitos da dor muscular experimentalmente induzida no exercício aeróbio (KENDIG, 2016) devem envolver respostas neurofisiológicas e perceptivas ao exercício com presença de dor. Assim, medidas de ativação muscular (EMG) podem ser interessantes, pois há alterações no recrutamento muscular e estratégia de contração muscular quando os participantes estão sentindo dor durante diferentes modelos de exercícios de força (FALLA et al., 2007; TUCKER et al., 2009). Porém, isso ainda não foi investigado em tarefas dinâmicas envolvendo grande agrupamento muscular como no ciclismo. A dor muscular induzida por injeção de HIP também pode levar a mudanças nas respostas cardiopulmonares ao exercício, visto que alterações no consumo de oxigênio (VO_2), ventilação (VE) e frequência cardíaca (FC) são esperadas se o recrutamento muscular sofrer alguma alteração (AMANN et al., 2006, 2011; PIRES et al., 2016).

Em relação às respostas cerebrais sob dor muscular induzida experimentalmente, alguns resultados interessantes foram observados em diferentes modelos de indução de dor. No estudo de Chang et al. (2003), os autores demonstraram que a dor muscular induzida por HIP foi associada a uma mudança na eletroencefalografia (EEG) de frequência mais lenta para mais rápida nas áreas do córtex motor e parietal e banda beta correlacionada com a intensidade da dor em repouso. Durante o exercício físico, alguns estudos demonstraram que as bandas alfa e beta eram sensíveis à dor em um modelo de dor induzida por exercício (PLATTNER et al., 2012, 2014), no entanto, esses estudos não avaliaram medidas de EEG durante o exercício utilizando o modelo de indução com HIP. Sendo assim, a avaliação das alterações corticais causadas pela dor muscular induzida pela injeção de HIP durante o exercício pode prover o entendimento de como a dor altera a ativação ou desativação de áreas corticais responsáveis pelo processamento da dor.

Uma descrição abrangente em um estudo de prova de conceito entre dor muscular em exercício aeróbio, requer a inclusão de respostas perceptivas, tais como aquelas que possam representar o modelo de “Controle de Portas” e seus domínios sensorial/discriminativo, emocional/afetivo e avaliativo/cognitivo. Por exemplo, medidas psicométricas como a

percepção subjetiva de esforço (PSE) e dor, juntamente às medidas de prazer/desprazer (i.e. afeto) e ao próprio desempenho físico, poderiam indicar estes domínios, respectivamente, e revelar o padrão de interação entre eles. Recentemente, um estudo realizado por Staiano et al. (2018) observou que os participantes basearam sua decisão de parar/desengajar do testes de ciclismo em carga constante na sua máxima PSE, porém, com valores submáximos de sensação de dor. No entanto, a dor foi induzida pelo exercício e não pelo modelo da injeção de HIP, desta forma, ainda é necessário investigar como as respostas perceptivas se comportam durante o exercício. Além disso, este estudo não incluiu medidas do domínio afetivo/motivacional tais como afeto e, por isso, não foi possível avaliar a interação entre os domínios propostos pelo modelo tridimensional de “Controle de Portas da Dor” (MELZACK; WALL, 1965). Neste caso, a PSE e a sensação de dor podem informar sobre a dimensão sensorial-discriminativa, enquanto as medidas de afeto podem indicar a dimensão afetiva-motivacional. O tempo até a exaustão nesse tipo de teste de ciclismo de carga constante indicaria o domínio avaliativo/cognitivo. De fato, a associação entre PSE e afeto (RAMALHO OLIVEIRA et al., 2015; VASCONCELOS et al., 2019) poderiam indicar a dinâmica entre estes domínios da dor (MOAYEDI; DAVIS, 2013; VENHORST; MICKLEWRIGHT; NOAKES, 2018). Juntamente com as mudanças neurofisiológicas, essas variáveis perceptivas podem fornecer um quadro abrangente dos efeitos da interação dor muscular-fadiga muscular nos exercícios de aeróbios.

1.2 Estudo 2: Estudo do efeito do placebo percebido como paracetamol

Por outro lado, sabendo do impacto negativo da dor muscular no desempenho de diversas tarefas motoras, manipulações que possam, eventualmente, reverter ou atenuar a sensação de dor durante o exercício poderiam ser relevantes, uma vez que poderiam potencializar a capacidade de realização de trabalho físico em situações com a presença de dor muscular. Uma manipulação com potencial efeito sobre a sensação de dor é o efeito placebo. O placebo é considerado como um procedimento e/ou substância inerte, sem efeito farmacológico, que promove alteração em um sintoma/sensação (BEEDIE et al., 2006; BENEDETTI, 2014; CLARK et al., 2000; FINNISS et al., 2010). O efeito placebo é uma resposta neurobiológica que resulta em melhor desempenho, que decorre de um tratamento inerte, como drogas falsas, nutrientes ou equipamentos e/ou dicas para melhorar o desempenho, como sugestões verbais, expectativas explícitas ou experiência implícita (Davis, 2019; (BEEDIE et al., 2006; CLARK et al., 2000; HURST et al., 2020). Neste sentido, estudos relataram melhorias no desempenho aeróbio quando os participantes acreditavam ter ingerido substâncias ergogênicas que

auxiliariam no desempenho físico, como por exemplo, a suplementação com cafeína (BEEDIE et al., 2006; FOAD; BEEDIE; COLEMAN, 2008) ou com carboidrato (CLARK et al., 2000). Um ponto importante a ser considerado é que o uso do placebo pode afetar um domínio específico do modelo de “Controle de Portas da Dor”, o domínio afetivo/motivacional. Consequentemente, esta manipulação cria a possibilidade de conhecer como a alteração num domínio específico da dor pode alterar a dinâmica entre as demais dimensões.

Alguns estudos, como o de Beedie et al (2006), investigaram como o placebo percebido de cafeína pode alterar o desempenho físico. Neste estudo, os autores submeteram ciclistas a testes de 10 km contrarrelógio, com suplementação de placebo percebido como placebo, ou placebo percebido como cafeína em duas diferentes doses (4,5 ou 9,0 mg/kg). Uma relação dose-resposta foi observada, pois houve aumento de 1,3% e 3,1% na potência mecânica quando eles acreditavam ter ingerido doses de 4,5 e 9,0 mg/kg de cafeína, respectivamente. O interessante foi que alguns voluntários relataram reduções da dor muscular induzida pelo exercício, além de maior resistência à fadiga. Em estudos mais recentes, foi demonstrado que o placebo percebido como cafeína aumentou o tempo até a exaustão e a potência pico em teste incremental máximo (BRIETZKE et al., 2017; PIRES et al., 2018a), sendo esta melhora no desempenho na condição placebo, possivelmente relacionada a alterações no córtex pré-frontal (PIRES et al., 2018a). Contudo, infelizmente, estes estudos não investigaram o efeito placebo na dor muscular.

Os mecanismos envolvidos na modulação da dor quando da presença de analgesia induzida por placebo são complexos, e envolvem respostas do sistema nervoso central. Estudos utilizando ressonância magnética funcional têm demonstrado que, quando participantes ingerem o placebo e acreditam em seu poder analgésico (expectativa), há uma diminuição da atividade cerebral em regiões responsáveis pelo processamento da dor tais como tálamo, córtex somatossensorial, ínsula e córtex cingulado anterior (COLLOCA, 2019; COLLOCA et al., 2013; DAMIEN et al., 2018; PETROVIC et al., 2002, 2005; WAGER et al., 2004). Além disso, quando ocorre diminuição das atividades cerebrais nas regiões relacionadas a dor, também é observado um aumento das atividades cerebrais nas áreas associadas à regulação emocional (amígdala e córtex pré-frontal), expectativa e sistemas de recompensa (AMANZIO et al., 2013; PETROVIC et al., 2005; PIRES et al., 2018a). No geral, tais respostas envolvem a liberação de opioides endógenos na circulação, diminuindo a nocicepção aferente, ativando receptores opioides, e reduzindo a sensibilidade da percepção da dor (COLLOCA, 2019; COLLOCA et al., 2013; EIPPERT et al., 2009a, 2009b; PETROVIC et al., 2002). Contudo, esses estudos não

envolveram a combinação entre dor e desempenho físico em modelo de exercício dinâmico de grande massa muscular.

Uma substância com poder analgésico e que poderia causar uma melhora no desempenho físico é o acetaminofeno, popularmente conhecido como paracetamol (FOSTER et al., 2016; MAUGER et al., 2014; MAUGER; HOPKER, 2013; MAUGER; JONES; WILLIAMS, 2010). Alguns estudos demonstraram que o uso do paracetamol (substância ativa) promoveu um aumento no tempo de exaustão em teste de carga constante, e redução do tempo em contrarrelógio de ciclismo (MAUGER et al., 2014; MAUGER; JONES; WILLIAMS, 2009). O ponto relevante e interessante nesse cenário é que, até o momento, nenhum estudo foi desenhado, especificamente, para verificar se o placebo percebido como paracetamol é capaz de reduzir a dor muscular, dada sua associação com um medicamento com característica analgésica, possibilitando assim, um melhor desempenho durante testes físicos de grande massa muscular tais como um teste de ciclismo de carga constante até a exaustão. A expectativa em uma substância com potencial de reduzir a dor muscular poderia desencadear um efeito placebo com o potencial de melhorar o desempenho físico. Por outro lado, considerando que a modulação da dor e do efeito placebo compartilham regiões cerebrais semelhantes, isto é, a ativação/desativação de regiões como córtex pré-frontal, frontal, motor e somatossensorial, medidas de EEG poderiam prover uma visão geral sobre a modulação destas respostas (CHANG et al., 2003) em repouso e durante o exercício. Além disso, como mencionado anteriormente no estudo 1, medidas de EMG, respostas cardiopulmonares e perceptivas também seriam interessantes para entender a interação entre placebo e dor muscular durante exercício. O estudo do placebo percebido como paracetamol em indivíduos com dor muscular induzida avança no conhecimento dos efeitos de uma substância “teoricamente” inerte, quando da realização de exercícios na presença de dor, contribuindo também para o entendimento dos efeitos da dor sobre a capacidade de realizar exercício físico de acordo com o modelo tridimensional da dor.

2 OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivos: 1) verificar se a dor muscular experimentalmente induzida por solução salina afetava o desempenho físico em teste de ciclismo de carga constante até a exaustão (estudo 1), e; 2) se o placebo percebido como paracetamol seria capaz de reduzir a sensação de dor muscular e melhorar o desempenho físico nesse modelo de teste realizado sob dor muscular experimentalmente induzida.

3 HIPÓTESE

A hipótese do estudo 1 era que a dor muscular experimentalmente induzida reduziria o desempenho físico de participantes submetidos a um teste de ciclismo de carga constante até a exaustão. Entretanto, no estudo 2 esperávamos que a ingestão de placebo percebido como paracetamol poderia atenuar a dor muscular e melhorar o desempenho físico dos participantes.

4 MÉTODOS

O cálculo do tamanho amostral foi realizado utilizando o software G Power 3.1, assumindo-se um poder de 0,80 e erro do tipo I (α) de 5%. Baseado no tamanho do efeito reportado no estudo de Graven-Nielsen et al. (2002), para efeitos principais da dor muscular induzida por HIP ($\eta^2 = 0,24$; $F = 4,42$) ou da interação entre dor e tempo de exercício ($\eta^2 = 0,199$; $F = 3,48$), estimamos um número de 10 e 12 participantes quando da utilização de ANOVA para medidas repetidas. No entanto, devido às características do estudo, assumimos uma elevada mortalidade amostral de aproximadamente 40%. Assim, estimamos que um número inicial de 17 sujeitos seria necessário, tendo como referência o maior número amostral necessário para as comparações por ANOVA. O estudo de Graven-Nielsen et al. (2002) foi utilizado como referência do tamanho do efeito, pois além de ser um estudo clássico, é um dos estudos que utilizaram modelo de dor muscular induzida por HIP, como no presente estudo.

Participantes do sexo masculino, fisicamente ativos de acordo com a classificação do questionário internacional de atividade física (IPAC), validado com a versão curta (FOGELHOLM et al., 2006), foram convidados a participar do presente estudo. Eles tinham idade entre 18 e 40 anos, eram saudáveis e não apresentavam complicações de saúde que os impedissem de realizar testes de esforço máximo e receber o procedimento de indução de dor muscular. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados os participantes que faziam uso habitual de analgésicos, que tinham sensibilidade/medo de procedimentos com presença de agulhas ou que, ao receberem a injeção de HIP, atingissem uma intensidade menor que 7 na escala de sensação de dor (detalhes sobre a identificação de indivíduos responsivos ao protocolo de dor muscular estão na seção “*time course da sensação de dor*”). A participação do estudo foi voluntária e realizada somente após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Todos os procedimentos citados nesta dissertação foram submetidos ao comitê de ética da Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo e aprovados sob o parecer nº 2.276.507 – EACH-USP.

Ambos os estudos 1 e 2 foram desenhados com delineamento crossover e balanceamento intra-estudo, após designação aleatória dos participantes. Os estudos 1 e 2 foram conduzidos em ordem sequencial, após a realização de um estudo preliminar sobre o comportamento de diferentes volumes de HIP e a confiabilidade da medida de desempenho no teste de carga constante. A figura 1 mostra de forma esquemática o estudo preliminar e a figura 2 mostra o desenho experimental dos estudos 1 e 2.

Figura 1 - Desenho do estudo preliminar de controle dor muscular induzida e da confiabilidade da medida do teste físico.

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Figura 2 – Desenho experimental dos estudos 1 e 2. TIM = teste incremental máximo, TTE = Teste de tempo até a exaustão, HIP = solução salina hipertônica, ISO = solução salina isotônica, PCT = placebo percebido como paracetamol e PLA = placebo percebido como placebo.

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

4.1 Estudo preliminar da dor muscular induzida e da confiabilidade da medida do teste físico

Num estudo preliminar, testamos o efeito de diferentes volumes de injeção de solução salina hipertônica e o *time course* da sensação de dor. Adicionalmente, medimos a confiabilidade da medida de desempenho no teste de tempo até a exaustão (TTE). Este estudo preliminar foi desenhado com dois objetivos: 1) definir o volume injetado nas condições

experimentais do estudo 1 e 2 e conhecer o comportamento da dor induzida por injeção de HIP aplicada bilateralmente no músculo vasto lateral (VL); 2) e calcular o coeficiente de variação e mínima diferença detectável no TTE.

O estudo dos efeitos da injeção de HIP e do “*time course*” da sensação de dor foi realizado em duas etapas. Inicialmente, participantes ($n = 4$) não incluídos na parte experimental se sentaram confortavelmente em uma cadeira, com as pernas flexionadas a 90° . Diferentes volumes (2,0, 2,5 e 3,0 ml) de HIP foram injetados sobre o ventre (porção medial) do músculo VL de ambas as pernas em dias diferentes (intervalo de 3 a 7 dias), em ordem aleatória. Imediatamente após a injeção (isto é, tempo zero), a sensação de dor foi medida através da escala de intensidade de dor em intervalos de 1 minuto até que os participantes classificassem a sensação de dor muscular igual a “0” (zero). Visto que as respostas à dor muscular induzida por HIP em diferentes volumes foram semelhantes (figura 5), decidimos investigar o *time course* da dor muscular causada por 2.0 ml de HIP, pois não era necessário maior volume (2,5 e 3,0 ml) para induzir uma dor muscular comparável no músculo.

O *time course* da sensação de dor muscular causada pela injeção de 2,0 ml de solução HIP foi estudada em 31 participantes. As injeções eram aplicadas nas duas pernas dos participantes de forma sincronizada, seguindo o mesmo protocolo descrito anteriormente, após as injeções era acompanhada a sensação de dor do participante por aproximadamente 16 minutos, na qual a sensação de dor chegava a “0” (zero).

Importante, os participantes selecionados para o estudo 1 e 2 foram identificados nesta fase do estudo preliminar. Apenas participantes responsivos ao protocolo de dor muscular induzida, que classificaram um pico de sensação de dor induzida por HIP ≥ 7 na escala de sensação de dor ($n = 17$), foram selecionados. Brevemente, esse critério de inclusão serviu para diminuir a variabilidade na sensação de dor entre os participantes no estudo de “prova de conceito”, conferindo maior validade interna ao estudo. Um número total de 31 voluntários ingressou no estudo (detalhes dessa distribuição nas figuras 1 e 2), destes, 14 não responderam reportando uma sensação de dor ≥ 7 na escala de dor ao protocolo de indução de dor muscular com injeção de 2,0 ml de solução HIP, por isso foram excluídos. Assim, 17 participantes responsivos ao protocolo de dor (dor ≥ 7 na escala de dor) integraram o estudo 1 de prova de conceito. Destes participantes, 12 concluíram o estudo 2. Portanto, essa parte do estudo preliminar do *time course* da sensação de dor também serviu para identificar participantes elegíveis para os estudos experimentais 1 e 2, ao mesmo tempo que foram familiarizados com o protocolo de injeção de HIP.

A fim de investigar a confiabilidade da medida de desempenho no TTE e calcular a mínima diferença necessária para a identificação de efeito, oito participantes pertencentes ou não à amostra do estudo ($n = 3 + 5 = 8$) realizaram um teste incremental máximo e uma familiarização com o TTE a 80% da W_{PICO} identificada no teste incremental máximo. Em seguida, os participantes realizaram o TTE mais duas vezes, intercalados por um intervalo de 72 horas. A descrição detalhada dos testes de ciclismo está na seção “Teste incremental máximo” e “Teste de tempo até a exaustão”. O desempenho foi registrado como o tempo de exaustão, em segundos. Em seguida, o coeficiente de variação e a mínima diferença detectável foram calculados através das seguintes equações seguindo as sugestões de Weir (2005).

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{X}} * 100 \quad \text{Equação 1}$$

CV = Coeficiente de variação; σ = desvio padrão; $\bar{X}$ = média aritmética

$$MD = EPM * 1.96 * \sqrt{k} \quad \text{Equação 2}$$

MD = Mínima diferença; EPM = Erro padrão da média; k = Número de testes por participante.

4.2 Desenho Experimental do Estudo 1 e 2

Após as sessões preliminares, os participantes responsivos ($n = 17$) ao protocolo de indução de dor realizaram: **1)** uma sessão para avaliação antropométrica, familiarização com os procedimentos de medidas fisiológicas e perceptivas, teste incremental máximo e familiarização com TTE após intervalo de 30 min; **2)** TTE de controle (*baseline*) sem aplicação de injeção; **3)** TTE após injeção com solução HIP; **4)** TTE após injeção com solução ISO. Importante, o teste *baseline* no estudo 1 serviu como um controle dos procedimentos experimentais sem a indução de dor, assegurando assim que os participantes se familiarizassem com os procedimentos usados ao longo do exercício antes da sessão com o protocolo de indução de dor. Após a conclusão do estudo 1, os participantes ($n = 12$) realizaram as seguintes sessões no estudo 2: **5)** Placebo percebido como paracetamol (PCT) + HIP + TTE; e **6)** Placebo percebido como placebo (PLA) + HIP + TTE. O *setup* experimental do estudo 1 (visitas 3 e 4) é demonstrado na figura 3, enquanto o *setup* experimental do estudo 2 (visitas 5 e 6) é demonstrado na figura 4.

Figura 3 – Sequência do *setup* experimental das sessões 3 e 4 com injeção de solução salina hipertônica (HIP) ou solução salina isotônica (ISO). EEG = eletroencefalografia, TTE = teste de tempo até exaustão, EMG = eletromiografia, cardiopulmonares = variáveis cardiopulmonares (VO_2 , VE e FC), escalas perceptivas = escalas de PSE, dor e afeto.

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Figura 4 – Sequência do setup experimental das sessões 5 e 6 com ingestão de placebo percebido como paracetamol ou placebo percebido como placebo e injeção de HIP. EEG = eletroencefalografia, TTE = teste de tempo até a exaustão, EMG = eletromiografia, cardiopulmonares = variáveis cardiopulmonares (VO_2 , VE e FC), escalas perceptivas = escalas de PSE, dor e afeto.

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

As sessões experimentais de ambos os estudos foram realizadas após intervalo mínimo e máximo de 3 e 7 dias, em um mesmo horário do dia, em ambiente laboratorial com temperatura ($\sim 20^{\circ}\text{C}$) e umidade do ar ($\sim 60\%$), controlados. As medidas de EEG foram realizadas em repouso, antes e após a injeção com solução HIP ou ISO no estudo 1 (sessões 3 e 4) ou após a injeção com solução HIP no estudo 2 (sessões 5 e 6). Durante o exercício, respostas das variáveis cardiopulmonares (VO_2 , VE e FC), EMG e EEG foram obtidas continuamente, enquanto as respostas perceptivas como PSE, sensação de dor, e afeto foram obtidas a cada minuto do teste.

É importante ressaltar que padronizamos a sensação de dor muscular do início do exercício entre os participantes, assim eles começaram a se exercitar apenas quando avaliaram uma sensação de dor igual a 5 na escala visual analógica para sensação de dor ($4,9 \pm 0,3$ u.a.). No entanto, os participantes não tinham conhecimento desse limiar de sensação de dor. Esse

procedimento de padronização gerou apenas pequenas diferenças no tempo entre as injeções e o início do exercício entre as condições HIP ($3,9 \pm 1,3$ min) e ISO ($3,0 \pm 0,0$ min), ou entre as condições PCT ($3,8 \pm 1,6$ min) e PLA ($4,0 \pm 1,3$ min). Essa pequena variação no tempo entre injeção e início de exercício ocorreu por causa da variação no decréscimo individual na sensação de dor muscular. Na condição ISO, esse intervalo foi determinado pelo tempo usado (3 minutos) para coletar o EEG em repouso após às injeções (verificar na descrição das medidas de EEG).

4.3 Dor muscular experimentalmente induzida

A dor muscular foi induzida por meio de injeção de solução salina hipertônica (6% NaCl). Na sessão com injeção, mas sem presença de dor, foi aplicada injeção com solução salina isotônica (0,9% NaCl), a qual não possui o potencial de indução de dor muscular. Após a assepsia do local com uso de algodão e álcool, as injeções foram aplicadas intramuscularmente, na porção média do ventre medial do músculo VL das duas pernas do participante. O tempo de infusão foi de 20 segundos. As soluções foram aplicadas por meio de seringa de 5 ml e agulhas de aço inoxidável (30 mm de comprimento por 0,8 mm de espessura), ambos materiais descartáveis. O músculo VL foi selecionado, pois trata-se de um dos músculos motores primários mais acionados no gesto do ciclismo (BAUM; LI, 2003; ERICSON et al., 1985). Para aplicação das injeções, os participantes se sentavam confortavelmente na bicicleta e apoiavam seus pés em bancos de suporte para que ficassem com angulação das articulações de joelho e quadril a 90°. Dois pesquisadores treinados aplicavam de forma sincronizada nas duas pernas do participante.

4.4 Ingestão do placebo percebido como paracetamol

No estudo 2, com ingestão de placebo percebido como paracetamol (PCT) ou placebo percebido como placebo (PLA), foram utilizadas cápsulas opacas com textura idêntica, inodoras e insípidas, porém, com cores diferentes: 1) cápsulas vermelhas contendo sacarina, informadas como PCT; 2) cápsulas brancas contendo sacarina, informadas como PLA. Os participantes foram informados previamente, e de forma intencional, sobre o potencial analgésico do paracetamol (MAUGER et al., 2014; MAUGER; JONES; WILLIAMS, 2010). Assim, ao início dos procedimentos na ingestão de PCT foi apresentado um texto explicativo,

realçando os efeitos que a ingestão do PCT teria sobre a dor muscular e, potencialmente, sobre o desempenho físico. Desta maneira, os voluntários foram levados a acreditar que estavam consumindo paracetamol em uma visita, e placebo na outra. Contudo, uma substância inerte e sem efeito farmacológico foi oferecida em ambas as condições. Ao final do estudo foi revelado aos participantes a utilização de placebo em todas as condições.

4.5 Procedimentos experimentais, instrumentos e medidas

4.5.1 Antropometria

Os participantes foram submetidos a avaliações antropométricas, com mensuração da massa corporal (kg) por balança digital (marca *G-Tech*®, modelo *Glass 8*) e estatura (cm) por estadiômetro (marca Filizola®, Brasil). Para estimativa da densidade corporal (equação 3) e percentual de gordura corporal (equação 4) foi utilizado o protocolo tradicional que considera as medidas de dobras cutâneas do peito, abdômen e coxa (JACKSON; POLLOCK, 2004).

$$\text{Densidade corporal} = 1,11200000 - [0,00043499 (\text{Soma das dobras}) + 0,00000055 (\text{Soma das dobras})^2] - [0,0002882 (\text{idade})] \quad \text{Equação 3}$$

$$\text{Gordura corporal (\%)} = [(4,95/\text{Densidade corporal}) + 4,5] 100 \quad \text{Equação 4}$$

4.5.2 Teste incremental máximo

Todos os testes de ciclismo desta dissertação foram realizados em uma bicicleta de estrada (Giant®, Estados Unidos) ajustada com assento e pedais confortáveis, acoplados a um simulador de ciclo (CompuTrainer™ RacerMate® 8000, EUA) calibrado antes de cada teste, de acordo com as recomendações do fabricante. Após todos os ajustes na bicicleta, os participantes realizavam um aquecimento padronizado de 5 minutos em potência mecânica (*Watts*) de 100 W e, em seguida, o teste iniciava com incrementos de 25 W a cada minuto, até a exaustão. O participante teve que sustentar uma cadência de 80 rpm, sendo o teste interrompido quando o mesmo não conseguisse sustentar a cadência determinada. Para garantir que os valores máximos fossem alcançados no teste incremental máximo, os participantes receberam incentivos verbais ao longo do teste. A partir dos resultados do teste incremental máximo, foi calculada a potência mecânica de pico (W_{PICO}), como sugerido por De Pauw et al. (2013). A W_{PICO} foi determinada pelo maior valor de potência mecânica sustentado com a

cadência de pedal em 80 rpm, corrigida pela duração do estágio incompleto em segundos. Na equação 5, temos que: W_1 é a potência mecânica do último estágio completo; W_2 a potência mecânica no estágio incompleto; T_1 a duração de cada estágio e T_2 o tempo permanecido durante o estágio incompleto (Equação 5).

$$W_{PICO} = W_1 + [(W_2 - W_1) * T_2] / T_1$$

Equação 5

As trocas gasosas foram capturadas por meio de uma máscara conectada a um analisador de gases de circuito aberto (Cortex Metalyzer 3B®, Cortex Biophysik, Leipzig, Alemanha), a qual coletou as respostas de consumo de oxigênio (VO_2), ventilação (VE) a cada respiração. A mensuração do volume de ar expirado foi realizada por um sensor de fluxo bidirecional, calibrado no início de cada teste com uma seringa com 3 L de ar. Através de um sensor de zircônio foi analisada a fração expirada de O_2 e por absorção de infravermelho, a fração expirada de CO_2 . Os sensores foram calibrados antes de cada teste através de um cilindro com concentração conhecida de O_2 e CO_2 , 20,9% e 5%, respectivamente. A frequência cardíaca (FC) foi registrada através de uma cinta torácica (Polar®, Finland) a uma frequência de 600 Hz, sincronizada com o Cortex Metalyzer 3B. Os dados de VO_2 obtidos durante o teste incremental máximo foram convertidos para médias de 10 segundos. Posteriormente, o VO_{2PICO} foi assumido na média dos 30 segundos finais do teste (MEZZANI, 2017).

4.5.3 Teste de tempo até a exaustão (TTE)

A potência mecânica referente a 80% W_{PICO} identificada no teste incremental máximo foi utilizada como intensidade em todos os TTE. Este teste consiste em sustentar uma potência mecânica requerida (i.e. 80% W_{PICO}) em cadência de pedal controlada (i.e. 80 rpm) até a exaustão voluntária do indivíduo, definida como a incapacidade em manter a cadência de pedalada. Os participantes realizaram um aquecimento padronizado por 5 minutos, com potência mecânica de 100 W e cadência de pedal em 80 rpm. Os participantes não receberam qualquer incentivo verbal durante os TTE, mas tinham à disposição os dados de cadência da pedalada, para que eles pudessem controlar o ritmo durante o exercício. Todos os TTE foram realizados no mesmo ciclo ergômetro utilizado no teste incremental máximo.

Para a medida de desempenho foi registrado o tempo de exaustão em segundos. As respostas cardiopulmonares obtidas durante os TTE, respiração a respiração, foram posteriormente convertidas para média-móvel de 8 respirações, de modo que valores acima de

três desvios-padrão da média local foram substituídos pela média local. Em seguida, uma técnica de interpolação *cubic spline* forneceu dados de VO₂, VE e FC na frequência de 1 Hz. Posteriormente, foi calculada a média dos últimos 15 segundos a cada período de 25% da duração total do teste, para comparação entre as condições.

Para as medidas de EEG, uma fita métrica foi usada para medir a distância entre as referências *nasion* e *inion*, de acordo com o sistema internacional 10-20 de EEG, com eletrodos de referência no processo mastoide (PIVIK et al., 1993). Os sinais de EEG foram coletados durante as sessões experimentais durante 3 minutos de repouso absoluto, antes e após a injeção, assim como durante todo o período de exercício. A captação do sinal foi realizada em ambiente laboratorial, silencioso. Para aquisição do sinal, os voluntários permaneceram sentados confortavelmente na bicicleta, durante todo o procedimento. Eles foram orientados a manter os olhos fechados, evitando movimentos corporais quando estivessem em repouso absoluto, ou movimentos vigorosos de tronco e cabeça durante o exercício. Previamente à aquisição do sinal, foi realizada a limpeza e assepsia do couro cabeludo com álcool, posteriormente foi aplicado gel condutor para fixação e condução do sinal eletroencefalográfico. A impedância do eletrodo foi verificada antes da aquisição do sinal em repouso, com valores mantidos em $\sim 5 \text{ K}\Omega$. Os eletrodos foram fixados nas seguintes derivações de interesse, de acordo com o sistema internacional 10-20 de EEG: 1) derivações Fp1 e F3, respectivamente representativas do córtex pré-frontal e frontal, áreas responsáveis pelo planejamento motor e tomada de decisão (ROBERTSON; MARINO, 2015); 2) derivação Cz, representativa do córtex motor primário; 3) derivação P3, indicativa do córtex parietal, uma área envolvida no processamento de sensações como tato, dor e temperatura (PETROVIC et al., 2002, 2005; WAGER et al., 2004). Os dados de EEG foram coletados através de equipamento digital (Emsa® TiEEG, Brasil) com uma frequência de aquisição de 600 Hz e ganho de $1 \cdot 10^3$. Anteriormente à exportação do sinal, os dados foram filtrados (Emsa® TiEEG, Brasil) com um filtro do tipo Notch digital em 60 Hz. Em seguida, o sinal filtrado foi inspecionado visualmente para assegurar que não ocorresse vazamento espectral (*spectral leakage*), definido como valores fora da amplitude de $\pm 100 \mu\text{v}$. Na possibilidade de ainda haver picos com ruídos, estes foram removidos manualmente do conjunto de dados por pesquisador experiente em análise de EEG. Após a exportação do sinal, o tratamento dos dados foi realizado através de rotinas específicas desenvolvidas em ambiente Matlab®, os dados foram analisados no domínio da frequência por meio de transformada rápida de Fourier, sendo calculada a densidade espectral da potência total (tPSD) das bandas de frequência alfa (8 a 13 Hz) e beta (14 a 30 Hz). Para a análise do sinal em repouso foram

excluídos os primeiros e últimos 30 segundos do sinal, pois é um momento associado à expectativa dos participantes do início e a parada da gravação do EEG. Assim, foram utilizados os dados contidos nos últimos 15 segundos da janela restante de 120 segundos, em repouso antes e após a injeção. Para análise dos dados durante o exercício, foram utilizadas as médias dos últimos 15 segundos a cada 25% dos TTE. Considerando que o exercício em si pode aumentar as bandas de frequência alfa e beta com magnitude variada (FTAITI et al., 2010; PIRES et al., 2016, 2018b; ROBERTSON; MARINO, 2015), usamos a razão alfa-beta para fornecer um índice mais claro de mudança na banda de frequências mais lentas para banda de frequências mais rápidas, como observado na dor muscular induzida pela HIP em repouso (CHANG et al., 2003). Assim, obtivemos o índice da razão alfa-beta dividindo os valores da banda alfa pela beta, após a correção dos dados de EEG do exercício pelo sinal coletado em repouso (antes da injeção). Esse cálculo reduziu a variabilidade interindividual e diária, proporcionando um índice mais claro de uma possível mudança de frequência de banda de EEG (FTAITI et al., 2010; NIELSEN et al., 2001; NYBO; NIELSEN, 2001).

Em relação aos dados de EMG, o sistema EMG System, São José dos Campos, Brasil® foi utilizado para captar a atividade elétrica dos músculos VL e bíceps femoral (BF) durante os TTE. Para a colocação dos eletrodos, os voluntários se sentaram confortavelmente em uma cadeira para que fosse realizada a marcação, assepsia e tricotomia do local. Os eletrodos foram posicionados no membro inferior dominante segundo as normas da *Surface Electromyography for Non-Invasive Assessment of Muscles* (HERMENS et al., 2000), para aquisição do sinal de EMG nos músculos VL e BF. O eletrodo de referência foi colocado no maléolo. O sinal de EMG foi captado a uma frequência de amostragem de 2000 Hz, com ganho de $2 \cdot 10^3$, depois disso, o sinal de EMG foi filtrado por um filtro passabanda - *Butterworth* recursivo de 4ª ordem com frequências de corte entre 20 e 500 Hz. A análise do sinal de EMG do exercício foi realizada em rotinas específicas desenvolvidas em ambiente Matlab® sendo calculada a *root mean square* (RMS) dos últimos 15 segundos a cada 25 % durante todo o TTE. Posteriormente, para normalização dos dados, os mesmos foram expressos como porcentagem de alteração do sinal obtido no aquecimento controlado, sem influência das injeções, padronizado em potência mecânica de 100 W e cadência de pedal de 80 rpm (BALL; SCURR, 2013; KNUTSON et al., 1994). Além disso, a co-contracção VL-BF foi calculada através da equação proposta por Winter (1990), após retificar e envelopar o sinal com uma frequência de corte a 6 Hz, de acordo com a seguinte equação:

$$\% \text{ CO}_{\text{CON}} = 2 \times (\text{área comum A e B} / \text{área A} + \text{área B}) \times 100;$$

Equação 6

Onde % CO_{CON} é a porcentagem de co-contracção entre dois músculos antagonísticos, a “área comum A e B” é a área comum de atividade entre dois músculos antagonísticos, a “área A” é a área sob a curva do músculo VL envelopado e a “área B” é a área sob a curva do músculo BF envelopado.

Para quantificar a dor muscular foi utilizada uma escala visual analógica de intensidade da sensação de dor, de dez pontos. Nesta, 0 (zero) representa “ausência de dor” e 10 representa o nível de dor considerada como máxima (i.e. “extremamente intensa”) (COOK et al., 1997). Além disso, a PSE foi obtida por meio da escala de 6-20 pontos de Borg (1982), com descritores qualitativos sobre a percepção de esforço na qual 6-7 correspondem a um exercício muito fácil e 19-20, a um exercício exaustivo (BORG, 1982). Os participantes foram instruídos a considerarem PSE como “a quantidade de força/energia/drive” necessária para movimentar os músculos. Para as medidas de afeto foi utilizada a “*Feeling Scale*” com 11 pontos, de -5 a 5, com os descritores “muito mal” (-5), “neutro” (0) e “muito bem” (5) (EKKEKAKIS; PETRUZZELLO, 2001). Os participantes reportavam a intensidade da sensação de dor, PSE e afeto aleatoriamente a cada 60 segundos durante o exercício. No entanto, para fornecer respostas perceptivas emparelhadas com as neurofisiológicas a cada 25% dos TTE (ou seja, 25%, 50%, 75% e 100%), usamos regressões lineares para estimar a sensação de dor ($R^2 = 0,90 - 0,99$) e PSE ($R^2 = 0,93 - 0,99$), e regressão polinomial para estimar os valores de afeto ($R^2 = 0,92 - 0,98$). A sensação de dor também foi obtida em repouso a cada 60 segundos, imediatamente após as injeções musculares.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade dos dados foi previamente verificada através do teste de Shapiro-Wilk. Os dados foram descritos como média e desvio padrão ($\pm$ DP). Foi utilizado teste t-pareado para comparar o tempo de exaustão entre as sessões HIP e ISO (estudo 1) e PCT e PLA (estudo 2). Igualmente, foi usado teste t-pareado para comparar a ativação cerebral nas derivações Fp1, F3, Cz e P3 em repouso, pré e pós injeção. Modelo misto para medidas repetidas (2 x 4) foi usado para comparar as respostas cardiopulmonares, de EMG, EEG e perceptivas durante o exercício, sendo as condições (HIP e ISO ou PCT e PLA) e o tempo (parciais de 25%, 50%, 75% e 100%) os efeitos fixos, enquanto os sujeitos foram o fator aleatório. A matriz de covariância adotada foi a Simetria Composta, e o teste de *Bonferroni* foi utilizado para correção de comparações múltiplas nos casos de teste F significativa.

É importante ressaltar que, como estávamos interessados em mudanças relativas mais do que as mudanças causadas por efeitos não randômicos como, por exemplo, a variabilidade interindividual, as respostas neurofisiológicas e perceptivas foram expressas em relação à porcentagem de duração total do exercício (HOPKINS, 2000). Além disso, para assegurar a eficácia da estimativa do número de participantes, calculamos o tamanho de efeito (ES) real como *d*-Cohen, interpretando os valores como pequeno ($d \leq 0,1$), moderado ($0,1 > d < 0,3$), grande ($0,3 > d < 0,5$), muito grande ($0,5 > d < 0,9$) e extremamente grande ($d > 0,9$), como sugerido por Hopkins et al. (2009). Foi adotado um nível de significância em 5% ($p < 0,05$) em todas as análises, realizadas no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versão 23).

6 RESULTADOS

6.1 Estudo preliminar

A tabela 1 traz a caracterização dos 17 participantes que cumpriram todos os critérios de inclusão descritos na seção de métodos e que foram elegíveis para participar dos estudos 1 e 2 (participantes responsivos ao protocolo de indução de dor).

Tabela 1 - Caracterização dos participantes responsivos (n = 17) identificados no estudo preliminar.

Variável (n = 17)	Média ± DP
Idade (anos)	22,5 ± 3,7
Massa corporal (Kg)	73,3 ± 7,8
Estatura (cm)	176 ± 6
% Gordura	10,9 ± 3,9
VO ₂ PICO (ml/kg/min ⁻¹)	44,1 ± 4,8
W _{PICO} (W)	241,5 ± 31,2

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020

Como pode ser visto na figura 5, os três volumes testados apresentaram comportamento semelhante em relação à sensação de dor muscular desencadeada. Em relação aos resultados de confiabilidade da medida de desempenho físico no TTE, encontramos um coeficiente de variação de 3,3% com os dados agrupados e um coeficiente de variação intraindividual entre 1,5% e 4,9%, assim a indução de dor muscular exigiria uma alteração mínima de 29,5 segundos no tempo de exaustão em relação à condição sem dor (injeção de ISO) para ser detectada.

Figura 5 – Time course da dor após injeção de solução salina hipertônica no músculo vasto lateral nas duas pernas com 2,0, 2,5 e 3,0 ml (n = 4 participantes).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

A descrição completa dos resultados obtidos no estudo preliminar estão disponíveis no apêndice 2 desta dissertação.

6.2 Estudo 1: prova de conceito da dor muscular induzida e seus efeitos nas respostas de desempenho, neurofisiológicas e perceptivas durante o exercício

Na sessão de base de exercício livre de efeitos da dor muscular induzida (*baseline*), os participantes alcançaram um tempo de exaustão de 449.6 ± 141.1 segundos. Vale ressaltar que esta sessão serviu apenas de controle experimental e familiarização dos participantes com os procedimentos de testagem e, portanto, seus resultados não foram usados nas comparações com as intervenções das injeções salinas. Os demais resultados obtidos nesta sessão, tais como as respostas cardiopulmonares, EMG, EEG e respostas perceptivas também estão disponíveis no apêndice 2 desta dissertação.

Como resultado da dor muscular induzida pela HIP, os participantes reduziram seu tempo de exaustão em ~ 73 segundos ($t = 2,51$; $P = 0,02$; $d = 0,44$; ES = grande), pois a duração do exercício foi menor em HIP ($357,5 \pm 173,0$ s) do que em ISO ($430,5 \pm 152,6$ s). A figura 6, mostra o tempo de exaustão individual dos participantes entre as condições HIP e ISO.

Figura 6 – Tempo de exaustão individual entre as condições HIP e ISO.

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Na presença de dor muscular induzida previamente ao exercício, houve uma sistemática redução nas respostas cardiopulmonares durante todo o exercício, como o VO_2 (efeito principal da condição $F = 4,15$; $P = 0,04$; $d = 0,82$; ES = muito grande; efeito principal do tempo $F = 67,07$; $P < 0,001$; $d = 3,29$; ES = extremamente grande), VE (efeito principal da condição $F = 5,49$; $P = 0,02$; $d = 0,94$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 114,15$; $P < 0,001$; $d = 4,30$; ES = extremamente grande) e FC (efeito principal da condição $F = 29,85$; $P < 0,001$; $d = 2,33$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 177,53$; $P < 0,001$; $d = 5,70$; ES = extremamente grande). Não foi observado efeito de interação entre dor muscular e tempo de exercício no VO_2 (efeito de interação $F = 0,21$; $P = 0,89$; $d = 0,18$; ES = moderado), VE (efeito de interação $F = 0,20$; $P = 0,89$; $d = 0,18$; ES = moderado) e FC (efeito de interação $F = 0,25$; $P = 0,85$; $d = 0,21$; ES = moderado). A figura 7 apresenta as respostas das variáveis cardiopulmonares.

Figura 7 – Respostas cardiopulmonares referentes ao VO_2 (painel A), VE (painel B) e FC (painel C) durante o TTE nas condições de HIP e ISO. Os símbolos indicam o efeito principal da condição (#) e do tempo (*).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Resultados de EMG revelaram que a presença de dor muscular reduziu sistematicamente a ativação dos músculos VL (efeito principal da condição $F = 4,05$; $P = 0,04$; $d = 1,05$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 3,67$; $P = 0,01$; $d = 1,00$; ES = muito grande) e BF (efeito principal da condição $F = 4,22$; $P = 0,04$; $d = 1,07$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 4,87$; $P = 0,005$; $d = 1,15$; ES = extremamente grande) durante todo o exercício na condição HIP do que na condição ISO. Consequentemente, a dor muscular induzida alterou a $\% \text{CO}_{\text{CON}}$ durante o exercício, pois a co-contracção entre os músculos VL-BF foi maior na condição HIP do que na ISO (efeito principal da condição $F = 5,47$; $P = 0,02$; $d = 1,14$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 0,34$; $P = 0,79$; $d = 0,28$; ES = moderado). Por outro lado, assim como as respostas cardiopulmonares, também não

observamos efeitos de interação nas respostas de EMG do VL (efeito de interação $F = 0,57$; $P = 0,63$; $d = 0,39$; ES = grande) e BF (efeito de interação $F = 0,49$; $P = 0,68$; $d = 0,36$; ES = grande) ou na $\%CO_{CON}$ (efeito de interação $F = 0,23$; $P = 0,87$; $d = 0,23$; ES = moderado). A figura 8 apresenta os resultados de EMG.

Figura 8 - Respostas de EMG do músculo VL (painel A), músculo BF (painel B) e $\%CO_{CON}$ (painel C) durante o TTE nas condições HIP e ISO. Os símbolos indicam o efeito principal da condição (#) e do tempo (*).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Em relação às alterações corticais induzidas pela dor muscular, a injeção de HIP reduziu a razão alfa-beta em repouso nas derivações Fp1 ($t = -2,33$; $P = 0,04$; $d = 0,68$; ES = muito grande) e F3 ($t = -2,67$; $P = 0,02$; $d = 1,07$; ES = extremamente grande), correspondentes ao córtex pré-frontal e frontal, respectivamente. Porém, não observamos alterações corticais nas

derivações Cz ($t = -2,18$; $P = 0,05$; $d = 0,84$; ES = muito grande) e P3 ($t = -1,31$; $P = 0,21$; $d = 0,56$; ES = muito grande) que correspondem ao córtex motor e parietal, respectivamente. A figura 9 apresenta estes resultados de EEG em repouso.

Figura 9 – Respostas de EEG referentes a razão alfa-beta em repouso (pré e pós) injeções de HIP e ISO nas derivações Fp1 (painel A), F3 (painel B), Cz (painel C) e P3 (painel D). * = diferença significativa entre as condições.

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Os dados de EEG durante o exercício mostraram que a presença de dor muscular induzida previamente ao exercício reduziu sistematicamente a razão alfa-beta nas derivações Fp1 (efeito principal da condição $F = 4,28$; $P = 0,04$; $d = 0,84$; ES = muito grande e efeito principal do tempo $F = 4,52$; $P = 0,006$; $d = 0,87$; ES = muito grande) e P3 (efeito principal da condição $F = 9,95$; $P = 0,002$; $d = 1,35$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 3,68$; $P = 0,01$; $d = 0,82$; ES = muito grande) quando comparado à condição ISO. Apesar dos efeitos principais do tempo de exercício, não houve efeito da dor muscular induzida na derivação Cz (efeito principal da condição $F = 3,71$; $P = 0,05$; $d = 0,78$; ES = muito grande e efeito principal de tempo $F = 3,47$; $P = 0,02$; $d = 0,76$; ES = muito grande) e F3 (efeito principal da condição $F = 2,59$; $P = 0,11$; $d = 0,67$; ES = muito grande e efeito principal de tempo $F = 2,62$; $P = 0,05$; $d = 0,68$; ES = muito grande). Entretanto, não foi observado efeito de interação

entre dor muscular e tempo de exercício para Fp1 (efeito de interação $F = 0,15$; $P = 0,92$; $d = 0,15$; ES = moderado), F3 (efeito de interação $F = 0,60$; $P = 0,61$; $d = 0,32$; ES = grande), Cz (efeito de interação $F = 0,71$; $P = 0,54$; $d = 0,34$; ES = grande) e P3 (efeito de interação $F = 1,59$; $P = 0,19$; $d = 0,54$; ES = muito grande). A figura 10 demonstra as respostas do EEG durante o exercício.

Figura 10 – Respostas de EEG referentes a razão alfa-beta durante o TTE nas condições HIP e ISO nas derivações Fp1 (painel A), F3 (painel B), Cz (painel C) e P3 (painel D). Os símbolos indicam o efeito principal da condição (#) e do tempo (*).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

A presença de dor muscular induzida por HIP gerou nos participantes uma maior PSE (efeito principal da condição $F = 9,64$; $P = 0,002$; $d = 1,09$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 290,32$; $P < 0,001$; $d = 6,02$; ES = extremamente grande) e sensação de dor (efeito principal da condição $F = 17,99$; $P < 0,001$; $d = 1,50$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 35,12$; $P < 0,001$; $d = 2,09$; ES = extremamente grande) durante todo o TTE. Além disso, houve uma interação entre dor muscular e tempo de exercício, revelando uma maior intensidade na sensação de dor em 25% e 50% do exercício (efeito de interação $F = 6,62$; $P = 0,001$; $d = 0,91$; ES = extremamente grande), embora o mesmo não foi observado para PSE (efeito de interação $F = 1,76$; $P = 0,15$; $d = 0,46$; ES = grande). Por outro

lado, o exercício realizado com dor muscular induzida provocou maiores sensações de desprazer ao longo de todo o exercício, uma vez que os participantes relataram menor afeto na presença de dor (efeito da condição $F = 10,63$; $P = 0,001$; $d = 1,15$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 47,40$; $P < 0,001$; $d = 2,43$; ES = extremamente grande). Contudo, não houve interação entre dor muscular e tempo de exercício na resposta de afeto (efeito de interação $F = 2,18$; $P = 0,09$; $d = 0,52$; ES = muito grande). Os resultados relacionados às respostas perceptivas podem ser observados na figura 11.

Figura 11 - Respostas perceptivas de PSE (painel A), dor (painel B) e afeto (painel C) durante o TTE nas condições HIP e ISO. Os símbolos indicam o efeito principal da condição (#), tempo (*) e (caixas) efeitos de interação.

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

6.3 Estudo 2 – Placebo percebido como paracetamol e seus efeitos nas respostas de desempenho, neurofisiológicas e perceptivas durante o exercício sob dor muscular

A crença em ingerir paracetamol alterou a capacidade de exercício com dor muscular induzida, pois o tempo de exaustão durante o TTE foi mais longo ($t = 3,1$ $P = 0,009$; $d = 0,31$; ES = grande) quando os participantes ingeriram PCT ($411,8 \pm 152,1$ s) do que PLA ($356,0 \pm 175,8$ s). Essa diferença foi de ~ 56 segundos em relação ao teste com PLA. A figura 12 demonstra os resultados individuais de tempo de exaustão entre as condições PCT e PLA.

Figura 12 – Tempo de exaustão individual em segundos entre as condições PCT e PLA.

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Quando comparado à condição PLA, a melhora no TTE com PCT foi acompanhada por maiores respostas cardiopulmonares durante todo o exercício, como no VO_2 (efeito principal da condição $F = 4,61$; $P = 0,03$; $d = 1,25$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 61,62$; $P < 0,001$; $d = 4,57$; ES = extremamente grande), VE (efeito principal da condição $F = 10,62$; $P = 0,002$; $d = 1,75$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 129,67$; $P < 0,001$; $d = 6,13$; ES = extremamente grande) e FC (efeito principal da condição $F = 8,32$; $P = 0,005$; $d = 1,23$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 141,67$; $P < 0,001$; $d = 5,07$; ES = extremamente grande). Contudo, não foi observada interação entre ingestão e tempo de exercício para VO_2 (efeito de interação $F = 0,38$; $P = 0,76$; $d = 0,36$; ES = grande), VE (efeito de interação $F = 0,86$; $P = 0,46$; $d = 0,5$; ES = muito grande) e FC (efeito de interação $F = 0,20$; $P = 0,89$; $d = 0,19$; ES = moderado). O comportamento dessas respostas cardiopulmonares ao longo do exercício pode ser observado na figura 13.

Figura 13 – Respostas cardiopulmonares referentes ao VO_2 (painel A), VE (painel B) e FC (painel C) durante o TTE nas condições de PCT e PLA. Os símbolos indicam o efeito principal da condição (#) e do tempo (*).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Curiosamente, a ingestão de PCT ocasionou menor ativação no músculo VL (efeito principal da condição $F = 6,65$; $P = 0,01$; $d = 1,38$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 3,52$; $P = 0,02$; $d = 1,01$; ES = extremamente grande) e BF (condição principal efeito $F = 6,68$; $P = 0,01$; $d = 1,43$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 4,73$; $P = 0,006$; $d = 1,20$; ES = extremamente grande) durante todo o período de exercício, quando comparado ao PLA. No entanto, o PCT não alterou a $\% \text{CO}_{\text{CON}}$ durante o exercício, pois a co-contração VL-BF foi similar entre as condições (efeito principal da condição $F = 0,13$; $P = 0,71$; $d = 0,19$; ES = moderado e efeito principal do tempo $F = 0,06$; $P = 0,98$; $d = 0,13$; ES = moderado). Nenhum efeito de interação entre ingestão e tempo de exercício foi observado nas

respostas de EMG no músculo VL (efeito de interação $F = 0,63$; $P = 0,59$; $d = 0,42$; ES = grande), BF (efeito de interação $F = 0,62$; $P = 0,60$; $d = 0,43$; ES = grande) e %CO_{CON} (efeito de interação $F = 0,44$; $P = 0,72$; $d = 0,35$; ES = grande). A figura 14 reporta os resultados dessas variáveis de EMG.

Figura 14 - Respostas de EMG do músculo VL (painel A), músculo BF (painel B) e %CO_{CON} (painel C) durante o TTE nas condições PCT e PLA. Os símbolos indicam o efeito principal da condição (#) e do tempo (*).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Em relação à ativação cerebral em repouso na presença de dor muscular, a ingestão de PCT não alterou a razão alfa-beta nas derivações Fp1 ($t = 0,09$; $P = 0,92$; $d = 0,03$; ES = pequeno), F3 ($t = 0,52$; $P = 0,61$; $d = 0,19$; ES = moderado), Cz ($t = 0,48$; $P = 0,64$; $d = 0,25$;

ES = moderado) e P3 ($t = -1,50$; $P = 0,17$; $d = 0,84$; ES = muito grande), como demonstrado na figura 15.

Figura 15 – Respostas de EEG referentes a razão alfa-beta em repouso (pré e pós) indução de dor e ingestão de PCT ou PLA nas derivações Fp1 (painel A), F3 (painel B), Cz (painel C) e P3 (painel D).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Acompanhando os resultados do EEG em repouso, não observamos efeito da ingestão de PCT no EEG durante o exercício realizado com dor muscular, pois nem efeito principal da condição nem de tempo foi observado nas derivações Fp1 (efeito principal da condição $F = 1,48$; $P = 0,22$; $d = 0,54$; ES = extremamente grande e efeito principal do tempo $F = 0,94$; $P = 0,42$; $d = 0,43$; ES = grande), F3 (efeito principal da condição $F = 0,05$; $P = 0,81$; $d = 0,10$; ES = moderado e efeito principal do tempo $F = 2,32$; $P = 0,08$; $d = 0,71$; ES = muito grande) e P3 (efeito principal da condição $F = 0,02$; $P = 0,86$; $d = 0,06$; ES = pequeno e efeito principal do tempo $F = 1,69$; $P = 0,17$; $d = 0,63$; ES = muito grande). Porém, observamos efeito do tempo de exercício, mas não da condição, na derivação Cz (efeito principal da condição $F = 0,16$; $P = 0,69$; $d = 0,18$; ES = moderado e efeito principal do tempo $F = 4,30$; $P = 0,00$; $d = 0,95$; ES = extremamente grande). Não observamos efeito de interação entre ingestão e tempo de exercício para as derivações Fp1 (efeito de interação $F = 0,05$; $P = 0,98$; $d = 0,1$; ES = moderado), F3 (efeito de interação $F = 0,35$; $P = 0,78$; $d = 0,27$; ES = moderado), Cz (efeito de interação $F =$

0,63; $P = 0,59$; $d = 0,36$; ES = grande) e P3 (efeito de interação $F = 0,27$; $P = 0,84$; $d = 0,23$; ES = moderado). A figura 16 mostra as respostas do EEG durante o exercício.

Figura 16 – Respostas de EEG referentes a razão alfa-beta durante o TTE nas condições PCT e PLA nas derivações Fp1 (painel A), F3 (painel B), Cz (painel C) e P3 (painel D). O símbolo (*) indica o efeito principal do tempo.

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Notamos uma maior PSE com a ingestão de PCT ao longo de todo o exercício realizado na presença de dor muscular (efeito principal da condição $F = 4,16$; $P = 0,04$; $d = 0,87$; ES = muito grande e efeito principal do tempo $F = 216,4$; $P < 0,001$; $d = 6,27$; ES = extremamente grande), mas com exceção do efeito do tempo de exercício, nenhum efeito foi observado na sensação de dor (efeito principal da condição $F = 0,08$; $P = 0,76$; $d = 0,12$; ES = moderado e efeito principal do tempo $F = 42,29$; $P < 0,001$; $d = 2,77$; ES = extremamente grande) ou afeto (efeito condição $F = 0,03$; $P = 0,85$; $d = 0,07$; ES = pequeno e efeito principal do tempo $F = 30,16$; $P < 0,001$; $d = 2,34$; ES = extremamente grande). Além disso, também não observamos efeito de interação entre ingestão e tempo de exercício nas respostas de PSE (efeito de interação $F = 0,30$; $P = 0,82$; $d = 0,23$; ES = moderado), sensação de dor (efeito de interação $F = 0,44$; P

= 0,72; $d = 0,28$; ES = moderado) e afeto (efeito de interação $F = 0,41$; $P = 0,93$; $d = 0,16$; ES = moderado) quando o TTE foi realizado na presença de dor. A figura 17 demonstra essas respostas perceptivas ao longo do exercício entre as duas condições.

Figura 17 - Respostas perceptivas de PSE (painel A), dor (painel B) e afeto (painel C) durante o TTE nas condições PCT e PLA. Os símbolos indicam o efeito principal da condição (#) e do tempo (*).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

7 DISCUSSÃO

O estudo 1 foi desenhado para fornecer uma prova de conceito e uma descrição abrangente dos efeitos da dor muscular induzida por HIP no desempenho físico em teste de ciclismo, bem como nas respostas neurofisiológicas e perceptivas durante o exercício. Após a realização do estudo 1, os participantes realizaram o estudo 2, no qual o objetivo foi verificar se o placebo percebido como paracetamol poderia melhorar o desempenho físico, alterando as respostas neurofisiológicas e perceptivas durante o exercício. Devido aos efeitos deletérios da dor muscular na capacidade de realizar exercícios em diferentes contextos, levantamos a hipótese de que a dor muscular poderia diminuir o tempo até a exaustão em exercício aeróbio, porém, o placebo percebido como substância analgésica (no caso, PCT) poderia atenuar o desempenho reduzido pela dor muscular. De fato, nossos principais resultados no estudo 1 demonstram que a dor muscular diminuiu o desempenho físico, alterando a ativação muscular e promovendo uma menor resposta cardiopulmonar e intensificando as respostas perceptivas (PSE, sensação de dor e afeto). Observamos, também, que a dor muscular promoveu alterações cerebrais nas bandas de frequência de mais lentas para mais rápidas na região do córtex pré-frontal e frontal em repouso e alterações no córtex pré-frontal e parietal durante o exercício. No estudo 2, observamos que o PCT realmente melhorou o desempenho físico, porém havendo menor ativação muscular durante o exercício. Interessantemente, não houve efeito nas medidas de EEG em repouso ou durante o exercício, nem nas respostas perceptivas no exercício, com exceção da maior PSE. Estes achados são discutidos a seguir, dentro do contexto de cada estudo.

7.1 Estudo 1: uma prova de conceito do modelo de indução de dor muscular

Assim como nos exercícios de força (GRAVEN-NIELSEN et al., 2002; RICE et al., 2019; SALOMONI et al., 2016), verificamos que esse modelo experimental de dor muscular reduziu o desempenho físico no exercício aeróbio, provavelmente devido a alterações em fatores centrais, como ativação cortical e ativação muscular. No presente estudo, fornecemos uma prova de conceito e observamos uma redução de ~ 17% no tempo de exaustão quando os participantes iniciaram o exercício com presença de dor muscular. Essa redução no desempenho, veio acompanhada com uma redução da ativação muscular e menor resposta cardiopulmonar quando o exercício foi realizado na condição HIP. Essa redução não foi totalmente inesperada, dada a relação entre respostas cardiopulmonares e recrutamento

muscular durante exercícios dinâmicos que envolvem grande massa muscular (AMANN et al., 2006, 2011; PIRES et al., 2016).

Em uma perspectiva mecanicista, o desempenho físico reduzido pela dor muscular pode sugerir um mecanismo mediado centralmente, pois é bem estabelecido que a injeção de HIP não altera as propriedades eletrofisiológicas musculares, nem a velocidade de condução muscular e a transmissão neuromuscular (FALLA et al., 2007; FARINA et al., 2004; FARINA; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005; GRAVEN-NIELSEN et al., 2002; KHAN et al., 2011). O estímulo doloroso derivado da injeção de HIP é enviado via fibras aferentes do tipo III e IV, através do trato espinotalâmico, para as regiões cerebrais responsáveis pelo processamento da dor (GRAVEN-NIELSEN, 2006). Sabe-se que esse aumento da atividade aferente reduz o comando motor dos músculos periféricos (AMANN et al., 2020), resultando em reduções na EMG dos músculos primários (TAYLOR et al., 2016). De fato, descobrimos uma ativação reduzida nos músculos VL e BF durante o exercício na condição HIP, corroborando resultados obtidos em diferentes modelos de exercício após indução de dor muscular ou articular (ERVILHA et al., 2005; FALLA et al., 2007; FARINA; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005; RICE et al., 2019).

Apesar da potência mecânica constante durante todo o exercício, observamos uma redução da EMG nos músculos VL e BF na condição HIP quando comparado a ISO. Este não é um resultado contraditório, pois avaliamos a ativação muscular em apenas dois músculos primários recrutados durante o gesto motor da pedala (BROCHNER NIELSEN et al., 2018). Nesse sentido, a dor muscular experimentalmente induzida pode ter levado a uma diferente estratégia de ativação muscular, aumentando o recrutamento de outros músculos que também são recrutados durante a pedalada, porém, não foram afetados pela injeção HIP (como vasto medial, reto femoral, semitendinoso, glúteo máximo, etc), a fim de manter a potência mecânica durante o exercício. Tem sido sugerido que a dor muscular aguda aumenta a ativação de nociceptores aferentes do tipo III e IV que inibem a excitação de α -motoneurônio por meio de uma redução corticomotora para os músculos que receberam a injeção de HIP (BURNS; CHIPCHASE; SCHABRUN, 2016), alterando a ativação entre músculos que receberam ou não a injeção (ERVILHA et al., 2005). De fato, encontramos uma maior ativação no VL em relação ao BF no exercício na condição HIP, como indicado pelo aumento da co-contração dos músculos VL-BF. No geral, os resultados de EMG sugerem que reduções no desempenho físico com dor muscular experimentalmente induzida envolveram alterações na ativação muscular, embora essa sugestão possa merecer alguma cautela devido aos resultados controversos

relatados em outros estudos (ERVILHA et al., 2005; FALLA et al., 2007; SALOMONI et al., 2016).

Além disso, outras mudanças mediadas centralmente podem ser destacadas. Utilizamos o índice da razão alfa-beta do EEG para indicar como a dor muscular alteraria a ativação cerebral nas áreas do córtex responsáveis pelo processamento da dor. Estudos envolvendo dor, no geral, observam que a dor muscular diminui a banda alfa principalmente no córtex parietal e occipital, mas aumenta a banda beta na maioria das áreas do córtex, incluindo as regiões frontais (CHANG et al., 2001, 2003). De alguma forma, os achados do presente estudo confirmam essa sugestão, pois a análise do EEG em repouso indicou que a dor muscular alterou de forma significativa a ativação cortical, induzindo uma troca de frequência de bandas mais lentas para as mais rápidas no córtex pré-frontal (Fp1) e frontal (F3). Apesar da complexidade das respostas cerebrais aos estímulos de dor, nossos resultados de EEG em repouso podem indicar ativação menos sincronizada de um grande número de neurônios, como indicado pela redução da banda alfa (ROBERTSON; MARINO, 2015; VON STEIN; SARNTHEIN, 2000), em relação a um aumento nociceptivo nas áreas do córtex de processamento da dor, como indicado pelo aumento da banda beta (CHANG et al., 2003; PLATTNER et al., 2014). Pode-se argumentar que a injeção de HIP sobrecarregou as áreas do córtex de processamento de dor devido a um aumento do *feedback* aferente decorrente dos músculos periféricos que estavam sob estado de dor. Como resultado, isso pode ter levado a alterações no desempenho físico, dado o papel dos estímulos dolorosos no planejamento de respostas comportamentais/emocionais/motoras (CRAIG, 2009; FREDIANI; BUSSONE, 2019; PLATTNER et al., 2012).

Independentemente da injeção, encontramos uma mudança de frequências mais lenta para mais rápida no EEG do córtex pré-frontal e parietal (P3) durante o exercício (um efeito principal no tempo). No entanto, a injeção de HIP induziu a uma maior mudança de frequência no EEG durante o exercício. Essa resposta cortical provavelmente refletiu o trabalho cortical para processar estímulos de dor enquanto o exercício era regulado (CHANG et al., 2003; PLATTNER et al., 2012, 2014), pois a ativação principalmente no córtex pré-frontal tem sido associada à capacidade de lidar com sensações desagradáveis e dolorosas durante o exercício (CRAIG, 2002; PIRES et al., 2016; ROBERTSON; MARINO, 2015). Nesse sentido, se o córtex pré-frontal é uma área de processamento de sensações que desempenha um papel na regulação do exercício, a menor relação alfa-beta na condição HIP indicaria que esse córtex estava sobrecarregado, pois a interpretação do aumento de estímulos dolorosos periféricos

nessa condição exigiria um maior envolvimento do córtex pré-frontal nas respostas de planejamento motor e emocional (PLATTNER et al., 2012, 2014). Dado que o córtex pré-frontal desempenha um papel na integração de sinais aferentes, funções cognitivas e emocionais, essa região pode estar associada a uma interação entre as dimensões sensorial-discriminativa, afetivo-motivacional e avaliativa/cognitiva de regulação da dor e do exercício propostas pelo modelo tridimensional de dor (MELZACK; WALL, 1965; VENHORST; MICKLEWRIGHT; NOAKES, 2018).

Embora as respostas perceptivas ao exercício, como a PSE, a sensação de dor e o afeto, tenham piorado ao longo do período de exercício em ambas as condições, como resultado natural da progressão do exercício, elas foram mais acentuadas na condição HIP. Um estudo recente investigou o papel da PSE, fadiga muscular e da dor muscular como limitadores do exercício aeróbio, observou-se que os participantes interrompiam o exercício com níveis máximos PSE, mas com níveis submáximos de dor (STAIANO et al., 2018). Usando um modelo de TTE semelhante em nosso estudo, também observamos que os participantes pararam o exercício com níveis submáximos de sensação de dor. No entanto, nossos resultados mostraram que os participantes pararam o exercício nos níveis de sensação de dor, PSE e afeto similares entre as condições, apesar da maior sensação de dor no início do exercício e das diferentes progressões de dor, PSE e afeto durante o exercício na condição HIP. Esses resultados estão mais próximos da interpretação tradicional de que a sensação de dor desempenha um importante papel protetor em diferentes atividades comportamentais, incluindo o exercício físico (ASTOKORKI; MAUGER, 2017a; FREDIANI; BUSSONE, 2019; HAINLINE et al., 2017). Nesse sentido, dada a interação entre diferentes respostas perceptivas ao exercício (RAMALHO OLIVEIRA et al., 2015; VENHORST; MICKLEWRIGHT; NOAKES, 2018; VIANA et al., 2016), indivíduos com capacidade de tolerar níveis mais altos de sensação de dor podem, provavelmente, tolerar níveis mais altos de PSE e sensações desagradáveis, melhorando o desempenho em um exercício de potência mecânica fixa (STAIANO et al., 2018). Portanto, pode-se argumentar que a decisão de desengajar do exercício com dor muscular induzida leva em consideração diferentes respostas perceptivas, como a PSE (dimensão sensorial-discriminativa) e afeto (dimensão afetivo-motivacional).

Sendo assim, associando o modelo tridimensional (VENHORST; MICKLEWRIGHT; NOAKES, 2018) com nossos achados, podemos observar que o momento que os participantes desengajam/desistem do exercício pode ser interpretado como um processo cognitivo-avaliativo que considera outras duas dimensões interligadas, a sensorial-discriminativa e a

afetivo-motivacional, as quais podem indicar o custo-benefício da continuidade do exercício. Uma maior dor muscular induzida desde o início do exercício, além de uma maior PSE e menores sensações de prazer (i.e. afeto reduzido), poderiam sinalizar à dimensão avaliativa/cognitiva um maior custo-benefício da tarefa, levando ao julgamento para desengajar/desistir do exercício. Essa interação entre as dimensões sensorial-discriminativas e afetivo-motivacionais provavelmente refletiu uma maior predominância do custo sobre o benefício na realização do exercício com dor muscular induzida, levando os participantes a decidirem desistir do exercício e se livrarem das sensações desagradáveis.

7.2 Estudo 2: o efeito da expectativa em ingerir substância analgésica

No estudo 2, observamos um aumento de ~ 15% no tempo de exaustão quando os participantes ingeriram PCT. Nesse sentido, também encontramos uma resposta cardiopulmonar mais elevada durante o exercício na condição PCT quando comparada ao PLA. De uma certa forma, a melhora no desempenho físico observada na condição PCT estaria associada à crença de que a ingestão de paracetamol traria efeitos benéficos. Neste estudo, os participantes ingeriram placebo percebido como PCT, acreditando ser um analgésico (substância ativa) que melhoraria seu desempenho físico. Curiosamente, observamos uma menor ativação muscular dos músculos VL e BF na condição PCT quando comparado ao PLA, apesar da potência mecânica e cadência do pedal fixas e maior tempo até a exaustão nessa condição. A possível explicação destes achados envolve as alterações na taxa de disparo de unidades motoras no próprio músculo que recebeu a injeção de HIP, sendo que a dor muscular induzida reduz a taxa de disparo, porém, aumenta o recrutamento de novas unidades motoras para manter a contração muscular no exercício (TUCKER et al., 2009). Neste sentido, é possível que tenha ocorrido um aumento na atividade de outras fibras musculares no próprio músculo VL, fora da região na qual foi colocado o eletrodo. Vale destacar que, o gesto motor da pedalada envolve diversos músculos, no entanto, coletamos dados de EMG em apenas dois deles (ou seja, VL e BF). Desta forma, é possível que tenha ocorrido aumento da EMG de outros músculos, como o vasto medial, reto femoral, semitendinoso e glúteo máximo envolvidos na pedalada ou em diferentes áreas do VL, explicando assim a manutenção do teste de carga constante. De todas as formas, a ausência de mais medidas de EMG limitam essas sugestões.

Em nosso estudo 2, não observamos nenhum efeito do PCT na ativação cerebral em repouso e durante o exercício, na presença de dor muscular. Os estudos que envolvem dor

indicam uma redução da atividade cortical, principalmente áreas frontais ligadas à tomada de decisão e controle cognitivo (SEVEL et al., 2015; WAGER et al., 2004). Por outro lado, a analgesia por placebo também indica uma redução da atividade cortical, porém, com um aumento na ativação de áreas frontais, “revertendo” o estado de dor (KOBAN et al., 2012; WAGER et al., 2004). Talvez, a ausência de alterações na ativação cerebral que observamos em áreas envolvidas em processos cognitivos, como no córtex pré-frontal dorsolateral, córtex somatossensorial primário, córtex insular e córtex cingulado anterior (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2011; ELLINGSEN et al., 2013; SEVEL et al., 2015) possa indicar dois aspectos. Primeiro, a ausência de efeitos devido à ausência de uma substância farmacologicamente ativa, uma vez que usamos substância inerte (placebo) em ambas as condições. Segundo, que o maior potencial do efeito placebo esteja sobre respostas perceptivas e não de ativação cerebral, como abordado a seguir. Neste caso, o fato do presente estudo não ter usado um controle farmacologicamente ativo como controle positivo, como o paracetamol, limita essas argumentações, assim futuros estudos são necessários para elucidar essa questão.

Embora as respostas perceptivas durante o exercício, como PSE, dor e afeto tenham piorado ao longo do exercício em ambas as condições, apenas a PSE (dimensão sensorial-discriminativa) foi maior na condição PCT. Esse aumento na PSE foi acompanhado pela maior demanda cardiopulmonar para sustentar o exercício por um período de tempo mais prolongado. Observamos que dor e afeto não apresentaram diferenças entre as condições PCT e PLA, embora os participantes continuassem pedalando por mais tempo para o mesmo nível de dor e afeto. Portanto, a expectativa de ingerir um medicamento analgésico pode ter levado os participantes a aumentar a tolerância a sensações desagradáveis durante o exercício, que tem relação com o modelo tridimensional (VENHORST; MICKLEWRIGHT; NOAKES, 2018), uma vez que os participantes toleraram valores negativos de afeto por mais tempo na condição PCT. Em outras palavras, o PCT parece ter aletrado a dimensão afetivo-emocional, levando os participantes a julgarem um maior benefício em continuar o exercício por mais tempo em relação ao custo de sustentá-lo. Alguns estudos sugerem que o placebo pode melhorar a percepção de autoeficácia, uma percepção ligada à capacidade do indivíduo de executar determinados níveis de desempenho diante de sensações adversas (BANDURA, 1982; BANDURA et al., 1987). No caso do presente estudo, as sensações de desprazer foram causadas pela combinação da dor muscular induzida por HIP e da intensidade do exercício. Essa sensação de autoeficácia tem relação com o aspecto cognitivo-avaliativo, envolvendo processos de autorregulação e tomada de decisão de possivelmente desengajar/desistir ou manter por mais

tempo o exercício. Outro ponto interessante é que a percepção de autoeficácia induzida pela ingestão de placebo pode ativar a liberação de opioides (BANDURA et al., 1987). Vale ressaltar que a dor desempenha um papel importante de proteção e de regulação da intensidade durante o exercício (ASTOKORKI; MAUGER, 2017a; FREDIANI; BUSSONE, 2019; HAINLINE et al., 2017), de modo que o placebo percebido como um analgésico aparentemente não alterou a intensidade da sensação de dor, porém, melhorou a tolerância à dor dos participantes durante o exercício. Infelizmente, nem autoeficácia nem opioides foram medidos no presente estudo.

7.3 Aspectos metodológicos

Alguns pontos fortes e aspectos metodológicos da presente dissertação devem ser destacados. Nosso objetivo com o estudo 1 foi fornecer uma descrição abrangente das respostas neurofisiológicas e perceptivas a um exercício aeróbio sob dor muscular induzida por HIP, como prova de conceito. Antes do estudo 1, realizamos um estudo preliminar para testar diferentes volumes para verificar a eficácia das soluções salinas hipertônicas, analisar o *time course* da sensação de dor, verificar a confiabilidade da medida de desempenho no TTE e a mínima diferença detectável pela dor induzida, antes de explorar especificamente a eficácia do protocolo de dor muscular induzida no exercício aeróbio. Portanto, os estudos 1 e 2 foram realizados sob variabilidade controlada. Até onde sabemos, nenhum estudo prévio de dor forneceu evidências de efeitos da dor muscular induzida por HIP no desempenho físico em exercício aeróbio dinâmico, de grande massa muscular, usando um desenho experimental com o controle utilizado no presente estudo. Reconhecemos que esse controle experimental reduziu a validade externa dos achados, e pode ser considerada como uma limitação. No entanto, isso também forneceu a validade interna necessária para um estudo de prova de conceito. Estudos futuros sobre dor podem usar essa abordagem experimental para expandir esses resultados para diferentes cenários de exercícios.

De outro lado, este é o primeiro e único estudo que investigou o efeito do placebo percebido como paracetamol sob a dor muscular experimentalmente induzida e no desempenho físico envolvendo exercício aeróbio, respostas neurofisiológicas e perceptivas, em um desenho experimental controlado. Isso nos permitiu avançar com o conhecimento científico nessa temática. No entanto, devemos destacar que a ausência de um controle positivo com o uso da substância ativa (paracetamol), e a ausência de medidas de EMG em outros músculos envolvidos na pedalada, autoeficácia e opioides, são limitações importantes do presente estudo.

8 CONCLUSÃO

Os resultados do estudo 1 que demonstraram a redução no tempo até a exaustão em exercício realizado com dor muscular experimentalmente induzida foi acompanhada com alterações centrais, tais como redução da ativação muscular e mudança da EEG de frequência mais lenta para mais rápida em áreas do córtex responsáveis pelo processamento da dor. Além disso, respostas perceptivas como PSE, sensação de dor e afeto, sugeriram uma interação entre as dimensões sensorial-discriminativa e afetivo-motivacional, as quais parecem associadas ao menor desempenho (dimensão avaliativa-cognitiva), e que pareceram ter um papel similar na regulação do desempenho físico neste tipo de exercício. Por outro lado, resultados do estudo 2 demonstraram que a ingestão de placebo percebido como paracetamol melhorou o tempo até a exaustão sem alterar as respostas corticais. Porém, esta intervenção parece ter alterado a dimensão afetivo-motivacional, aumentando a tolerância às sensações de desconforto ao exercício realizado sob dor muscular.

REFERÊNCIAS¹

- ALKATAN, M. et al. Improved Function and Reduced Pain after Swimming and Cycling Training in Patients with Osteoarthritis. **The Journal of rheumatology**, v. 43, n. 3, p. 666–672, mar. 2016.
- AMANN, M. et al. Arterial oxygenation influences central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans. **The Journal of physiology**, v. 575, n. Pt 3, p. 937–952, set. 2006.
- AMANN, M. et al. Implications of group III and IV muscle afferents for high-intensity endurance exercise performance in humans. **The Journal of physiology**, v. 589, n. Pt 21, p. 5299–5309, 1 nov. 2011.
- AMANN, M. et al. On the Influence of Group III/IV Muscle Afferent Feedback on Endurance Exercise Performance. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 48, n. 4, 2020.
- AMANZIO, M. et al. Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. **Human brain mapping**, v. 34, n. 3, p. 738–752, mar. 2013.
- ASTOKORKI, A. H.; MAUGER, A. R. Tolerance of exercise-induced pain at a fixed rating of perceived exertion predicts time trial cycling performance. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 27, n. 3, p. 309–317, 2017a.
- ASTOKORKI, A. H.; MAUGER, A. R. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces exercise-induced perceived pain and improves endurance exercise performance. **European Journal of Applied Physiology**, v. 117, n. 3, p. 483–492, mar. 2017b.
- BALL, N.; SCURR, J. Electromyography normalization methods for high-velocity muscle actions: review and recommendations. **Journal of applied biomechanics**, v. 29, n. 5, p. 600–608, out. 2013.
- BANDURA, A. **Self-efficacy mechanism in human agency**. **American Psychologist** US American Psychological Association, , 1982.
- BANDURA, A. et al. **Perceived self-efficacy and pain control: Opioid and nonopioid mechanisms**. **Journal of Personality and Social Psychology** US American Psychological Association, , 1987.
- BAUM, B. S.; LI, L. Lower extremity muscle activities during cycling are influenced by load and frequency. **J Electromyogr Kinesiol**, v. 13, n. 2, p. 181–190, 2003.
- BEEDIE, C. J. et al. Placebo effects of caffeine on cycling performance. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 38, n. 12, p. 2159–2164, dez. 2006.
- BENEDETTI, F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. **Neuron**, v. 84, n. 3, p. 623–637, nov. 2014.
- BENEDETTI, F.; CARLINO, E.; POLLO, A. How Placebos Change the Patient's Brain. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 1, p. 339–354, 30 jan. 2011.
- BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**, v. 14, n. 5, p. 377–381, 1982.
- BRIETZKE, C. et al. Caffeine Effects on VO2MAX Test Outcomes Investigated by a Placebo Perceived-as-Caffeine Design. **Nutrition and Health**, 2017.
- BROCHNER NIELSEN, N. P. et al. Changes in Motor Coordination Induced by Local Fatigue during a Sprint Cycling Task. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 50, n. 7, p. 1394–1404, jul. 2018.
- BURNS, E.; CHIPCHASE, L. S.; SCHABRUN, S. M. Primary sensory and motor cortex function in response to acute muscle pain: A systematic review and meta-analysis. **European journal of pain**, v. 20, n. 8, p. 1203–1213, set. 2016.
- CHANG, P. F. et al. Different EEG topographic effects of painful and non-painful intramuscular stimulation in man. **Experimental brain research**, v. 141, n. 2, p. 195–203, nov. 2001.
- CHANG, P. F. et al. Psychophysical and EEG responses to repeated experimental muscle pain in humans: pain intensity encodes EEG activity. **Brain research bulletin**, v. 59, n. 6, p. 533–543, fev. 2003.
- CLARK, V. R. et al. Placebo effect of carbohydrate feedings during a 40-km cycling time trial. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 32, n. 9, p. 1642–1647, 2000.

- COLLOCA, L. et al. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. **Pain**, v. 154, n. 4, p. 511–514, abr. 2013.
- COLLOCA, L. The Placebo Effect in Pain Therapies. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 59, p. 191–211, jan. 2019.
- COOK, D. B. et al. Naturally occurring muscle pain during exercise: assessment and experimental evidence. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 29, n. 8, p. 999–1012, ago. 1997.
- CRAIG, A. D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 3, n. 8, p. 655–666, ago. 2002.
- CRAIG, A. D. B. **How do you feel-now? The anterior insula and human awareness.** **Nature reviews. Neuroscience** England, jan. 2009.
- DAMIEN, J. et al. Pain Modulation: From Conditioned Pain Modulation to Placebo and Nocebo Effects in Experimental and Clinical Pain. **International review of neurobiology**, v. 139, p. 255–296, 2018.
- DE PAUW, K. et al. Guidelines to classify subject groups in sport-science research. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 8, n. 2, p. 111–122, 2013.
- EIPPERT, F. et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. **Neuron**, v. 63, n. 4, p. 533–543, ago. 2009a.
- EIPPERT, F. et al. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. **Science (New York, N.Y.)**, v. 326, n. 5951, p. 404, out. 2009b.
- EKKEKAKIS, P.; PETRUZZELLO, S. J. Analysis of the affect measurement conundrum in exercise psychology: II. A conceptual and methodological critique of the Exercise-induced Feeling Inventory. **Psychology of Sport and Exercise**, v. 2, n. 1, p. 1–26, 2001.
- ELLINGSEN, D.-M. et al. Placebo improves pleasure and pain through opposite modulation of sensory processing. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 44, p. 17993–17998, out. 2013.
- ERICSON, M. O. et al. Muscular activity during ergometer cycling. **Scand J Rehabil Med**, v. 17, n. 2, p. 53–61, 1985.
- 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, 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, fev. 2007.
- 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.
- FINNISS, D. G. et al. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. **Lancet (London, England)**, v. 375, n. 9715, p. 686–695, fev. 2010.
- FOAD, A. J.; BEEDIE, C. J.; COLEMAN, D. A. Pharmacological and psychological effects of caffeine ingestion in 40-km cycling performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 1, p. 158–165, 2008.
- FOGELHOLM, M. et al. International Physical Activity Questionnaire: Validity against fitness. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 38, n. 4, p. 753–760, abr. 2006.
- FOSTER, J. et al. Effect of acetaminophen ingestion on thermoregulation of normothermic, non-febrile humans. **Frontiers in pharmacology**, v. 7, p. 54, 2016.
- FREDIANI, F.; BUSSONE, G. When does the brain choose pain? **Neurological sciences**, v. 40, n. Suppl 1, p. 27–29, maio 2019.
- FTAITI, F. et al. Changes in EEG activity before and after exhaustive exercise in sedentary women in neutral and

hot environments. **Applied ergonomics**, v. 41, n. 6, p. 806–811, out. 2010.

GRAVEN-NIELSEN, T. et al. Experimental muscle pain: A quantitative study of local and referred pain in humans following injection of hypertonic saline. **Journal of Musculoskeletal Pain**, v. 5, n. 1, p. 49–69, 1997a.

GRAVEN-NIELSEN, T. et al. Stimulus-response functions in areas with experimentally induced referred muscle pain--a psychophysical study. **Brain research**, v. 744, n. 1, p. 121–128, jan. 1997b.

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, 2002.

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.; MENSE, 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, 1997.

HAINLINE, B. et al. Pain in elite athletes-neurophysiological, biomechanical and psychosocial considerations: a narrative review. **British journal of sports medicine**, v. 51, n. 17, p. 1259–1264, set. 2017.

HERMENS, H. J. et al. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **Journal of electromyography and kinesiology**, v. 10, n. 5, p. 361–374, out. 2000.

HOPKINS, W. G. Measures of reliability in sports medicine and science. **Sports Medicine**, v. 30, n. 1, p. 1–15, 2000.

HOPKINS, W. G. et al. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 41, n. 1, p. 3–13, 2009.

HURST, P. et al. The Placebo and Nocebo effect on sports performance: A systematic review. **European journal of sport science**, v. 20, n. 3, p. 279–292, abr. 2020.

HYLANDS-WHITE, N.; DUARTE, R. V.; RAPHAEL, J. H. An overview of treatment approaches for chronic pain management. **Rheumatology international**, v. 37, n. 1, p. 29–42, jan. 2017.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Generalized equations for predicting body density of men. 1978. **Br J Nutr**, v. 91, n. 1, p. 161–168, 2004.

KENDIG, C. E. What is proof of concept research and how does it generate epistemic and ethical categories for future scientific practice? **Science and engineering ethics**, v. 22, n. 3, p. 735–753, jun. 2016.

KENNEDY, D. S. et al. Firing of antagonist small-diameter muscle afferents reduces voluntary activation and torque of elbow flexors. **J Physiol**, v. 591, n. 14, p. 3591–3604, 2013.

KHAN, S. I. et al. Effect of experimental muscle pain on maximal voluntary activation of human biceps brachii muscle. **Journal of applied physiology**, v. 111, n. 3, p. 743–750, set. 2011.

KING, E. et al. Athletic groin pain: a systematic review and meta-analysis of surgical versus physical therapy rehabilitation outcomes. **British journal of sports medicine**, v. 49, n. 22, p. 1447–1451, nov. 2015.

KNUTSON, L. M. et al. A study of various normalization procedures for within day electromyographic data. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 4, n. 1, p. 47–59, 1994.

KOBAN, L. et al. Placebo Analgesia Affects Brain Correlates of Error Processing. **PLOS ONE**, v. 7, n. 11, p. e49784, 21 nov. 2012.

KUNENE, S. H.; TAUkobong, N. P.; RAMKLASS, S. Rehabilitation approaches to anterior knee pain among runners: A scoping review. **The South African journal of physiotherapy**, v. 76, n. 1, p. 1342, 2020.

MAUGER, A. R. et al. Acute acetaminophen (paracetamol) ingestion improves time to exhaustion during exercise in the heat. **Experimental physiology**, v. 99, n. 1, p. 164–171, jan. 2014.

MAUGER, A. R.; HOPKER, J. G. The effect of acetaminophen ingestion on cortico-spinal excitability. **Canadian**

journal of physiology and pharmacology, v. 91, n. 2, p. 187–189, fev. 2013.

MAUGER, A. R.; JONES, A. M.; WILLIAMS, C. A. Influence of acetaminophen on performance during time trial cycling. **Journal of Applied Physiology**, v. 108, n. 1, p. 98–104, 12 nov. 2009.

MAUGER, A. R.; JONES, A. M.; WILLIAMS, C. A. Influence of acetaminophen on performance during time trial cycling. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 108, n. 1, p. 98–104, jan. 2010.

MCKENNA, M. J.; BANGSBO, J.; RENAUD, J. M. Muscle K⁺, Na⁺, and Cl disturbances and Na⁺-K⁺ pump inactivation: implications for fatigue. **Journal Applied Physiology**, v. 104, n. 1, p. 288–295, 2008.

MELZACK, R.; CASEY, K. L. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. **The skin senses**, v. 1, p. 423–443, 1968.

MELZACK, R.; KATZ, J. Pain. **Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science**, v. 4, n. 1, p. 1–15, jan. 2013.

MELZACK, R.; WALL, P. D. Pain mechanisms: a new theory. **Science (New York, N.Y.)**, v. 150, n. 3699, p. 971–979, nov. 1965.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. **Classification of Chronic Pain**. [s.l.: s.n.].

MERSKEY, H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. **Pain**, v. 6, p. 249–252, 1979.

MEZZANI, A. Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 14, n. Supplement_1, p. S3–S11, jul. 2017.

MOAYEDI, M.; DAVIS, K. D. Theories of pain: from specificity to gate control. **Journal of neurophysiology**, v. 109, n. 1, p. 5–12, jan. 2013.

NIELSEN, B. et al. Brain activity and fatigue during prolonged exercise in the heat. **Pflugers Archiv : European journal of physiology**, v. 442, n. 1, p. 41–48, abr. 2001.

NYBO, L.; NIELSEN, B. Perceived exertion is associated with an altered brain activity during exercise with progressive hyperthermia. **Journal Applied Physiology**, v. 91, n. 5, p. 2017–2023, 2001.

PETROVIC, P. et al. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. **Science**, v. 295, n. 5560, p. 1737–1740, 2002.

PETROVIC, P. et al. Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. **Neuron**, v. 46, n. 6, p. 957–969, 2005.

PIRES, F. O. et al. Cardiopulmonary, blood metabolite and rating of perceived exertion responses to constant exercises performed at different intensities until exhaustion. **British Journal of Sports Medicine**, v. 45, n. 14, p. 1119–1125, 2011.

PIRES, F. O. et al. Cerebral Regulation in Different Maximal Aerobic Exercise Modes. **Frontiers in Physiology**, v. 7, p. 253, 2016.

PIRES, F. O. et al. Caffeine and Placebo Improved Maximal Exercise Performance Despite Unchanged Motor Cortex Activation and Greater Prefrontal Cortex Deoxygenation. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 1144, 2018a.

PIRES, F. O. et al. Mental fatigue alters cortical activation and psychological responses, impairing performance in a distance-based cycling trial. **Frontiers in physiology**, v. 16, n. 9, p. 227, 2018b.

PIVIK, R. T. et al. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. **Psychophysiology**, v. 30, n. 6, p. 547–558, nov. 1993.

PLATTNER, K. et al. The response of cortical alpha activity to pain and neuromuscular changes caused by exercise-induced muscle damage. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 24, n. 1, p. 166–178, fev. 2012.

PLATTNER, K. et al. Changes in cortical beta activity related to a biceps brachii movement task while experiencing exercise induced muscle damage. **Physiology & behavior**, v. 123, p. 1–10, jan. 2014.

RAHAVARD, B. B.; CANDIDO, K. D.; KNEZEVIC, N. N. Different pain responses to chronic and acute pain in

- various ethnic/racial groups. **Pain management**, v. 7, n. 5, p. 427–453, set. 2017.
- RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **PAIN**, v. 161, n. 9, 2020.
- RAMALHO OLIVEIRA, B. R. et al. Prediction of Affective Responses in Aerobic Exercise Sessions. **CNS & neurological disorders drug targets**, v. 14, n. 9, p. 1214–1218, 2015.
- RICE, D. A. et al. Experimental knee pain impairs joint torque and rate of force development in isometric and isokinetic muscle activation. **European journal of applied physiology**, v. 119, n. 9, p. 2065–2073, set. 2019.
- ROBERTSON, C. V.; MARINO, F. E. Prefrontal and motor cortex EEG responses and their relationship to ventilatory thresholds during exhaustive incremental exercise. **European journal of applied physiology**, v. 115, n. 9, p. 1939–1948, 2015.
- SALOMONI, S. 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.
- SEVEL, L. S. et al. Placebo analgesia enhances descending pain-related effective connectivity: a dynamic causal modeling study of endogenous pain modulation. **The journal of pain : official journal of the American Pain Society**, v. 16, n. 8, p. 760–768, ago. 2015.
- SMITH, S. A. et al. Muscle pain induced by hypertonic saline in the knee extensors decreases single-limb isometric time to task failure. **European Journal of Applied Physiology**, 2020.
- STAIANO, W. et al. The cardinal exercise stopper: Muscle fatigue, muscle pain or perception of effort? **Progress in brain research**, v. 240, p. 175–200, 2018.
- TAYLOR, J. L. et al. Neural contributions to muscle fatigue: from the brain to the muscle and back again. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 48, n. 11, p. 2294–2306, nov. 2016.
- TREDE, R.-D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. **Pain reports**, v. 3, n. 2, p. e643–e643, 5 mar. 2018.
- TROMPETER, K.; FETT, D.; PLATEN, P. Prevalence of Back Pain in Sports: A Systematic Review of the Literature. **Sports Med**, v. 47, n. 6, p. 1183–1207, 2017.
- TUCKER, K. et al. Motor unit recruitment strategies are altered during deep-tissue pain. **The Journal of neuroscience**, v. 29, n. 35, p. 10820–10826, set. 2009.
- VADALA, G. et al. Physical Activity for the Treatment of Chronic Low Back Pain in Elderly Patients: A Systematic Review. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 4, abr. 2020.
- VASCONCELOS, G. et al. A comprehensive integrative perspective of the anaerobic threshold engine. **Physiology and Behavior**, 2019.
- VENHORST, A.; MICKLEWRIGHT, D.; NOAKES, T. D. Towards a three-dimensional framework of centrally regulated and goal-directed exercise behaviour: a narrative review. **British journal of sports medicine**, v. 52, n. 15, p. 957–966, ago. 2018.
- VIANA, B. F. et al. Correlates of Mood and RPE During Multi-Lap Off-Road Cycling. **Appl Psychophysiol Biofeedback**, v. 41, n. 1, p. 1–7, 2016.
- VON STEIN, A.; SARNTHEIN, J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. **International journal of psychophysiology**, v. 38, n. 3, p. 301–313, dez. 2000.
- WAGER, T. D. et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. **Science**, v. 303, n. 5661, p. 1162–1167, 2004.
- WEIR, J. P. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. **Journal of strength and conditioning research**, v. 19, n. 1, p. 231–240, fev. 2005.
- WINTER, D. **Biomechanics and motor control of human movement**. Wiley-Interscience: Toronto-Ontario: [s.n.].

¹De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023 (2002).

ANEXOS

Anexo A – Escala de sensação de dor

0	No pain at all
½	Very faint pain (just noticeable)
1	Weak pain
2	Mild pain
3	Moderate pain
4	Somewhat strong pain
5	Strong pain
6	
7	Very strong pain
8	
9	
10	Extremely intense pain (almost unbearable)
●	Unbearable pain

Anexo B – Escala de percepção subjetiva de esforço

ESCALA DE BORG

6

7- Muito Fácil

8

9- Fácil

10

11- Relativamente Fácil

12

13- Ligeiramente Cansativo

14

15- Cansativo

16

17- Muito Cansativo

18

19- Exhaustivo

20

*Anexo C – Feeling Scale***ESCALA DE SENTIMENTO***– Feeling Scale –*

+5	MUITO BOM
+4	
+3	BOM
+2	
+1	RAZOAVELMENTE BOM
0	NEUTRO
-1	RAZOAVELMENTE RUIM
-2	
-3	RUIM
-4	
-5	MUITO RUIM
Hardy & Rejeski (1989)	

APÊNDICE 1

Busca sistemática

Tabela 1- Número de estudos pesquisados nas bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus, tendo *exercise AND performance AND endurance AND muscle pain* como palavras-chave.

Base de dados	16 de abril, 2020
PubMed	435
Web of Science	361
Scopus	369
Total	1165

Tabela 2- Características dos estudos recuperados da pesquisa sistemática.

Estudo	n	Sexo	Idade	Intervenção	Participantes	Modelo de indução de dor	Grupo controle com dor	Modelo de exercício
Angius et al. 2018	12	M e F	24.0 ± 5.0	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Angius et al. 2019	12	M e F	23.0 ± 3.0	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Astokorki et al. 2016	32	M e F	29.0 ± 6.0	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Astokorki et al. 2017	22	M e F	33.0 ± 8.0	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Astorino et al. 2012a	8	M	28.0 ± 6.0	Aguda	Atletas	Exercício	Não	Ciclismo
Astorino et al. 2012b	8	M	26.7 ± 5.9	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Astorino et al. 2012c	10	F	22.1 ± 1.9	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Black et al. 2013	10	M e F	22.6 ± 3.0	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Byrne et al. 2019	23	M e F	26.0 ± 5.0	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Isometria
Duncan et al. 2013	14	M e F	23.5 ± 3.5	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Flood et al. 2017	27	M	23.0 ± 4.0	Aguda	Fisicamente ativo	Estímulo nociceptivo	Não	Isometria
Ganio et al. 2011	11	M	25.0 ± 6.0	Aguda	Atletas	Exercício	Não	Ciclismo
Gonglach et al. 2016	13	M	22.0 ± 5.0	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Motl et al. 2003	16	M	21.4 ± 2.3	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Paulev et al. 1989	17	M	26 (22-32)*	Aguda	Atletas	Injeção de naloxona	Sim	Corrida
Ryan et al. 2012	8	M	26.0 ± 4.0	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Staiano et al. 2018a	11	M	29.0 ± 7.0	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Staiano et al. 2018b	12	M e F	26.0 ± 2.0	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Ciclismo
Struhár et al. 2018	10	M	24.8 ± 3.4	Aguda	Fisicamente ativo	Exercício	Não	Corrida

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020

Nota de rodapé: n é o tamanho da amostra; masculino (M) e feminino (F); a idade é dada em anos (média ± desvio padrão), *mediana, valores mínimo e máximo. A intervenção refere-se à dor muscular aguda ou crônica; a dor muscular foi induzida por dor muscular induzida por exercício ou estímulos nociceptivos por meio da oclusão do manguito ou injeção de naxolona. Esta busca sistemática foi conduzida de acordo com os critérios PICO, conforme sugerido em um Systematic Review Handbook (HIGGINS and GREEN, 2008), tendo indivíduos de ambos os sexos (ou seja, População) submetidos a algum modelo de dor muscular induzida (ou seja, Intervenção) que tinha no desenho experimental um grupo de controle de dor (ou seja, Comparação) em um resultado de desempenho físico, como tempo de exercício (ou seja, “Outcome” - Resultado). A tabela acima mostra que nenhum estudo recuperado investigou os efeitos da dor muscular induzida no desempenho de exercícios aeróbico por meio do modelo de injeção de solução salina hipertônica.

Referências da busca sistemática

- ANGIUS, L. et al. Bilateral extracephalic transcranial direct current stimulation improves endurance performance in healthy individuals. **Brain stimulation**, v. 11, n. 1, p. 108–117, jan. 2018.
- ANGIUS, L. et al. Transcranial Direct Current Stimulation over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Improves Inhibitory Control and Endurance Performance in Healthy Individuals. **Neuroscience**, v. 419, p. 34–45, nov. 2019.
- ASTOKORKI, A. H.; MAUGER, A. R. Tolerance of exercise-induced pain at a fixed rating of perceived exertion predicts time trial cycling performance. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 27, n. 3, p. 309–317, 2017a.
- ASTOKORKI, A. H.; MAUGER, A. R. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces exercise-induced perceived pain and improves endurance exercise performance. **European Journal of Applied Physiology**, v. 117, n. 3, p. 483–492, mar. 2017b.
- ASTORINO, T. A. et al. Effect of caffeine on RPE and perceptions of pain, arousal, and pleasure/displeasure during a cycling time trial in endurance trained and active men. **Physiology and Behavior**, v. 106, n. 2, p. 211–217, 2012.
- ASTORINO, T. A. et al. Effect of caffeine on RPE and perceptions of pain, arousal, and pleasure/displeasure during a cycling time trial in endurance trained and active men. **Physiology and Behavior**, v. 106, n. 2, p. 211–217, 2012.
- ASTORINO, T. A.; ROUPOLI, L. R.; VALDIVIESO, B. R. Caffeine does not alter RPE or pain perception during intense exercise in active women. **Appetite**, v. 59, n. 2, p. 585–590, out. 2012.
- BLACK, C. D.; DOBSON, R. M. Prior eccentric exercise augments muscle pain and perception of effort during cycling exercise. **The Clinical journal of pain**, v. 29, n. 5, p. 443–449, maio 2013.
- BYRNE, R.; FLOOD, A. The influence of transcranial direct current stimulation on pain affect and endurance exercise. **Psychology of Sport and Exercise**, v. 45, p. 101554, 2019.
- DUNCAN, M. J.; HANKEY, J. The effect of a caffeinated energy drink on various psychological measures during submaximal cycling. **Physiology & behavior**, v. 116–117, p. 60–65, maio 2013.
- FLOOD, A.; WADDINGTON, G.; CATHCART, S. Examining the relationship between endogenous pain modulation capacity and endurance exercise performance. **Research in sports medicine (Print)**, v. 25, n. 3, p. 300–312, 2017.
- GANIO, M. S. et al. Caffeine lowers muscle pain during exercise in hot but not cool environments. **Physiology & behavior**, v. 102, n. 3–4, p. 429–435, mar. 2011.
- GONGLACH, A. R. et al. Muscle pain as a regulator of cycling intensity: Effect of caffeine ingestion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 48, n. 2, p. 287–296, 2016.
- HIGGINS, J.; GREEN, S. (EDS.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. 2008.
- MOTL, R. W.; O'CONNOR, P. J.; DISHMAN, R. K. Effect of caffeine on perceptions of leg muscle pain during moderate intensity cycling exercise. **J Pain**, v. 4, n. 6, p. 316–321, 2003.
- PAULEV, P. E. et al. Opioid involvement in the perception of pain due to endurance exercise in trained man. **The Japanese journal of physiology**, v. 39, n. 1, p. 67–74, 1989.
- RYAN, E. J. et al. Low-dose caffeine administered in chewing gum does not enhance cycling to exhaustion. **Journal of strength and conditioning research**, v. 26, n. 3, p. 844–850, mar. 2012.
- STAIANO, W. et al. The cardinal exercise stopper: Muscle fatigue, muscle pain or perception of effort? **Progress in brain research**, v. 240, p. 175–200, 2018.
- STAIANO, W. et al. The cardinal exercise stopper: Muscle fatigue, muscle pain or perception of effort? **Progress in brain research**, v. 240, p. 175–200, 2018.
- STRUHÁR, I.; KUMSTÁT, M.; KRÁLOVÁ, D. M. Effect of Compression Garments on Physiological Responses After Uphill Running. **Journal of human kinetics**, v. 61, p. 119–129, 23 mar. 2018.

APÊNDICE 2

Resultados do estudo preliminar

Na primeira visita ao laboratório, os participantes responderam o questionário de Mc’Gill após as injeções de HIP, esse questionário avalia a qualidade da dor e apresenta categorias como sensorial, afetivo, miscelânea. Na tabela 1, demonstramos a caracterização das respostas dos participantes responsivos e menos responsivos ao modelo de indução de dor, apresentamos as porcentagens de frequência acima de 30%, conforme realizado no artigo recente de Smith et al. (2020).

Tabela 1 – Caracterização das respostas do questionário Mc’Gill para avaliação da qualidade da dor apresentados.

Categoria	Descritor (% Frequência)	
	Responsivos (n=17)	Menos responsivos (n=14)
Sensorial	Crescente (53%)	Crescente (36%)
	Aguda (71%)	Aguda (57%)
	Caibra (65%)	Caibra (50%)
	Dolorida (59%)	Dolorida (36%)
Afetivo	Nenhum descritor atingiu 30%	Nenhum descritor atingiu 30%
Avaliativo	Intensa (53%)	Perturbadora (50%)
Miscelânea	Nenhum descritor atingiu 30%	Nenhum descritor atingiu 30%
Intensidade de dor	Desconfortante (59%)	Desconfortante (71%)

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020

Time course da sensação de dor

A figura 1 mostra o comportamento da dor dos 17 participantes responsivos selecionados para participar dos estudos 1 e 2, além disso, mostra o comportamento da dor dos 14 participantes que foram menos responsivos e excluídos do estudo, observamos um pico de dor dentro do primeiro minuto após a injeção nos dois grupos, e apresentando uma redução exponencial em direção a zero (sem dor) em aproximadamente 16 minutos (Fig. 1).

Figura 1 – *Time course* de dor após injeção de solução salina hipertônica no músculo vasto lateral nas duas pernas com volume de 2,0 ml (n = 17 participantes responsivos e 14 participantes menos responsivos).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Resultados da sessão baseline

Para as respostas cardiopulmonares encontramos efeito principal do tempo para VO_2 ($F = 9,46$; $P < 0,001$), VE ($F = 29,76$; $P < 0,001$) e FC ($F = 344,71$; $P < 0,001$) esse aumento dessas variáveis estão ligadas a um maior recrutamento muscular, que apresentou resultados similares ao longo do exercício, com efeito principal do tempo para os músculos VL ($F = 5,25$; $P = 0,007$) e BF ($F = 12,27$; $P < 0,001$), mas sem efeito na $\%\text{CO}_{\text{CON}}$ ($F = 2,32$; $P = 0,10$), esses resultados podem ser visualizados nas figuras 2 e 3, respectivamente.

Figura 2 – Respostas cardiopulmonares referentes ao VO_2 (painel A), VE (painel B) e FC (painel C) durante o TTE na condição controle. O símbolo indica o efeito principal do tempo (*).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Figura 3 – Respostas de EMG do músculo VL (painel A), músculo BF (painel B) e %CO_{CON} (painel C) durante o TTE na condição controle. O símbolo indica o efeito principal do tempo (*).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Os dados de EEG durante o exercício demonstra efeito principal do tempo para a derivação Fp1 ($F = 4,59$; $P = 0,008$), mas não para as outras derivações, como F3 ($F = 1,62$; $P = 0,20$), Cz ($F = 1,64$; $P = 0,19$) e P3 ($F = 1,91$; $P = 0,14$), esses resultados são apresentados na figura 4. Vale ressaltar que não na sessão *baseline*, não houve presença de injeção (i.e. HIP ou ISO) e por este motivo, não temos dados comparando repouso pré e pós injeção. Em relação as variáveis perceptivas podemos observar efeito principal do tempo para PSE ($F = 352,57$; $P < 0,001$), dor ($F = 46,92$; $P < 0,001$) e afeto ($F = 42,10$; $P < 0,001$), conforme demonstrado na figura 5.

Figura 4 – Respostas de EEG referentes a razão alfa-beta durante o TTE na condição controle nas derivações Fp1 (painel A), F3 (painel B), Cz (painel C) e P3 (painel D). O símbolo indica o efeito principal do tempo (*).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

Figura 5 - Respostas perceptivas de dor (painel A), PSE (painel B) e afeto (painel C) durante o TTE na condição controle. O símbolo indica o efeito principal do tempo (*).

Fonte: Raul Canestri Galvino Reis, 2020.

APÊNDICE 3

Declaração de submissão

Psychophysiology

Experimentally induced muscle pain effects on endurance performance: a proof-of-concept study approaching neurophysiological and perceptual responses

Journal:	<i>Psychophysiology</i>
Manuscript ID	PsyP-2020-0366
Wiley - Manuscript type:	Original article
Date Submitted by the Author:	06-Aug-2020
Complete List of Authors:	Canestri, Raul; University of São Paulo, Franco-Alvarenga, Paulo; Federal University of São Paulo, Santos, Brazil, Human Movement Science and Rehabilitation Program Brietzke, Cayque; Federal University of São Paulo, Human Movement Science and Rehabilitation Program Vinícius, Ítalo; University of São Paulo, Exercise Psychophysiology Research Group, School of Arts, Sciences and Humanities Smith, Samuel; University of Kent, School of Sport and Exercise Sciences Mauger, Alexis; School of Sport and Exercise Sciences Goethel, Márcio; University of São Paulo, Exercise Psychophysiology Research Group, School of Arts, Sciences and Humanities; University of Porto, Centre of Research, Education, Innovation and Intervention in Sport, Faculty of Sport; University of Porto, Porto Biomechanics Laboratory (LABIOMEPE) Pires, Flavio; University of São Paulo, School of Arts, Sciences and Humanities
Keywords:	cortex, endurance performance, hypertonic saline, perceived exertion, Fatigue < Content/Topics
Abstract:	Theoretically, pain arising from the exercise itself potentiates fatigue and accelerate the endurance exercise performance reduction. We approached neurophysiological and perceptual responses to endurance exercise performed under muscle pain experimentally induced by a model that separates muscle pain from muscle fatigue. After a series of pilot studies investigating different hypertonic volumes, 17 healthy males performed a preliminary VO2PEAK test and were familiarized with a time-to-exhaustion exercise (80% of the peak power output in VO2PEAK test). They then performed a baseline exercise session before performing the exercise with hypertonic and isotonic saline injections in a crossover, counterbalanced design. We measured several neurophysiological and perceptual responses at rest and during exercise, such as electroencephalography (EEG) in frontal, prefrontal, parietal and motor cortex, electromyography (EMG) of vastus lateralis and biceps femoris muscles, ratings of perceived exertion (RPE), pain sensation and affect. The hypertonic injection reduced the resting EEG alpha-beta ratio in the frontal and prefrontal cortex. When compared to exercise performed

Psychophysiology

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

	after the isotonic injection ($430.5 \pm 152.6s$), hypertonic injection shortened the time-to-exhaustion ($357.5 \pm 173.0s$), reduced the EMG of vastus lateralis and biceps femoris, and increased the muscle co-contraction during exercise. The hypertonic injection also reduced the EEG alpha-beta ratio in the prefrontal and parietal cortex, increased RPE and pain sensation, but reduced the affect during exercise. This proof-of-concept study showed that the reduced endurance exercise performance with hypertonic-induced muscle pain was accompanied by a reduced motor command to peripheral muscles, slower-to-higher EEG frequencies shift in cortex areas, and increased perceptual responses.