

**KARINA HENRIQUE BINDA**

**Efeito do exercício físico na nocicepção induzida no modelo de doença de  
Parkinson em ratos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Sistemas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Biologia Morfofuncional

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marucia Chacur

Co-orientadora: Dr<sup>a</sup> Caroline Cristiano Real Gregório

Versão Original

São Paulo

2020

## RESUMO

Binda, KH. **Efeito do exercício físico na nocicepção induzida no modelo de doença de Parkinson em ratos**. 2019. 98f. Dissertação (Mestrado em Ciências Morfofuncionais) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

A doença de Parkinson (DP), segunda doença neurodegenerativa mais comum entre as pessoas idosas, causa um grande impacto socioeconômico tendo em vista o aumento da expectativa de vida da população mundial. Além de alterações motoras, há uma prevalência muito alta de quadros de dor, na maioria das vezes negligenciados, com uma piora ainda maior na qualidade de vida dos pacientes. O exercício físico, por sua vez, já foi descrito por seus efeitos benéficos na DP, por exemplo neuroproteção em modelos animais e melhora da qualidade de vida e do limiar de dor dos pacientes. O objetivo deste projeto foi estudar o possível papel do exercício no limiar de dor em um modelo da doença de Parkinson unilateral induzido por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) e os possíveis mecanismos envolvidos. Para isso, avaliamos o comportamento nociceptivo (hiperalgesia mecânica) e motor (teste do cilindro), e a expressão de receptores opioides (MOR, DOR e KOR) e canabinoides (CB1 e CB2) em regiões do sistema nervoso envolvidos com a resposta álgica, sendo elas: substância cinzenta periaquedutal (PAG), tálamo e córtex do cíngulo anterior (ACC). A expressão dos receptores foi analisada pelas técnicas de imunistoquímica e *Western Blotting*. Ainda, foi realizada autorradiografia para análise da densidade sináptica e neuroinflamação, bem como do receptor opioide tipo MOR. As análises foram feitas em ratos submetidos ao modelo da DP e ao protocolo de exercício em esteira, que foi iniciado 15 dias pós-operatório (PO) e realizado 3x/semana, durante 40 minutos, por 5 semanas em uma velocidade de 10m/min. A resposta motora foi investigada em três momentos do estudo, medida basal (antes da indução do modelo), 7 dias e 49 dias após a indução do modelo da DP. Já a nocicepção foi avaliada, em 6 momentos distintos, medida basal (antes da indução do modelo), 7, 14, 21, 28, 35, 42 e 49 dias PO. Ao término do protocolo os animais foram eutanasiados (49 dias PO), os encéfalos removidos e submetidos às técnicas descritas acima. Nossos resultados mostraram que o modelo unilateral de 6-OHDA foi induzido com sucesso, tendo em vista

que verificamos morte de células dopaminérgicas, neuroinflamação e assimetria no uso das patas dianteiras. Os animais do modelo DP apresentaram uma diminuição do limiar nociceptivo, mimetizando o quadro algico dos pacientes, e uma melhora no quadro doloroso após o protocolo de exercício. Ainda, podemos sugerir o envolvimento dos receptores canabinoide tipo 1 e 2, dos receptores opioides e da plasticidade sináptica na modulação da resposta hiperalgésica, uma vez que observamos um aumento nos níveis do CB1 na PAG, um aumento da expressão do CB2 no ACC e na PAG, além de um significativo aumento do receptor opioide tipo MOR no tálamo após o exercício. Além disso, houve maior densidade sináptica no estriado, substância negra, tálamo e hipocampo observada após a intervenção não farmacológica. Baseado nos resultados descritos, podemos concluir que, os receptores canabinoide e opioide parecem ter um papel preponderante, juntamente com a modulação da densidade sináptica em regiões envolvidas com a nocicepção, na modulação dos sintomas dolorosos promovido pelo exercício em esteira.

**Palavras-chave:** Exercício físico, Doença de Parkinson, Receptores canabinoides, Receptores opioides, glicoproteína 2A, 6-OHDA, Limiar nociceptivo.

## ABSTRACT

Binda, KH. **Effect of physical exercise on induced nociception in the Parkinson's disease model in rats**. 2020. 98f. Dissertation (Master's degree in Lyfe Systems Biology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Parkinson's disease (PD), the second most common neurodegenerative disease among the elderly, causing a large socioeconomic impact with increasing life expectancy of worldwide. In addition to motor alterations, there is a high prevalence of pain conditions, most often neglected, which can be responsible for worsening patient's quality of life. Physical exercise, in turn, has already been described for its beneficial effects on PD, for example neuroprotection in animal models and improving the quality of life and pain threshold of patients. The aim of this project was to study the possible role of exercise on the pain threshold in a model of unilateral Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine (6-OHDA) and the possible mechanisms involved. For this, we evaluated nociceptive (mechanical hyperalgesia) and motor behavior (cylinder test), and the expression of opioid receptors (MOR, DOR and KOR) and cannabinoids (CB1 and CB2) in regions of the nervous system involved with the pain response, they are: periaqueductal gray substance (PAG), thalamus and anterior cingulate cortex (ACC). Receptor expression was analyzed using immunohistochemistry and Western blotting techniques. In addition, autoradiography was performed to analyze synaptic density and neuroinflammation, as well as the MOR-type opioid receptor. The analyzes were performed on rats submitted to the PD model and to the treadmill exercise protocol, which was started 15 days postoperatively (PO) and performed 3x / week, for 40 minutes, for 5 weeks at a speed of 10m / min. The motor response was investigated at three moments in the study, baseline measurement (before model induction), day 7 and 49 after induction of the PD model. Nociception, on the other hand, was evaluated at 6 different moments, baseline measurement (before model induction), day 7, 14, 21, 28, 35, 42 and 49 PO. At the end of the protocol, the animals were euthanized (Day 49 PO), the brain removed and subjected to the techniques described above. Our results showed that the 6-OHDA unilateral model was successfully induced, considering that we verified death of

dopaminergic cells, neuroinflammation and asymmetry in the use of the front legs. The animals in the PD model showed a decrease in the nociceptive threshold, similar to the pain in patients, and an improvement in the painful condition after the exercise protocol. Indeed, we can suggest the involvement of cannabinoid receptors type 1 and 2, opioid receptors and synaptic plasticity in the modulation of the hyperalgesic response, since we observed an increase in the levels of CB1 in PAG, an increase in the expression of CB2 in ACC and in PAG, in addition to a significant increase in the opioid receptor type MOR in the thalamus after exercise. Furthermore, there was increase of synaptic density in the striatum, substantia nigra, thalamus and hippocampus observed after the non-pharmacological intervention. Based on the results described, we can conclude that the cannabinoid and opioid receptors seem to have a predominant role, together with the modulation of synaptic density in regions involved with nociception, in the modulation of painful symptoms promoted by exercise on a treadmill.

**Keywords:** Physical exercise, Parkinson's disease, Opioid receptors, Cannabinoid receptors, Glycoprotein 2A, 6-OHDA, Nociceptive threshold.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Doença de Parkinson e Dor

As primeiras descrições da doença de Parkinson (DP) foram feitas em 1817 por James Parkinson, com foco nos distúrbios motores (PARKINSON, 2002). Atualmente é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo entre idosos, que fica atrás apenas da Doença de Alzheimer (ALVAREZ-FISCHER *et al.*, 2008). A DP é definida como uma doença neurodegenerativa crônica e é caracterizada principalmente pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra *pars compacta* (SNc), causando diminuição da produção de dopamina (DA), e conseqüentemente, diminuição nos níveis deste neurotransmissor nas áreas de projeção neuronal, principalmente no estriado (caudado-putamen - CPu) (DEUMENS *et al.*, 2002; WIRDEFELDT *et al.*, 2011), o que leva ao desencadeamento dos sintomas motores, bradicinesia e/ou acinesia, tremores de repouso e rigidez muscular (BLANDINI *et al.*, 2000; ZIGMOND *et al.*, 1990).

Embora, a DA tenha um papel crucial na DP, é importante também lembrar que esta é uma patologia que envolve múltiplos sistemas e vias de neurotransmissores, incluindo o sistema noradrenérgico e serotoninérgico (BANNISTER; DICKENSON, 2016; CAMPOS *et al.*, 2019; DOMENICI *et al.*, 2019; FIELDS *et al.*, 1991) que se encontram depletados nos pacientes (DELAVILLE *et al.*, 2011; SCATTON *et al.*, 1983). Além disso, sintomas não motores também são muito prevalentes na doença, porém negligenciados por muitos anos, tais como alterações cognitivas, desordem do sono, constipação e principalmente anormalidades sensoriais, como a dor (ENGELENDER; ISACSON, 2017).

A dor atinge cerca de 85% das pessoas com DP (CURY *et al.*, 2016; SKOGAR; LOKK, 2016), sendo que na maioria dos casos aparece antes dos sintomas motores e cognitivos e intensifica-se com a progressão da doença (BUHMANN *et al.*, 2017). A dor contribui acentuadamente para a piora da qualidade de vida destes pacientes, pois está diretamente associada com prejuízos emocionais e cognitivos, como depressão (ALLEN

*et al.*, 2015). Todavia, mesmo a dor sendo um dos mais perturbadores e comuns sintomas vivenciado por indivíduos com DP o seu reconhecimento, diagnóstico e tratamento ainda recebe pouca atenção na prática clínica (BROEN *et al.*, 2012).

A dor crônica na DP parece ter diversas origens que podem ocorrer de maneira simultânea (FIL *et al.*, 2013) como dor neuropática central e periférica e dor nociceptiva, por exemplo musculoesquelética e distônica (FORD, 2010; WASNER; DEUSCHL, 2012). Sendo que a dor musculoesquelética é a forma mais comum, representa entre 40% a 90% da dor relatada em pacientes com DP, e está mais relacionada ao fato desses pacientes desenvolverem muita rigidez muscular, acinesia, distonia e deformidades posturais (WASNER; DEUSCHL, 2012).

Enquanto isso, a dor neuropática central, que acomete cerca de 10% dos pacientes (BORSOOK, 2012), parece ser uma consequência direta da própria doença que resulta em anormalidades do processamento de informações nociceptivas, as quais podem promover sintomas, como formigamento e ardência, em regiões indefinidas do corpo (DEL SORBO; ALBANESE, 2012). A origem da dor na DP permanece mal compreendida (SKOGAR; LOKK, 2016) e estudos a respeito de mudanças específicas nos circuitos cerebrais ou nos padrões de disparo nos circuitos de processamento da dor são escassos (GEE *et al.*, 2016).

Estudos com tomografia por emissão de pósitrons (PET) já mostraram que há maior ativação do córtex do cíngulo anterior (ACC) em pacientes com DP e dor quando comparados aos pacientes com DP e que não apresentam quadro doloroso (BREFEL-COURBON *et al.*, 2013). É interessante notar que o que pode justificar a maior ativação do ACC nestes pacientes é o fato de que a dor neuropática crônica está principalmente relacionada com mudanças em áreas associadas à dimensão afetiva e emocional da dor, como é o caso desta área (BREFEL-COURBON *et al.*, 2013; BREFEL-COURBON *et al.*, 2005; FILLINGER *et al.*, 2017).

Ademais, estudos que utilizam estimulação cerebral profunda em ratos lesionados com 6-hidroxidopamina (6-OHDA) apontam que a região do ACC e da substância cinzenta periaquedutal (PAG) desempenham um importante papel no efeito analgésico nesses animais (GEE *et al.*, 2016). É válido destacar que a PAG é uma área muito importante na integração de respostas comportamentais frente a estressores internos

(como dor) e externos (como lesão) o que indica que ela é um componente crítico do sistema de modulação descendente inibitória da dor (BENARROCH, 2012).

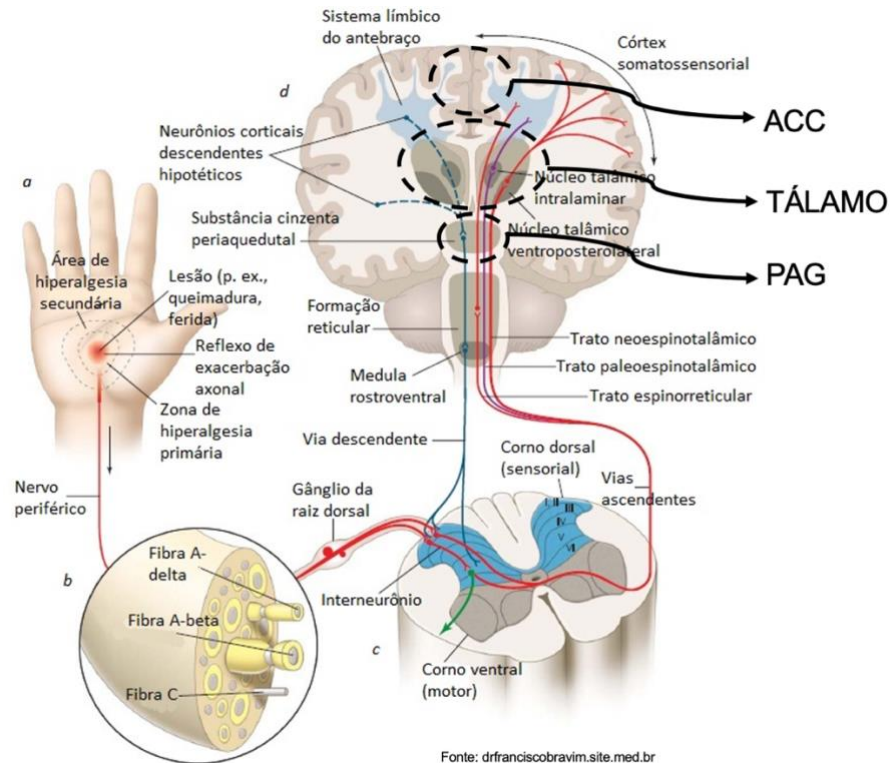
Uma outra região que parece ter uma preponderante função na modulação da dor na DP é o tálamo, um dos centros mais altamente conectados do cérebro dos vertebrados, com papéis na percepção, excitação, navegação, memória, consciência (JESUTHASAN, 2017), e é a principal saída dos gânglios basais (SARNTHEIN; JEANMONOD, 2007). Estudos com ratos modelo de dor crônica (LEBLANC *et al.*, 2014) e com dor neuropática em animais e humanos já mostraram relação direta entre oscilações tálamo corticais dessincronizadas e a ocorrência de dor central e crônica (WALTON *et al.*, 2010), o que reforça que está é uma região importante na modulação e nocicepção da dor.

Em relação às vias de dor (Figura 1), o ACC tem projeções diretas para a PAG e esta projeta-se diretamente para a medula espinal. Dessa forma, o ACC pode enviar projeções excitatórias em direção a PAG, modulando-a e assim, esta região é capaz de promover uma inibição descendente da dor a nível espinal (GEE *et al.*, 2016). Além disso, a região do tálamo também possui estreita comunicação com o ACC, o que possibilita uma modulação direta entre as áreas (DOU; YANG, 2019).

Experimentos de imagem neurofuncional mostraram que o tratamento clássico com levodopa é capaz de aumentar o limiar de dor dos pacientes (BREFEL-COURBON *et al.*, 2013), porém, sua administração crônica pode promover efeitos colaterais graves, tais como discinesias sérias e incapacitantes, sendo um fator limitante da progressão da terapia dopaminérgica (AHLISKOG; MÜENTER, 2001). Assim, é relevante o estudo de intervenções terapêuticas que contribuam para a diminuição do consumo excessivo de analgésicos e que sejam capazes de ajudar na melhora do quadro doloroso destes pacientes, como por exemplo o exercício físico.



**Figura 1.** Representação das vias ascendentes e descendentes de dor



Fonte: drfranciscobravim.site.med.br

Ilustração das vias de dor ascendentes e descendentes com destaque para as regiões do córtex do cíngulo anterior (ACC), substância cinzenta periaquedutal (PAG) e tálamo (adaptada de <https://drfranciscobravim.site.med.br>).

## 1.2. Doença de Parkinson, Dor e Exercício

Diversos estudos têm mostrado que a interação entre o ser vivo e seu meio é capaz de levar a mudanças estruturais e funcionais no sistema nervoso central (SNC). Essas modificações que ocorrem no SNC mediante a realização de uma atividade física são denominadas “neuroplasticidade dependente de atividade” (ADKINS *et al.*, 2006). O exercício físico é uma atividade muito comum realizada pelo humano e de certa forma, dependendo da modalidade, bastante simples. O exercício é capaz de possibilitar inúmeros benefícios ao SNC, todavia, existe uma relação dose-resposta entre a duração do exercício/intensidade e qualidade de vida, em que os melhores resultados estão associados com o exercício leve/moderado (LARSON *et al.*, 2006).

Os diversos processos plásticos desencadeados pelo exercício físico estão descritos em animais saudáveis, tais como, angiogênese (AL-JARRAH *et al.*, 2010), aumento das respostas anti-inflamatórias (CADET *et al.*, 2003) e decréscimo das inflamatórias (WU *et al.*, 2011), melhora das funções mitocondriais (FERNANDES FERREIRA *et al.*, 2020) diminuição de danos oxidativos (RADAK *et al.*, 2008) e em animais submetidos a modelos da DP e protocolos de exercício, tais como, neurogênese no CPu (TAJIRI *et al.*, 2010) e na SNc (STEINER *et al.*, 2006), e ativação de mecanismos envolvidos com a neuroproteção tais como, a proliferação astrogliar (DUTRA *et al.*, 2012), respostas inflamatórias (REAL *et al.*, 2017), modulação do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) (REAL *et al.*, 2013), entre outras.

Além das descrições envolvidas com sintomas motores em pacientes e modelos animais, estudos com populações clínicas já mostraram que o exercício promove analgesia em condições como lombalgia, osteoartrite, fibromialgia, dor miofascial e síndrome da fadiga crônica (LIMA *et al.*, 2017). Vale ressaltar que o mesmo efeito foi observado em estudos com pacientes diagnosticados com a DP que avaliaram a dor, nos quais foi visto uma redução significativa no número e na intensidade de pacientes que relatavam dor no pescoço, quadril e articulação ílio-sacral após 6 semanas de exercício físico. Outro trabalho de flexibilidade, força e exercício aeróbico, realizado por 12 semanas, descreveu uma diminuição de 8% na dor relatada pelos pacientes (RODRIGUES DE PAULA *et al.*, 2006).

Apesar das descrições de melhora do quadro algico em pacientes, não se sabe se a dor é secundária ao sintoma motor ou ocorre independentemente do quadro motor, pois, a melhora motora não parece estar diretamente relacionada com a melhora do quadro doloroso. Assim, parece que os sintomas motores e não motores utilizam mecanismos distintos ainda desconhecidos (CURY *et al.*, 2016). Além disso, é importante destacar que os estudos que utilizam o exercício físico como intervenção não farmacológica da dor na DP são muito escassos, e não incluem modelos animais, assim como o conhecimento dos mecanismos pelos quais há melhora do quadro algico tanto em pacientes quanto em modelos animais.

Muitos trabalhos destacam que o exercício físico é capaz de modular a liberação de opioides endógenos e a expressão de receptores opioides a depender do período de

execução do protocolo de exercício (DE OLIVEIRA *et al.*, 2010; HOFFMANN *et al.*, 1990; STAGG *et al.*, 2011), podendo estes serem os mecanismos responsáveis pela melhora do limiar nociceptivo em modelos animais de dor neuropática (STAGG *et al.*, 2011). Ademais, ele também promove modulação do sistema endocanabinoide que parece mediar a antinocicepção induzida pelo exercício aeróbico a nível central e periférico (GALDINO *et al.*, 2014; GALDINO *et al.*, 2010). Dessa forma, podemos sugerir que os receptores canabinoides e opioides tem um papel preponderante na mediação do limiar álgico proporcionado pelo exercício físico, o que indica que eles são potenciais alvos de estudos na nocicepção induzida no modelo de doença de Parkinson em ratos.

### 1.3. *Agentes Neurotóxicos*

Os modelos animais de DP empregam algumas neurotoxinas capazes de gerar nos animais a mesma lesão de neurônios dopaminérgicos da SNc. Dentre as substâncias utilizadas estão os análogos da DA como a 6-OHDA, o contaminante da heroína sintética 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) e lipopolissacarídeo (LPS). O modelo 6-OHDA é um dos modelos mais usados de DP (BLUM *et al.*, 2001). Quando injetado unilateralmente no estriado, o 6-OHDA é facilmente oxidado o que pode promover um estresse oxidativo celular e acarretar por exemplo, em danos no DNA e inibição do complexo I mitocondrial, e conseqüentemente levar à morte neuronal (Figura 2) (BLUM *et al.*, 2001).

Além disso, esta neurotoxina atua de maneira mais seletiva e menos agressiva na via nigrostriatal dopaminérgica em comparação com as injeções na SN ou no feixe prosencefálico medial, mimetizando quadros iniciais da DP (ALVAREZ-FISCHER *et al.*, 2008). Também promove degeneração retrógrada progressiva dos neurônios nigroestriatais (SAUER; OERTEL, 1994) que reproduz as características fisiopatológicas responsáveis pelos déficits motores da DP (BLUM *et al.*, 2001), permitindo avaliar a influência crônica de tratamento não farmacológicas, como exercício em esteira. Portanto, o uso de um modelo de DP padrão ouro pode ser mais viável para discutir

nossos dados e trazer novos insights para pesquisas nessa área, uma vez que os sintomas dolorosos foram negligenciados por um longo tempo, apesar de uma alta prevalência na rotina clínica.

**Figura 2.** Esquema que ilustra o mecanismo de ação do 6-OHDA.

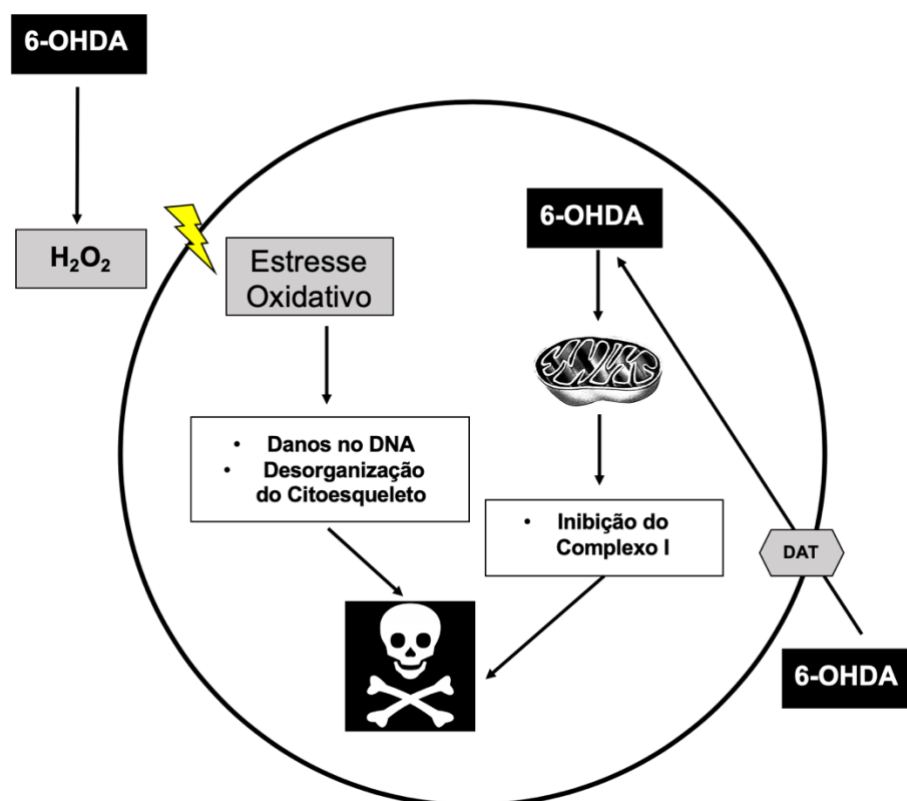


Imagem adaptada de (BLUM *et al.*, 2001).

#### 1.4. O Papel do Sistema Endocanabinoide no Controle da Dor

O sistema endocanabinoide é constituído pelos ligantes endógenos anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e pelos receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2). Estes pertencem à família de receptores acoplados à proteína G e com a presença de sete domínios transmembrânicos. O seu mecanismo de transdução dos sinais envolve vias com a participação da proteína Gi/o, inibindo a adenilil ciclase e ativando quinases, e no caso dos receptores CB1, ainda modulando canais iônicos e diminuindo a excitabilidade neuronal (AMERI, 1999; DI MARZO *et al.*, 1998; LUTZ, 2002).

CB1 é amplamente descrito no sistema nervoso central, mais especificamente em neurônios pré-sinápticos e pelo seu efeito analgésico e psicotrópico (HOWLETT; ABOOD, 2017). Enquanto o CB2 foi primeiramente descrito como exclusivamente presente no sistema imune periférico. Todavia, recentemente foi descoberto sua expressão também em neurônios e em células imunes no sistema nervoso central (SHANG; TANG, 2017). Ainda, é válido ressaltar que seu papel na modulação central da dor ganha cada vez mais destaque (SHANG; TANG, 2017).

Estudo com ratos saudáveis mostrou que o exercício físico em esteira é capaz de promover antinocicepção em testes mecânicos e térmicos por meio dos receptores canabinoides, visto que após o uso de antagonistas destes (CB1 e CB2) este efeito observado foi revertido (GALDINO *et al.*, 2014). Além disso, Galdino também observou, por meio de análises de *Western Blotting* e imunofluorescência, aumento dos níveis dos receptores CB1 na PAG após o exercício agudo. Vale destacar que os receptores canabinoides são divididos em: (1) CB1, encontrado no SNC, incluindo estruturas que participam do controle descendente da dor como a PAG e o bulbo rostroventromedial (RVM) (HERKENHAM *et al.*, 1991; TSOU *et al.*, 1998), e no sistema nervoso periférico no gânglio da raiz dorsal (FAN *et al.*, 2011) e em (2) CB2, encontrado em células imunes (PERTWEE; ROSS, 2002) e no SNC (ONAIVI *et al.*, 2012).

Assim, estes dados sugerem que os receptores canabinoides possam estar envolvidos na diminuição do limiar algico promovido pelo exercício físico em esteira em ratos saudáveis, mas o mesmo mecanismo poderia estar por trás dos efeitos benéficos do exercício no modelo da DP.

### 1.5. O Papel do Sistema Opióide Endógeno no controle da dor

Um alvo de grande destaque na literatura no tratamento de distúrbios relacionados com dor são os receptores opióides (KIM *et al.*, 2015), onde diversos peptídeos opióides endógenos são capazes de se ligar, como endorfinas, encefalinas e dinorfinas, além de opióides exógenos, por exemplo a morfina (THOMPSON *et al.*, 2015). Receptores opióides são constituídos por sete domínios transmembrânicos e seu mecanismo de ação

está associado à presença de proteína G inibitória, que quando ativada inibi a produção do AMP cíclico ou age diretamente sobre canais iônicos da membrana celular (canais de potássio e cálcio) diminuindo a excitabilidade neural, bem como a liberação de neuropeptídeos como, por exemplo, substância P e calcitonina (STEIN; ZÄLLNER, 2009; YAKSH, 1988; ZÄLLNER; STEIN, 2007).

Na literatura são descritos três subtipos de receptores opióides: MOR ( $\mu$ ), DOR ( $\delta$ ) e KOR (k), sendo que todos são amplamente encontrados em vários sistemas como no neuroendócrino (pineal e suprarenal), imunológico, em células ectodermas e no SNC e periférico, modulando a dor e a inflamação (ZÄLLNER; STEIN, 2007). Estudos já mostraram que o exercício físico em esteira é capaz de aumentar o limiar nociceptivo em ratos submetidos ao modelo de dor neuropática e que o uso de antagonista do receptor opióide, naloxone, é capaz de reverter este efeito proporcionado pelo exercício (STAGG *et al.*, 2011).

Além disso, trabalhos já viram que o exercício em esteira executado por período curto (efeito agudo) é capaz de aumentar a expressão do receptor opioide MOR ( $\mu$ ) no hipocampo e quando executado por período longo (efeito crônico) ocorre uma diminuição na expressão deste (DE OLIVEIRA *et al.*, 2010). Ainda, na literatura é constatado que o exercício em esteira promove um aumento de endorfina e encefalina na PAG, na região ventromedial rostral da medula e no líquido cefalorraquidiano em modelo de hipertensão (HOFFMANN *et al.*, 1990) e dor neuropática (STAGG *et al.*, 2011), o que sugere um importante envolvimento dos receptores opióides na modulação da analgesia.

Soma-se a isto o fato de que um estudo prévio do nosso grupo já descreveu alterações nos receptores opioides após a aplicação de uma intervenção terapêutica não farmacológica (mobilização neural) em ratos modelo de dor neuropática, onde foi observada modulação de receptores opióides DOR ( $\delta$ ) e KOR (k) na PAG, estando diretamente associada à melhora nociceptiva destes animais (SANTOS *et al.*, 2014), o que também corrobora a hipótese de que o exercício físico possivelmente influencia a nocicepção em ratos modelo de DP por meio da modulação da expressão dos receptores opióides.

## 1.6. Alterações sinápticas e disfunções no processamento doloroso

A neurodegeneração na DP contribui para alterações plásticas, tendo em vista que a morte neuronal é diretamente responsável pela perda sináptica. Além disso, os neurônios remanescentes podem, por meio de mecanismos compensatórios, procurar restabelecer conexões perdidas (GULYAEVA, 2017), caracterizando, então, disfunções sinápticas. Explicando, assim, a associação da DP à perda sináptica (BELLUCCI *et al.*, 2016; MATUSKEY *et al.*, 2020).

É válido ressaltar que disfunções sinápticas afetam diretamente a liberação de neurotransmissores e a função de receptores (KAVALALI, 2015). Então, conseqüentemente, podem alterar todo o processamento central da percepção da informação dolorosa, contribuindo, assim, para o aumento da dor.

Estudos *post mortem* conduzidos em um modelo da DP com MPTP mostraram que o exercício em esteira facilita a plasticidade sináptica dos terminais e fibras nervosas dopaminérgicas (SHIN *et al.*, 2016) e reverte a perda dos espinhos dendríticos dos neurônios estriatais (TOY *et al.*, 2014). Assim, a avaliação da integridade sináptica no cérebro com DP e a compreensão das alterações funcionais sinápticas induzidas por intervenções como exercício em esteira e terapias medicamentosas podem ser essenciais para entender a doença e buscar possíveis tratamentos.

Interessantemente, tem sido usado um novo marcador quantitativo da densidade sináptica (FINNEMA *et al.*, 2016) em humanos saudáveis, indivíduos com epilepsia do lobo temporal (FINNEMA *et al.*, 2016), doença de Alzheimer (CHEN *et al.*, 2018), depressão (HOLMES *et al.*, 2019), esquizofrenia (ONWORDI *et al.*, 2020) e mais recentemente, em pacientes com DP (MATUSKEY *et al.*, 2020). O UCB-J se liga à glicoproteína 2A da vesícula sináptica transmembranar (SV2A), expressa ubiquamente no cérebro em praticamente todas as sinapses. Isto possibilita, então, associar mudanças nos sintomas dolorosos com alterações sinápticas servindo como um prelúdio para futuros estudos de imagem *in vivo* em modelos animais de DP e pacientes humanos.

## **8. CONCLUSÃO**

Com os resultados acima descritos e discutidos, podemos concluir que este trabalho fornece evidências de que a modulação dos receptores canabinoides e opioides e densidade sináptica se mostraram uma possível via terapêutica para a dor na DP. Os novos conhecimentos aqui descritos são relevantes para o estabelecimento de protocolos de exercício em esteira intermitente, que possam ser translacionados para a realidade do paciente com DP.



## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

ADKINS, D. L.; BOYCHUK, J.; REMPLE, M. S.; KLEIM, J. A. Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, 101, n. 6, p. 1776-1782, 2006/12// 2006.

AHLSSKOG, J. E.; MUENTER, M. D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, 16, n. 3, p. 448-458, 2001/05// 2001.

AL-JARRAH, M.; JAMOUS, M.; AL ZAILAEY, K.; BWEIR, S. O. Endurance exercise training promotes angiogenesis in the brain of chronic/progressive mouse model of Parkinson's Disease. **NeuroRehabilitation**, 26, n. 4, p. 369-373, 2010 2010.

ALLEN, N. E.; MOLONEY, N.; VAN VLIET, V.; CANNING, C. G. The Rationale for Exercise in the Management of Pain in Parkinson's Disease. **Journal of Parkinson's Disease**, 5, n. 2, p. 229-239, 2015 2015.

ALVAREZ-FISCHER, D.; HENZE, C.; STRENZKE, C.; WESTRICH, J. *et al.* Characterization of the striatal 6-OHDA model of Parkinson's disease in wild type and alpha-synuclein-deleted mice. **Experimental Neurology**, 210, n. 1, p. 182-193, 2008/03// 2008.

AMERI, A. The effects of cannabinoids on the brain. **Prog Neurobiol**, 58, n. 4, p. 315-348, Jul 1999.

BANNISTER, K.; DICKENSON, A. H. What do monoamines do in pain modulation? **Curr Opin Support Palliat Care**, 10, n. 2, p. 143-148, Jun 2016.

BELLUCCI, A.; MERCURI, N. B.; VENNERI, A.; FAUSTINI, G. *et al.* Review: Parkinson's disease: from synaptic loss to connectome dysfunction. **Neuropathol Appl Neurobiol**, 42, n. 1, p. 77-94, Feb 2016.

BENARROCH, E. E. Periaqueductal gray: an interface for behavioral control. **Neurology**, 78, n. 3, p. 210-217, 2012/01/17/ 2012.

<sup>1</sup> \*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NRB 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.

BLANDINI, F.; NAPPI, G.; TASSORELLI, C.; MARTIGNONI, E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. **Progress in Neurobiology**, 62, n. 1, p. 63-88, 2000/09// 2000.

BLUM, D.; TORCH, S.; LAMBENG, N.; NISSOU, M. *et al.* Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. **Progress in Neurobiology**, 65, n. 2, p. 135-172, 2001/10// 2001.

BORSOOK, D. Neurological diseases and pain. **Brain: A Journal of Neurology**, 135, n. Pt 2, p. 320-344, 2012/02// 2012.

BREFEL-COURBON, C.; ORY-MAGNE, F.; THALAMAS, C.; PAYOUX, P. *et al.* Nociceptive brain activation in patients with neuropathic pain related to Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, 19, n. 5, p. 548-552, 2013/05// 2013.

BREFEL-COURBON, C.; PAYOUX, P.; THALAMAS, C.; ORY, F. *et al.* Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, 20, n. 12, p. 1557-1563, 2005/12// 2005.

BROEN, M. P. G.; BRAAKSMA, M. M.; PATIJN, J.; WEBER, W. E. J. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, 27, n. 4, p. 480-484, 2012/04// 2012.

BUHMANN, C.; WROBEL, N.; GRASHORN, W.; FRUENDT, O. *et al.* Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. **J Neurol**, 264, n. 4, p. 758-769, Apr 2017.

CADET, P.; ZHU, W.; MANTIONE, K.; RYMER, M. *et al.* Cyclic exercise induces anti-inflammatory signal molecule increases in the plasma of Parkinson's patients. **International Journal of Molecular Medicine**, 12, n. 4, p. 485-492, 2003/10// 2003.

CAMPOS, A. C. P.; BERZUINO, M. B.; HERNANDES, M. S.; FONOFF, E. T. *et al.* Monoaminergic regulation of nociceptive circuitry in a Parkinson's disease rat model. **Exp Neurol**, 318, p. 12-21, Aug 2019.

CHEN, M. K.; MECCA, A. P.; NAGANAWA, M.; FINNEMA, S. J. *et al.* Assessing Synaptic Density in Alzheimer Disease With Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Positron Emission Tomographic Imaging. **JAMA Neurol**, 75, n. 10, p. 1215-1224, Oct 1 2018.

CURY, R. G.; GALHARDONI, R.; FONOFF, E. T.; PEREZ LLORET, S. *et al.* Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. **European Journal of Pain (London, England)**, 20, n. 2, p. 151-165, 2016/02// 2016.

DE OLIVEIRA, M. n. S. I. R.; DA SILVA FERNANDES, M. J.; SCORZA, F. A.; PERSIKE, D. S. *et al.* Acute and chronic exercise modulates the expression of MOR opioid receptors in the hippocampal formation of rats. **Brain Research Bulletin**, 83, n. 5, p. 278-283, 2010/10/30/ 2010.

DEL SORBO, F.; ALBANESE, A. Clinical management of pain and fatigue in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, 18 Suppl 1, p. S233-236, 2012/01// 2012.

DELAVILLE, C.; DEURWAERDERE, P. D.; BENAZZOUZ, A. Noradrenaline and Parkinson's disease. **Front Syst Neurosci**, 5, p. 31, 2011.

DEUMENS, R.; BLOKLAND, A.; PRICKAERTS, J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. **Experimental Neurology**, 175, n. 2, p. 303-317, 2002/06// 2002.

DI MARZO, V.; MELCK, D.; BISOGNO, T.; DE PETROCELLIS, L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. **Trends Neurosci**, 21, n. 12, p. 521-528, Dec 1998.

DOMENICI, R. A.; CAMPOS, A. C. P.; MACIEL, S. T.; BERZUINO, M. B. *et al.* Parkinson's disease and pain: Modulation of nociceptive circuitry in a rat model of nigrostriatal lesion. **Exp Neurol**, 315, p. 72-81, May 2019.

DOU, Z.; YANG, L. **The Application of Functional Magnetic Resonance Imaging in Neuropathic Pain**,. IntechOpen, 2019/10/30 2019. (Medical Imaging - Principles and Applications).

DUTRA, M. r. F.; JAEGER, M.; ILHA, J.; KALIL-GASPAR, P. I. *et al.* Exercise improves motor deficits and alters striatal GFAP expression in a 6-OHDA-induced rat model of Parkinson's disease. **Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, 33, n. 5, p. 1137-1144, 2012/10// 2012.

ENGELENDER, S.; ISACSON, O. The Threshold Theory for Parkinson's Disease. **Trends in Neurosciences**, 40, n. 1, p. 4-14, 2017/01// 2017.

FAN, Y.; HOOKER, B. A.; GARRISON, T. R.; EL-KOUHEN, O. F. *et al.* Pharmacological and molecular characterization of a dorsal root ganglion cell line expressing cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors. **European Journal of Pharmacology**, 659, n. 2-3, p. 161-168, 2011/06/01/ 2011.

FERNANDES FERREIRA, A. F.; BINDA, K. H.; SINGULANI, M. P.; PEREIRA, C. P. M. *et al.* Physical exercise protects against mitochondria alterations in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. **Behav Brain Res**, p. 112607, Mar 18 2020.

FIELDS, H. L.; HEINRICHER, M. M.; MASON, P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. **Annu Rev Neurosci**, 14, p. 219-245, 1991.

FIL, A.; CANO-DE-LA-CUERDA, R.; MUÑOZ-HELLÁN, E.; VELA, L. *et al.* Pain in Parkinson disease: a review of the literature. **Parkinsonism & Related Disorders**, 19, n. 3, p. 285-294; discussion 285, 2013/03// 2013.

FILLINGER, C. m.; YALCIN, I.; BARROT, M.; VEINANTE, P. Efferents of anterior cingulate areas 24a and 24b and midcingulate areas 24a' and 24b' in the mouse. **Brain Structure & Function**, 2017/12/06/ 2017.

FINNEMA, S. J.; NABULSI, N. B.; EID, T.; DETYNIECKI, K. *et al.* Imaging synaptic density in the living human brain. **Sci Transl Med**, 8, n. 348, p. 348ra396, Jul 20 2016.

FORD, B. Pain in Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, 25 Suppl 1, p. S98-103, 2010 2010.

GALDINO, G.; ROMERO, T. R. L.; SILVA, J. F. P.; AGUIAR, D. C. *et al.* The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. **Neuropharmacology**, 77, p. 313-324, 2014/02// 2014.

GALDINO, G. S.; DUARTE, I. D. G.; PEREZ, A. C. Participation of endogenous opioids in the antinociception induced by resistance exercise in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 43, n. 9, p. 906-909, 2010/09// 2010.

GEE, L. E.; WALLING, I.; RAMIREZ-ZAMORA, A.; SHIN, D. S. *et al.* Subthalamic deep brain stimulation alters neuronal firing in canonical pain nuclei in a 6-hydroxydopamine lesioned rat model of Parkinson's disease. **Experimental Neurology**, 283, n. Pt A, p. 298-307, 2016/09// 2016.

GULYAEVA, N. V. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. **Biochemistry (Mosc)**, 82, n. 3, p. 237-242, Mar 2017.

HERKENHAM, M.; LYNN, A. B.; JOHNSON, M. R.; MELVIN, L. S. *et al.* Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, 11, n. 2, p. 563-583, 1991/02// 1991.

HOFFMANN, P.; TERENIUS, L.; THORÅ©N, P. Cerebrospinal fluid immunoreactive beta-endorphin concentration is increased by voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. **Regulatory Peptides**, 28, n. 2, p. 233-239, 1990/04/24/ 1990.

HOLMES, S. E.; SCHEINOST, D.; FINNEMA, S. J.; NAGANAWA, M. *et al.* Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations. **Nat Commun**, 10, n. 1, p. 1529, Apr 4 2019.

HOWLETT, A. C.; ABOOD, M. E. CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. **Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)**, 80, p. 169-206, 2017 2017.

JESUTHASAN, S. The thalamo-habenula projection revisited. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, 2017/08/11/ 2017.

KAVALALI, E. T. The mechanisms and functions of spontaneous neurotransmitter release. **Nature reviews. Neuroscience**, 16, n. 1, p. 5-16, 2015.

KIM, Y.-J.; BYUN, J.-H.; CHOI, I.-S. Effect of Exercise on  $\hat{\mu}$ -Opioid Receptor Expression in the Rostral Ventromedial Medulla in Neuropathic Pain Rat Model. **Annals of Rehabilitation Medicine**, 39, n. 3, p. 331-339, 2015/06// 2015.

LARSON, E. B.; WANG, L.; BOWEN, J. D.; MCCORMICK, W. C. *et al.* Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. **Annals of Internal Medicine**, 144, n. 2, p. 73-81, 2006/01/17/ 2006.

LEBLANC, B. W.; LII, T. R.; SILVERMAN, A. E.; ALLEYNE, R. T. *et al.* Cortical theta is increased while thalamocortical coherence is decreased in rat models of acute and chronic pain. **Pain**, 155, n. 4, p. 773-782, 2014/04// 2014.

LIMA, L. V.; ABNER, T. S. S.; SLUKA, K. A. Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena. **The Journal of Physiology**, 595, n. 13, p. 4141-4150, 2017//07/01 2017.

LUTZ, B. Molecular biology of cannabinoid receptors. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, 66, n. 2-3, p. 123-142, Feb-Mar 2002.

MATUSKEY, D.; TINAZ, S.; WILCOX, K. C.; NAGANAWA, M. *et al.* Synaptic Changes in Parkinson Disease Assessed with in vivo Imaging. **Ann Neurol**, 87, n. 3, p. 329-338, Mar 2020.

ONAIVI, E. S.; ISHIGURO, H.; GU, S.; LIU, Q.-R. CNS effects of CB2 cannabinoid receptors: beyond neuro-immuno-cannabinoid activity. **Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)**, 26, n. 1, p. 92-103, 2012/01// 2012.

ONWORDI, E. C.; HALFF, E. F.; WHITEHURST, T.; MANSUR, A. *et al.* Synaptic density marker SV2A is reduced in schizophrenia patients and unaffected by antipsychotics in rats. **Nat Commun**, 11, n. 1, p. 246, Jan 14 2020.

PARKINSON, J. An essay on the shaking palsy. 1817. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, 14, n. 2, p. 223-236; discussion 222, 2002 2002.

PERTWEE, R. G.; ROSS, R. A. Cannabinoid receptors and their ligands. **Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids**, 66, n. 2-3, p. 101-121, 2002/03//Feb- undefined 2002.

RADAK, Z.; CHUNG, H. Y.; GOTO, S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. **Free Radical Biology & Medicine**, 44, n. 2, p. 153-159, 2008/01/15/ 2008.

REAL, C. C.; DOORDUIN, J.; KOPSCHINA FELTES, P.; VALLEZ GARCIA, D. *et al.* Evaluation of exercise-induced modulation of glial activation and dopaminergic damage in a rat model of Parkinson's disease using [(11)C]PBR28 and [(18)F]FDOPA PET. **J Cereb Blood Flow Metab**, 39, n. 6, p. 989-1004, Jun 2017.

REAL, C. C.; FERREIRA, A. F. B.; CHAVES-KIRSTEN, G. P.; TORRÃO, A. S. *et al.* BDNF receptor blockade hinders the beneficial effects of exercise in a rat model of Parkinson's disease. **Neuroscience**, 237, p. 118-129, 2013/05/01/ 2013.

RODRIGUES DE PAULA, F. t.; TEIXEIRA-SALMELA, L. F.; COELHO DE MORAIS FARIA, C. D.; ROCHA DE BRITO, P. c. *et al.* Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, 21, n. 8, p. 1073-1077, 2006/08// 2006.

SANTOS, F. M.; GRECCO, L. H.; PEREIRA, M. G.; OLIVEIRA, M. E. *et al.* The neural mobilization technique modulates the expression of endogenous opioids in the periaqueductal gray

and improves muscle strength and mobility in rats with neuropathic pain. **Behavioral and brain functions: BBF**, 10, p. 19, 2014/05/13/ 2014.

SARNTHEIN, J.; JEANMONOD, D. High thalamocortical theta coherence in patients with Parkinson's disease. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, 27, n. 1, p. 124-131, 2007/01/03/ 2007.

SAUER, H.; OERTEL, W. H. Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. **Neuroscience**, 59, n. 2, p. 401-415, Mar 1994.

SCATTON, B.; JAVOY-AGID, F.; ROUQUIER, L.; DUBOIS, B. *et al.* Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. **Brain Res**, 275, n. 2, p. 321-328, Sep 26 1983.

SHANG, Y.; TANG, Y. The central cannabinoid receptor type-2 (CB2) and chronic pain. **The International Journal of Neuroscience**, 127, n. 9, p. 812-823, 2017/09// 2017.

SHIN, M. S.; JEONG, H. Y.; AN, D. I.; LEE, H. Y. *et al.* Treadmill exercise facilitates synaptic plasticity on dopaminergic neurons and fibers in the mouse model with Parkinson's disease. **Neurosci Lett**, 621, p. 28-33, May 16 2016.

SKOGAR, O.; LOKK, J. Pain management in patients with Parkinson's disease: challenges and solutions. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, 9, p. 469-479, 2016 2016.

STAGG, N. J.; MATA, H. P.; IBRAHIM, M. M.; HENRIKSEN, E. J. *et al.* Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. **Anesthesiology**, 114, n. 4, p. 940-948, 2011/04// 2011.

STEIN, C.; ZÄLLNER, C. Opioids and sensory nerves. **Handbook of Experimental Pharmacology**, n. 194, p. 495-518, 2009 2009.

STEINER, B.; WINTER, C.; HOSMAN, K.; SIEBERT, E. *et al.* Enriched environment induces cellular plasticity in the adult substantia nigra and improves motor behavior function in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. **Experimental Neurology**, 199, n. 2, p. 291-300, 2006/06// 2006.

TAJIRI, N.; YASUHARA, T.; SHINGO, T.; KONDO, A. *et al.* Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. **Brain Research**, 1310, p. 200-207, 2010/01/15/ 2010.

THOMPSON, G. L.; LANE, J. R.; COUDRAT, T.; SEXTON, P. M. *et al.* Biased Agonism of Endogenous Opioid Peptides at the  $\mu$ -Opioid Receptor. **Molecular Pharmacology**, 88, n. 2, p. 335-346, 2015/08// 2015.

TOY, W. A.; PETZINGER, G. M.; LEYSHON, B. J.; AKOPIAN, G. K. *et al.* Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. **Neurobiol Dis**, 63, p. 201-209, Mar 2014.

TSOU, K.; BROWN, S.; SAÑUDO-PEÑAS, M. C.; MACKIE, K. *et al.* Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. **Neuroscience**, 83, n. 2, p. 393-411, 1998/03// 1998.

WALTON, K. D.; DUBOIS, M.; LLINÁS, R. R. Abnormal thalamocortical activity in patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) type I. **Pain**, 150, n. 1, p. 41-51, 2010/07// 2010.

WASNER, G.; DEUSCHL, G. n. Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella. **Nature Reviews. Neurology**, 8, n. 5, p. 284-294, 2012/04/17/ 2012.

WIRDEFELDT, K.; ADAMI, H.-O.; COLE, P.; TRICHOPOULOS, D. *et al.* Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. **European Journal of Epidemiology**, 26 Suppl 1, p. S1-58, 2011/06// 2011.

WU, S.-Y.; WANG, T.-F.; YU, L.; JEN, C. J. *et al.* Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. **Brain, Behavior, and Immunity**, 25, n. 1, p. 135-146, 2011/01// 2011.

YAKSH, T. L. Substance P release from knee joint afferent terminals: modulation by opioids. **Brain Research**, 458, n. 2, p. 319-324, 1988/08/23/ 1988.

ZÄLLNER, C.; STEIN, C. Opioids. **Handbook of Experimental Pharmacology**, n. 177, p. 31-63, 2007 2007.

ZIGMOND, M. J.; ABERCROMBIE, E. D.; BERGER, T. W.; GRACE, A. A. *et al.* Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. **Trends in Neurosciences**, 13, n. 7, p. 290-296, 1990/07// 1990.