

# **Respostas imuno-humorais, Alostase e exercício**

**Escrito por Martin Krause, março - julho 2005**

**B.Appl.Sc (Physio), M.Appl.Sc (Manip.Physio), Grad.Dip.Hlth.Sc (Ex & Sport),  
Grad.Cert.Hlth.Sc.Edu**

**Traducao : Fabricio Pereira**

## **Index**

- Sumario
- Introdução
- Equilibrio do nitrogenio - consideracoes catabolicas versus anabolicas
- Neuroimmune response to trauma
- Matzinger's Danger hypothesis
- O Sistema Nervoso Simpático
- Muscle, Liver, Kidney immune responses
- Pain modulation
- Exercício e hormônio do crescimento
- Exercício e DOMS (Delayed Onset Muscle Soreness)
- Capacidade de adaptação versus Resposta imune inata e massa muscular
- Adaptive versus Innate Immune Response
- Fine tuning the immune response through regular exercise
- Cost of mal-adaptation to the consequences of trauma
- Cognição e a Resposta Neuro-Imune
- Cognitive Behavioural Response - the pain of being sick
- Cellular Immune Response
- Fadiga, excesso de treinamento e a Resposta neuro imune
- O exame subjetivo para classificar os sintomas do excesso de treinamento
- Síndrome Geral de Adaptação (SGA) e Alostase

- McEwen (1998) descreve quatro situações de cargas alostáticas
- Behavioral Allostasis
- Clinical Allostasis
- Periodisation of Training
- Terapia Cognitiva Comportamental
- Conclusão
- Referências para lesões musculoesqueléticas neuro-humorais

## Sumário

Existe um paradoxo através do qual o sistema fisiológico é ativado pelo estresse, podendo não somente proteger e restaurar, como também causar danos ao corpo. Importante para a sobrevivência é a alostase, na qual é definida como "A habilidade de alcançar a estabilidade através da mudança" (McEwen 1998). Hiperatividade ou hipoatividade do sistema alostático pode levar a uma disfunção na resposta das citocinas ao trauma. O sistema nervoso simpático (SNS) representa uma função central na modulação da citocina realizando a comunicação entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema imunológico. (Hasko 2001; Raison & Miller 2003). Mudança no SNS tem sido atribuída a existência de dor musculoesquelética em pessoas com falha no pós-cirúrgico da síndrome da coluna (Geiss et al 2005) e whiplash (chicote) (Sterling et al 2005). As citocinas são mensageiras inatas do sistema imune e são responsáveis pela comunicação bidirecional entre o corpo e o cérebro (Watkins et al 1995). O sistema imune se adapta usando como alternativa as proteínas de choque térmico, como uma célula link para mobilizar linfócitos T e pode ser ativada em resposta ao calor, frio, estresse metabólico e/ou em sinais de perigo ou segurança (Moseley 2000; Watkins & Maier 2000). A partir do momento que as citocinas e as HSP's são mobilizadas durante o exercício resistente moderado, é plausível dizer que uma intensidade moderada de treinamento de resistência progressiva (PRT) com uma "sintonia fina" proporcione uma adaptação em resposta ao mecanismo estressor (Krause 2003). Além disso, através do melhoramento da massa muscular, o sistema imune tem uma grande reserva de proteína para ser usada durante a atividade inflamatória. Intervenções no tratamento pós-traumático usando terapia cognitiva do comportamento têm sido recentemente defendidas como discurso nos aspectos efetivo-motivacionais e avaliação cognitiva na modulação da dor. Quando se trata de dor através do estresse, é concebível que o sinal de perigo e segurança requeridos pelo sistema neuro-imune pela alostase, pode ser incorporado dentro do processo de raciocínio clínico pelo qual de forma realista é possível alcançar as metas definidas através de uma comunicação efetiva na interação entre cliente/médico.

## Introdução

Na Austrália, com uma população de 19 milhões de pessoas, o tratamento de deficiência musculoesquelética crônica sozinha custa 4 bilhões e 700 milhões anualmente. Esse número não leva em consideração a perda da produtividade para a comunidade. Muitos

tratamentos tem se aproximado dos problemas musculoesqueléticos multifatoriais e tem sido recentemente defendido, os quais incluem a tradicional terapia manual, dry needling (estimulação intramuscular), acupuntura, técnicas de energia muscular, educação, meditação e yoga, bem como exercícios metabólicos, razões coordenativas e cognitivas. Isso tem sido um resultado, na reunião das evidências corporais, as quais implicam o sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico (SNP) e o sistema imune na dinâmica e complexa interação neuro-imune durante as atividades da vida diária.

Pesquisas sobre imunologia têm fornecido um discernimento específico para o entendimento da função do sistema musculoesquelético na defesa imune, bem como a função da defesa imune na adaptação do sistema musculoesquelético ao treinamento e na lesão. A sinalização bidirecional é muito importante na relação das citocinas, entre o local da inflamação e o sistema nervoso central (SNC) tem sido destacado. Além disso, o recente entendimento da função da massa muscular como uma importante fonte de telômero proteínas para carrear sítios eucarióticos, para a combinação do sistema imune mRNA, deve ser de considerável interesse para os fisioterapeutas os quais regularmente prescrevem exercícios e aconselham na profilaxia da saúde.

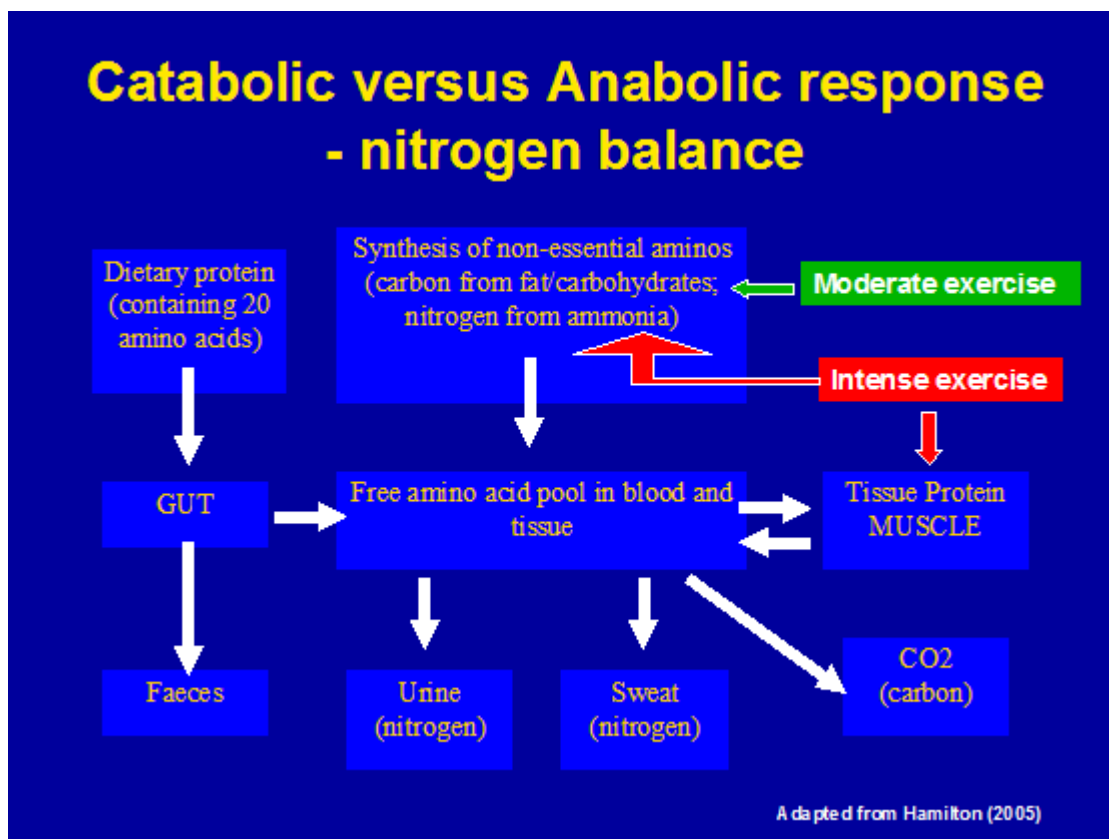


Figure 1 : Protein turnover and the prevention of negative nitrogen balance

### Equilíbrio do nitrogênio - considerações catabólicas versus anabólicas

De qualquer forma a ciência do esporte tem também enfatizado o paradoxo da imune supressão pós-exercício de tolerância (endurance), o qual leva a sugerir que isso ocorre devido ao duplo risco da redução relativa do suprimento de energia com o trauma musculoesquelético devido há exercícios repetitivos (Fig. 1 & 2). Enquanto estava trabalhando com a elite de atletas amadores e profissionais nos anos 80 e início dos anos

90, eu observei que eles pareciam estar particularmente propensos lesões musculoesqueléticas como, por exemplo, fratura por estresse, infecções oportunistas e a um grande numero de sintomas, os quais poderiam eventualmente levar a perda de desempenho e ate mesmo há síndrome da fadiga crônica. Tragicamente, existiram vários incidentes repentinos e inexplicáveis de cicatrizes miopáticas levando há parada cardíaca e morte dentre a elite dos jovens orientados durante este período. Isso me levou há conduzir uma revisão de literatura nos sistemas neuro-hormonais e suas relações com as lesões musculoesqueléticas. Pesquisadores têm examinando especificamente o gânglio cervical superior (GCS), o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA): proopiomelanocortina, hormônio estimulador da tireóide (TSH), o eixo hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG): hormônio luteinizante e proteínas de chock térmico (HSP's). Apesar de uma obvia necessidade de identificar causas como, por exemplo, pneumologia, o limitado e predominante animal pesquisado que existiu durante esse tempo não estava sendo acompanhado pelos cientistas do esporte por mais uma década.

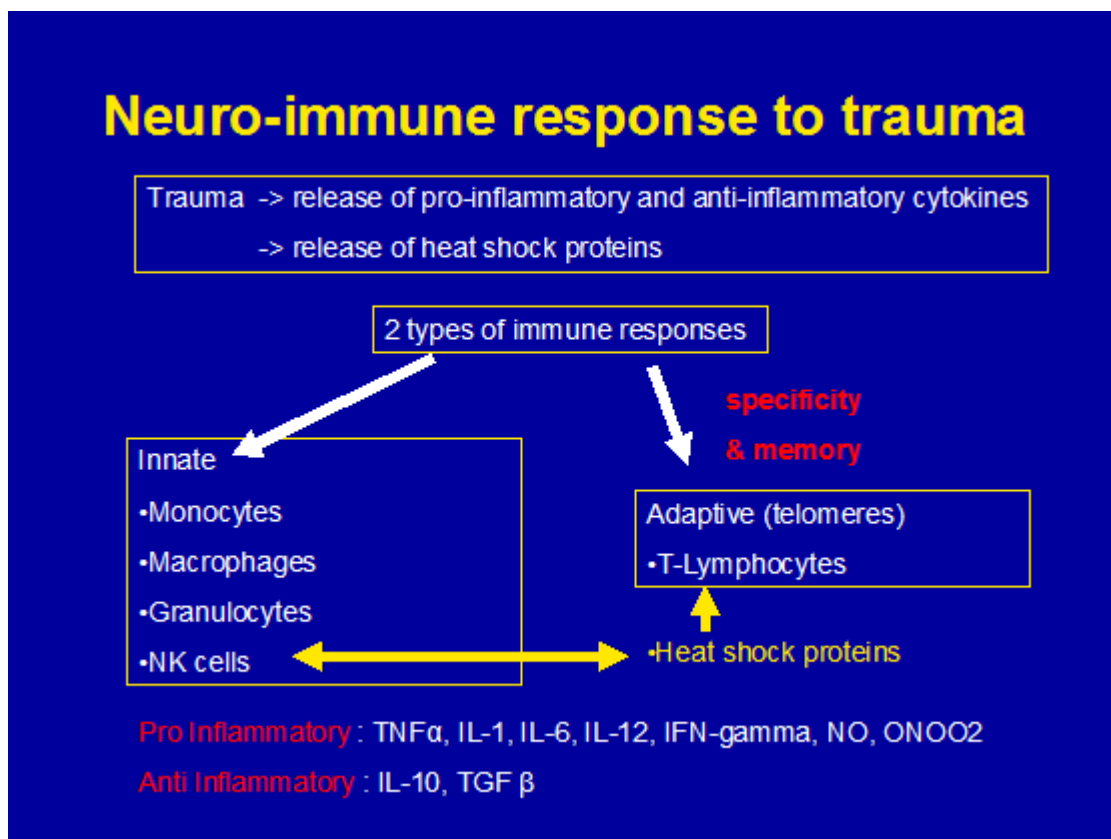


Figure 2: Neuro-immune response to trauma

### Hipótese do perigo de Mazinger e as três leis dos linfócitos

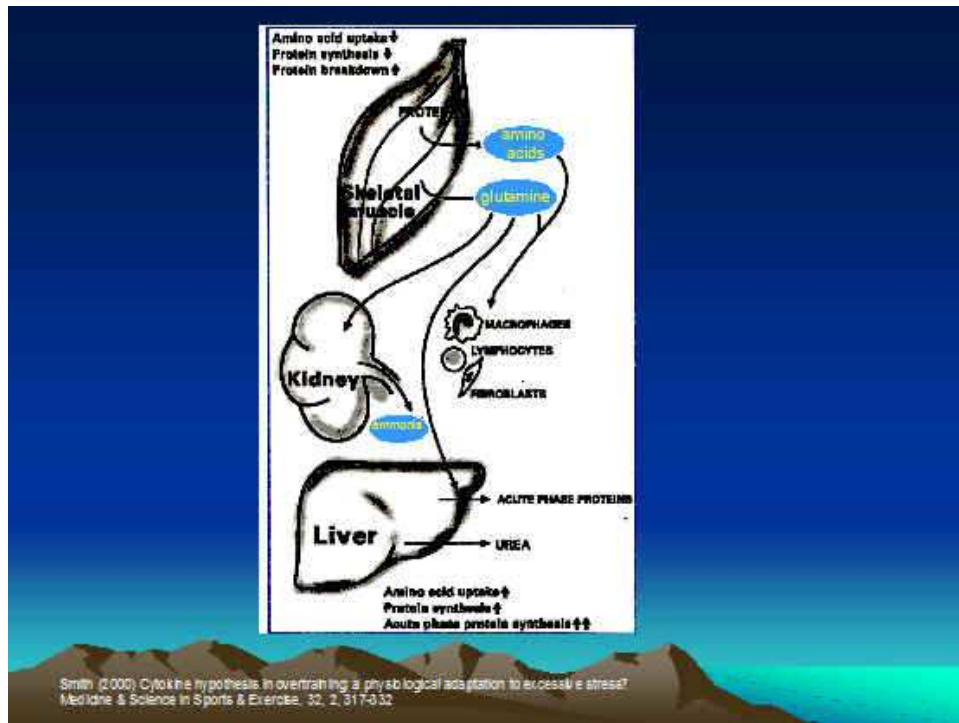
Músculos provem uma importante fonte de proteína de chock térmico (HSP) para as respostas imunes. Lesões traumáticas envolvem uma cascata de sinalização através da qual a liberação das substâncias inflamatórias resulta em um processo de contenção contra-modulação. Uma "sopa" de inflamação de histaminas, prostaglandinas, fagócitos, fatores neurotróficos e citocinas localizam a fibrila em resposta do resultado da liberação das proteínas de chock térmico (HSP's). Pouco é conhecido sobre HSP's, contudo provavelmente elas existem para desempenhar a significante função na contenção da propagação da inflamação e infecção. Essas substâncias são ativadas: na presença de alteração de temperatura, alteração metabólica, estresse mecânico e psicológico e/ou na

presença de um "sinal de perigo". Recentemente Moseley enfatizou (2000) a hipótese de perigo de Mazinger, a qual foi formulada para entender a razão pela qual alguns processos de replicação celular são reconhecidos como estranhos enquanto outros são irreconhecíveis (Ex. câncer). Isso consiste de 3 leis dos linfócitos sobre a hipótese de perigo para trabalhar. Linfócitos T precisam receber dois sinais. O primeiro sinal é a ligação dos linfócitos T com a maior histocompatibilidade do complexo peptídico (MHC) na apresentação dos antígenos das células (APC's). O segundo sinal requerido vem das moléculas nos APC's. Se este segundo sinal não estiver presente então o linfócito T submete-se a apoptose. Em terceiro lugar se o sinal de co-estimulação ocorrer então o linfócito T é ativado por um período definido cujo tempo pode ser ativado sozinho pelo complexo MHC. Células T ativadas pelos dois sinais de perigo o primário e a co-estimulação proliferam e tornam-se linfócitos T citotóxicos (CTL's). Recentes investigações têm demonstrado que HSP's tem uma função de apresentação de antígenos tendo como resultante a ativação do CTL. Adicionalmente, a modulação das respostas das citocinas pelos linfócitos e macrófagos, bem como na atuação como alvos para as células NK, ocorrem quando HSP 70 é expressada na superfície da célula tumoral e células infectadas viralmente. Notavelmente o subgrupo HSP 70 é encontrado no sistema musculoesquelético. Interessantemente, HSP's tem uma similar estrutura ao complexo MHC, ainda HSP's são proteínas intracelulares enquanto o complexo MHC e os dois intra e extracelular (ex. proteína transmembranaral). Por essa razão HSP's são encontrados na região extracelular somente quando a célula tem sido exposta ao estresse. Por isso, exposição das células imunes ao HSP's resulta em proliferação das citocinas (Mosley, PL 2000). Por essa razão, essa teoria sugere que todas as células no corpo são imuno-competentes e que os antígenos mostram na ausência de sinal de perigo resultando em tolerância. Proteínas específicas do músculo como HSP70 podem aparentemente ser usadas pelo sistema imune para regular a luta contra a infecção e a inflamação.

### **O Sistema Nervoso Simpático**

Requerimento de energia é o papel do sistema nervoso simpático, e é provavelmente influenciado diretamente pelas respostas imunes. O sistema nervoso simpático mobiliza gordura e carboidrato, o qual é transformado em energia de trabalho para o músculo e pelo músculo através do sistema beta-hidroxilase e do ciclo de Krebs. Na presença de inflamação aguda, o corpo irá queimar gordura ao invés de carboidrato. Um aumento na gluconeogênese ocorre no fígado para manter a glicose sanguínea no nível de funcionamento para o cérebro. Esse processo requer as proteínas glutamina e alanina como precursoras primárias para a gluconeogênese no fígado e liberadas pelo músculo (Wagenmakers 1998). O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) libera glicocorticóides, os quais atuam como agentes catabólicos musculares pela mobilização a liberação dessas proteínas pelo músculo. Glutamina é essencial para a função de proliferação do linfócito e macrófago (Keast 1996) bem como na atuação como precursor para as proteínas do fígado relacionadas (Marks et al 1996). Tem sido discutido que o sistema HPA talvez modulatório, quando provido com o necessário sinal que represente o sinal de perigo e sinais de segurança requeridos para ligar e desligar a resposta imune-inflamatória (Moseley 2000). Alternadamente, citocinas (IL-1) circulando são designadas para unir o hipotálamo pela via valgal aferente (vinda do estomago) dessa forma também potencializando a modulação desses eventos (Waitkins & Maier 2000). Adicionalmente, o lócus coeruleus e o seu sistema nervoso simpático noradrenérgico modulam o cordão espinhal e a transmissão cortical processando sinais de dor. Tendo esse mecanismo alternativo de supressão da dor, além da circulação de opióides, talvez seja importante para a defesa imune, como aumento nos níveis de opióides no sangue tem sido para a

supressão da atividade das células Natural Killer (NK). Evidências por isso foram verificadas e através das quais os benefício dos efeitos da analgesia pré-operatório na função imune contrasta com a debilidade na imunidade quando altas doses de opióides são dadas para animais restantes não-operados (Pain Clinical Updates: March 2005). Ainda outro aspecto do sistema nervoso simpático envolvendo as células intermediolaterais do cordão espinhal, pode estar relacionado à modulação entre citocinas pro e antiinflamatórias em virtude da anatomia da inervação periférica do sistema nervoso simpático da raiz do gânglio dorsal ( veja Krause 1995 ) bem como a inervação do tecido musculoesquelético (Hasko 2001). Isso é importante à medida que estes mecanismos regulatórios localizados envolvendo citocinas pro e antiinflamatórias enviam sinais para SNC, resultam na avaliação dos requerimentos para a contenção da infecção e inflamação assim como no sensoriamento da velocidade para recuperação das lesões. Contudo, no caso de trauma do gânglio simpático, após whiplash, esse mecanismo modulatório poderia ser comprometido de modo considerado. Dessa forma existem pelo menos 4 SNS's todos designados para tratar da contenção da inflamação (fig. 3 & 4). No caso extremo de inflamação traumática e infecção, se a contenção não obtiver sucesso, então pode ocorrer caquexia e sepsis colocando a vida em risco. É plausível que o grupo de requerimento de energia através de dieta suplementar e/ou mobilização do SNS é vital para uma ótima resposta neuro-imune durante e depois os exercícios para a prevenção o balanço negativo do nitrogênio (fig. 1), bem como para a percepção da condição da inflamação.



Muscle, Kidney, Liver interactions during Immune responses.

# Modulation of pain & inflammation

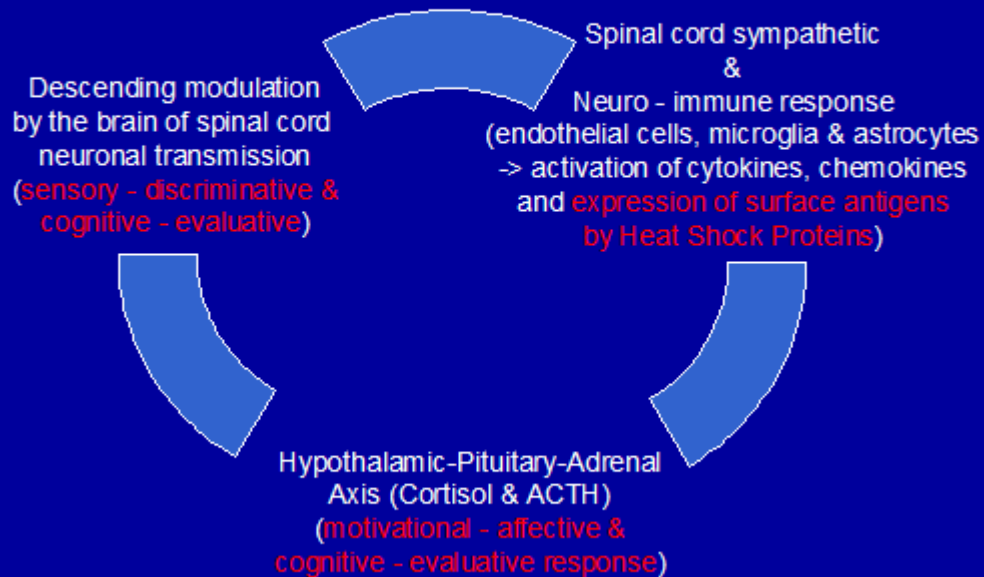


Figure 3 Modulation of pain and inflammation by the sympathetic nervous system

# Sympathetic modulation of neuro-immune response

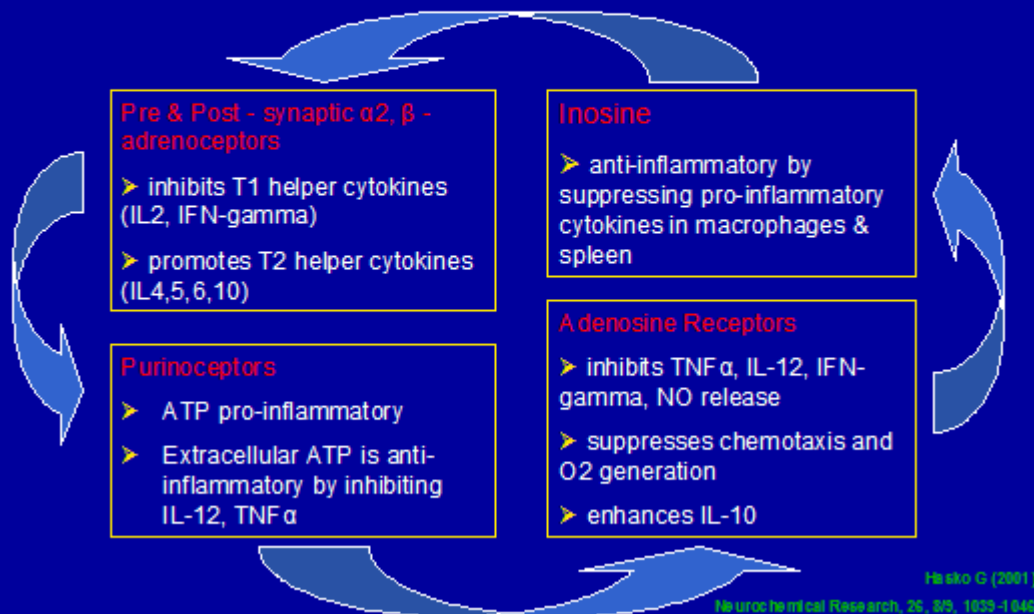


Figure 4 Sympathetic modulation of the 'inflammatory soup'

## **Exercício e hormônio do crescimento**

A permanência no leito pode causar efeitos danosos na função muscular. Pesquisadores tem recentemente descrito claramente que um músculo no eixo aferente-pituitário o qual regula a atividade biológica do hormônio do crescimento (HGB) está fortemente ligada com a função muscular, particularmente com as fibras musculares. Ao contrario, a indução de exercícios aumentam a atividade imunológica do hormônio de crescimento no plasma (HGI), cujo pico de concentração ocorre durante ou após exercício aeróbio de longa duração ou de resistência envolvendo grandes grupos musculares. O HGB também é liberado após uma curta série de contrações isométricas (McCall ET AL 2001). A resposta do HGB é ausente, apesar da manutenção da produção de torque normal do pré-exercício e do plasma HGB e HGI, quando a musculatura da perna é cronicamente descarregada, como, por exemplo, após dois dias de permanência no leito ou vôo para o espaço. Eles supõem que isso ocorre devido a alterações crônicas nas entradas dos sinais proprioceptivos (McCall et al 2001). Essas respostas são normalizadas dentro de um período de 8 dias de recuperação no ambulatório. Além disso, eles sugerem que o HGB estimula o crescimento ósseo e que baixo nível de ativação das fibras através de estimulação elétrica, exercício e/ou vibração talvez possam melhorar os efeitos da crônica descarga (McCall et al 2001). Isso também é uma clara evidencia para a existência de um caminho funcional do músculo-pituitário na ausência de inflamação. É também importante frisar que, não se pode subestimar os efeitos da permanência no leito quando recomeçar o regime de treinamento após o período de doença ou trauma.

## **Exercício e DOMS**

Atletas talvez experimentem dor e inflamação associadas a dores musculares tardias (DOMS) após exercício excêntrico e/ou exercícios não rotineiros, os quais potencialmente reduzem o desempenho bem como compromete as respostas imunes. Dor muscular tardia esta associada com o estiramento e deslizamento das bandas Z levando a dissociação da actina e miosina e a liberação de metaloproteinases (MMP's) (Lieber et al 2002, Kovanen 2001). Uma inflamação localizada é necessária para o crescimento, a cura e reparo após a lesão. Parece que o equilíbrio entre as citocinas pro e antiinflamatórias determinam esse processo. A evidência para isso vem de uma pesquisa a qual demonstra baixa expressão de MMP's no tecido não lesionado. Sua produção é induzida em resposta para as citocinas, fatores de crescimento e hormônios em situações envolvendo atividade de remodelação do tecido e migração de células, como na cura das feridas e inflamação envolvendo o remodelamento da matriz extracelular (Kovanen 2002). Após exercícios excêntricos pesados induzir a DOMS, o músculo pode requerer acima de 28 dias para se recuperar (Lieber & Fridén 2002). O equilíbrio entre estresse e recuperação define um regime de treinamento com sucesso (Veja Krause 2003). Por isso, para dar lugar a uma positiva adaptação muscular, as metas com regime de treinamento orientado são um importante sistema, como sendo uma prevenção de sobrecarga, uma potencial perda no desempenho e comprometimento da imunidade em 28 dias após exercício excêntrico intenso (fig. 5).

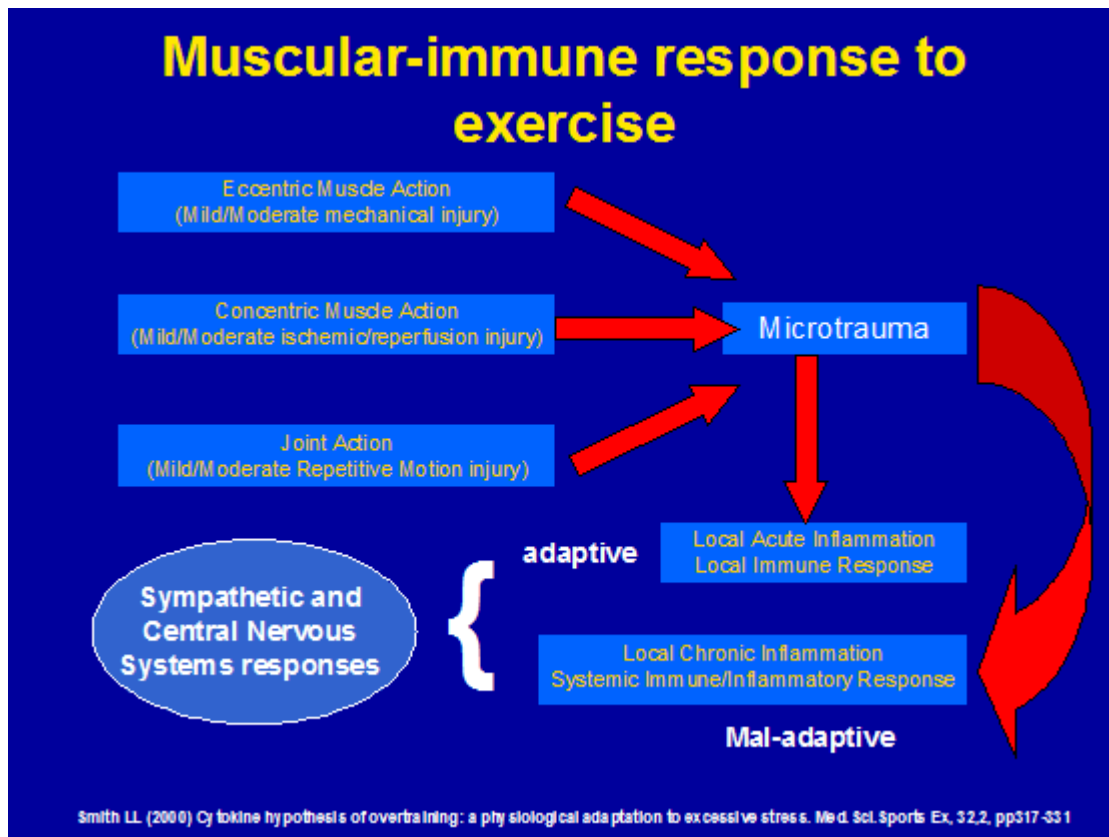


Figure 5 Muscular-immune response to exercise

### Capacidade de adaptação versus Resposta imune inata e massa muscular

Inflamação induzida por microtrauma pode resultar na ativação de mediadores de citocinas, as quais ativam os linfócitos T e HSP's como parte da resposta imune adaptativa. Outra resposta imune, cuja pode ocorrer e a resposta imune inata. A imunidade inata usa as células natural killer (NK). Notavelmente, o número de células NK tem se demonstrado proporcional na massa magra muscular da população idosa. Dessa forma, entende-se que a manutenção da massa muscular seria extremamente importante seguro contra a morbidez. Treinamento de resistência progressiva (PRT) tem sido proposto como uma importante estimulação anabólica para manter a massa muscular em pessoas com sarcopenia. É importante frisar que a sarcopenia começa na quarta década da vida de pessoas sedentárias. A dose recomendada de PRT tem sido de 6-8 exercícios de 40 minutos de duração, de moderada intensidade a cada 72 horas (veja revisão de Krause 2003 para mais detalhes). A evidência da eficácia desse tipo de treinamento vem da literatura de exercício para pessoas idosas com sarcopenia, bem como, investigações sobre a síndrome metabólica (síndrome do X) em que a intensidade da estimulação e duração, é suficiente para melhorar a sensibilidade da insulina em pessoas com diabetes tipo II insulino-resistente (Fig.6)

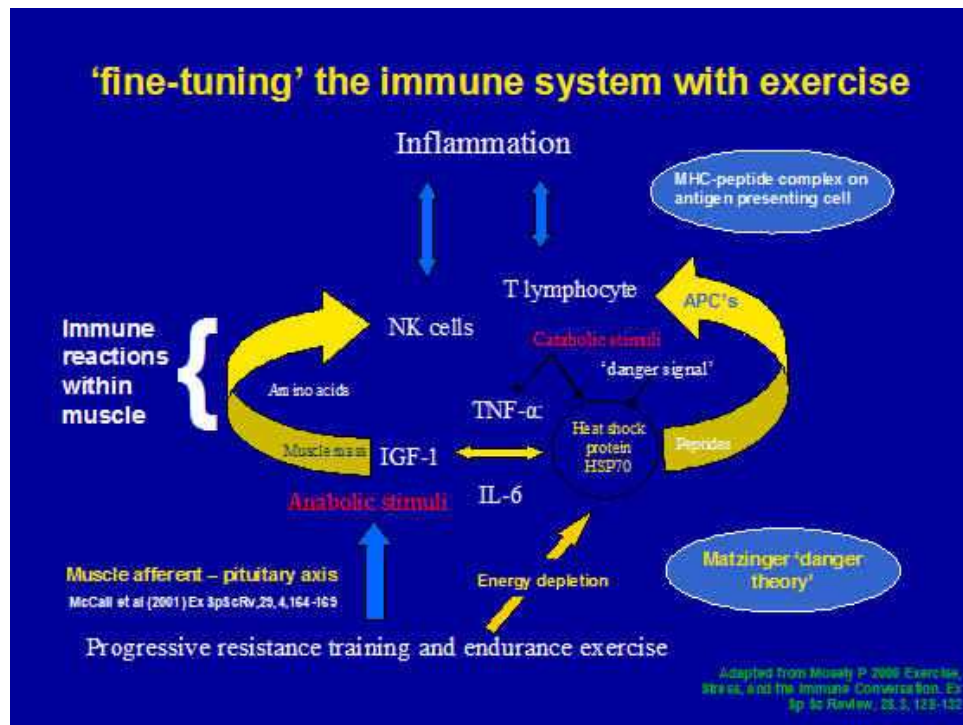


Figure 6 : Progressive Resistance Training for 'fine-tuning' the immune system with exercise.

O tratamento de disfunção crônica musculoesquelética custa 3,6 bilhões de dólares anualmente a Austrália (fig. 7). Novas e mais efetivas estratégias de tratamento tem sido defendidas em NSW. Essas estratégias têm incluído o uso multimodal de tratamento, uma melhor relação de referência cruzadas entre os profissionais da saúde, e o uso de aspectos cognitivos da definição de objetivos. Os fisioterapeutas de NSW já usam combinações de minuciosa avaliação física e verbal, terapia manual, técnicas de energia muscular, massagem, dry needling (estimulação intramuscular), yoga, Pilates, Feldenkreis, relaxamento progressivo, bio-feedback e etc., para estar apto a acessar os dois domínios, físico e cognitivo das repostas neuro imune.

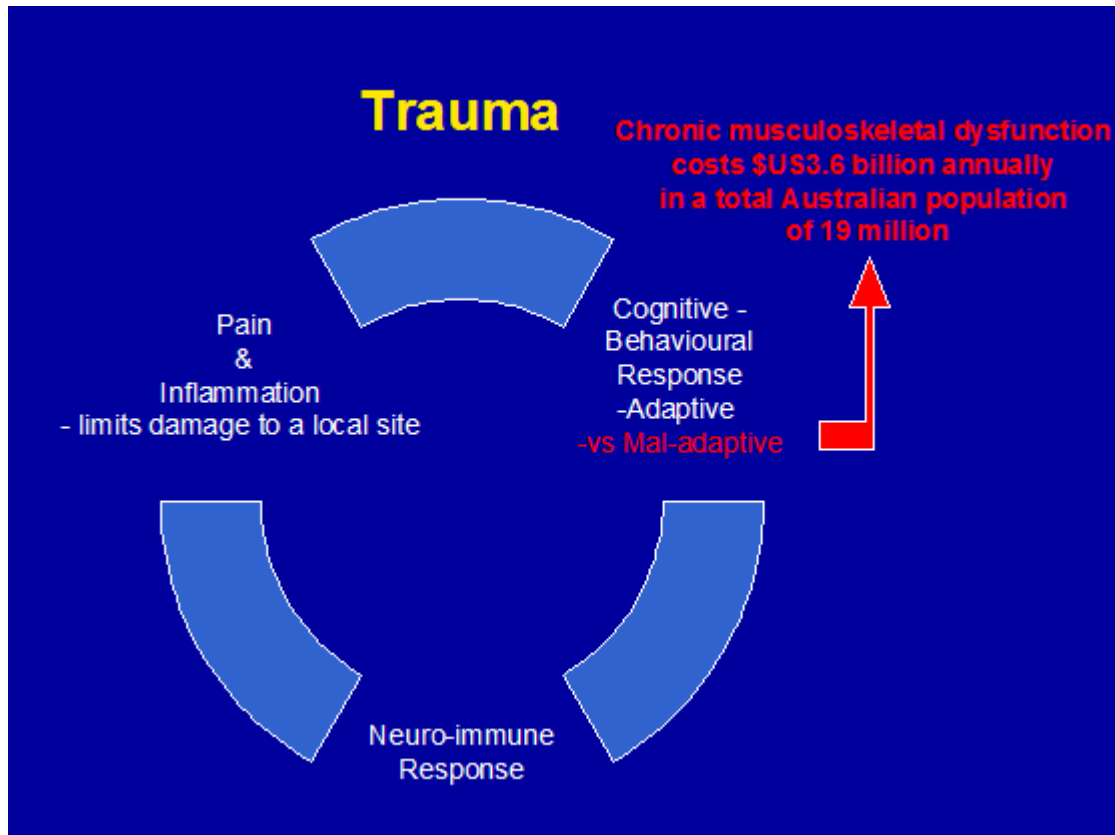


Figure 7 The cost of mal-adaptive responses to trauma

## Cognição e a Resposta Neuro-Imune

Fatores psicológicos como superação de metas, excesso de treinamento no esporte ou má adaptação cognitiva relacionada com a dor pode ter um efeito significativo, cujo sistema imune é preferencialmente mobilizado. Investigadores têm observado que ratos derrotados demonstraram diminuição no sistema imune sensibilidade para inibição do mediador glucocorticóide (Raison & Miller 2003). O desenvolvimento da resistência ao glucocorticóide tem correlação com um perfil de subordinação no comportamento depois da derrota, bem como correlação com o número de ferimentos recebidos numa luta agressiva de ratos intrusos. Foi especulado que o risco de estar sendo ferido na hierarquia dos grupos pode ter levado a condição de animais subordinados em cuja maioria dos sobreviventes foi favorecida pela promoção da rápida imunidade não - específica, em detrimento do baixo desenvolvimento da imunidade específica. Imunidade inata é favorecida pelas citocinas pró-inflamatórias (esp TNF-alpha), cuja paradoxalmente pode suprimir as respostas da imunidade específica (adquirida), incluindo a proliferação das células T e sinalização dos receptores das células T (Raison & Miller 2003), a qual presumivelmente inclui respostas HSP. Adicionalmente, mesmo os mecanismos envolvendo o sistema imune, eles ainda contribuem para a sensação da dor, além deles também aparecem para serem ligados ao limiar basal nociceptivo e serem opióide-dependentes (Hutchinson et al 2004). Além disso, diferenças de gênero sugerem que o fator de inibição migratória (MIF) de altas citocinas e macrófagos em machos jovens podem ter um efeito protetor nos neurônios hipocámpais devido aos altos níveis de testosterona. Contudo, MIF foi baixo em pessoas com dor nos dois sexos (Aloisi et al 2005), por isso, sugerindo aumento da vulnerabilidade a danos na área hipocámpal. Isso é significativo, porque o hipocampo tem importante função de memória. Por essa razão, o fisioterapeuta necessita estar ciente de como uma ameaça poderia potencialmente induzir

dano não contextual as respostas imunes, a qual se cronicamente não modulada pode resultar em perda de neurônios hipocámpais no sistema de modulação neuro imune (fig. 8). Por isso, o fisioterapeuta pode precisar desafiar o sistema de crença dos clientes sem estar entrando em confronto. No contexto da dor, trabalho estressante e/ou esporte de esforço, sinais que ativam e desativam a resposta do comportamento cognitivo deve ser considerado durante o processo de raciocínio clínico sendo realista e atingindo as metas do cliente, bem como usando o passado e as histórias decorrentes para averiguar os "marcos" que promoveram ou melhoraram a dor crônica, debilidade e/ou comprometimento imune.

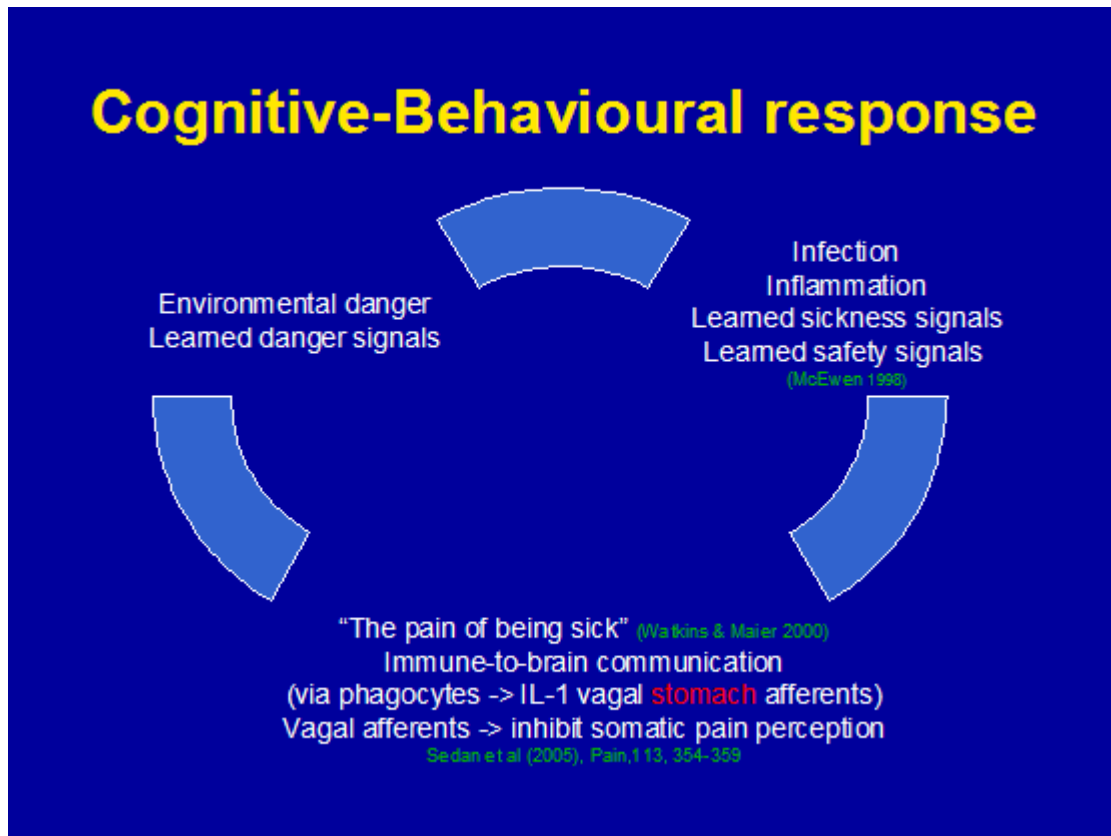


Figure 8 : Signals that influence the cognitive behavioural response

Notavelmente, atletas os quais participaram de pesados calendários de treinamento, frequentemente reclamam de aumento da suscetibilidade de infecções respiratórias no trato superior. Após exercício intenso durante longo tempo existe concomitantemente inflamação, bem como uma supressão temporária da resposta imune, 2-4 horas pós-exercício (Pedersen 1998). Existe um conto o qual sugere evidencia que atletas de endurance podem ser mais susceptíveis há certos tipos de câncer. A literatura tem descrito corredores de longa distância com leucemia. Lance Armstrong, ganhador de vários tours da França é um sobrevivente bem conhecido de câncer testicular onde houve múltiplas metástases. No início dos anos 90, mais de 10 jovens escandinavos orientados morreram repentinamente enquanto estavam relaxados como, por exemplo, ao dormir, na linha de largada ou na mesa de café da manhã. Autopsias demonstraram uma grande cicatrização cardíaca, cuja foi considerada devido à "doença do carrapato" e infecções viral e bacteriana. De forma interessante, essas mortes pareceram estar somente associadas com a elite dos jovens orientados. Contudo, algumas mortes inexplicáveis em

outros orientados foram descritas, mas não acompanhadas no momento. Por isso, é importante que os atletas registrem seu estado de saúde nos seus treinamentos diários.

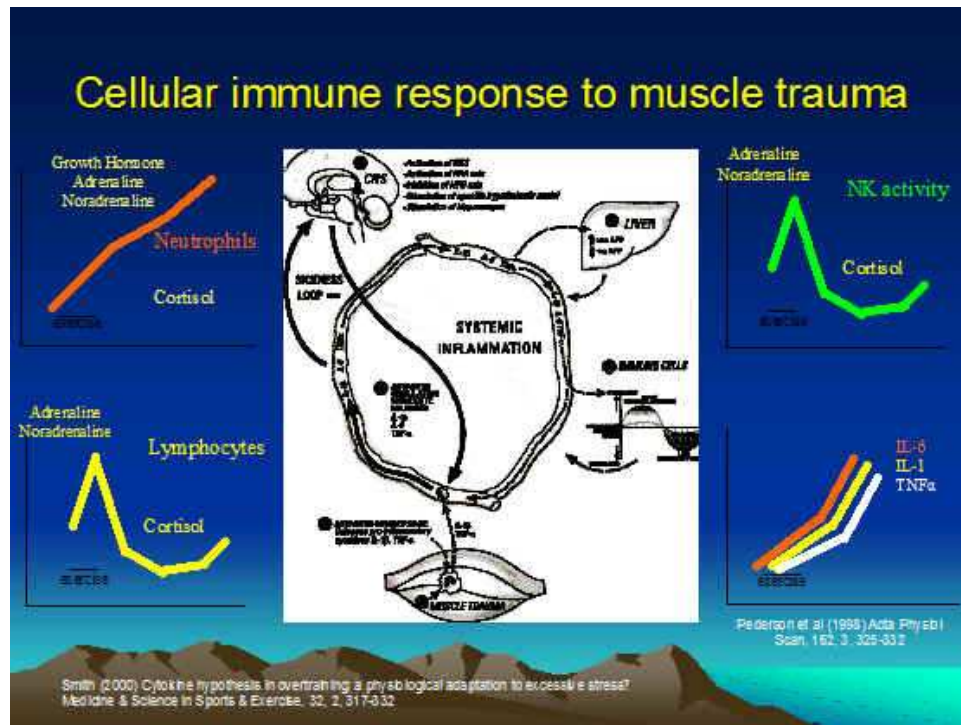


Figure 9 : Muscle cellular immune response to post exercise trauma

### Fadiga, excesso de treinamento e a Resposta neuro imune

Treinamento com exercício para melhorar o desempenho, requer que o atleta seja sobrecarregado acima da sua "zona de conforto" para alcançar o seu objetivo, e para que o crescimento ocorra. Fadiga induzida é a primeira regra para adaptação do treinamento de endurance. Paradoxalmente, fadiga é considerada um sinal de alarme inicial, cuja se ignorada, pode levar a depleção de ATP no cruzamento da ponte da actina e miosina as quais inicialmente induzem a câimbra que eventualmente pode levar a contração muscular tetânica e potencialmente a morte. De forma significativa o ATP possui duas propriedades, pro e antiinflamatória (fig. 4). A maior adaptação metabólica para o treinamento ocorre entre o sistema musculoesquelético, fígado e rins (Petibois et al 2002). Além do estresse metabólico, o músculo recebe o estresse mecânico. Juntos, a ruptura da estrutura da proteína celular e a agregação química do conteúdo subcelular, produz muitas espécies de oxigênio reativo (ROS). Um desequilíbrio entre a ação dos ROS e a capacidade de defesa antioxidante das células musculares tem sido implicado em excesso de treinamento. Adicionalmente, as respostas das glutaminas têm se mostrado aumentar durante os exercícios e caído significativamente após algumas horas pos-exercício. Isso é importante, como as glutaminas constituem o link metabólico entre o sistema musculoesquelético e a capacidade do sistema imune. Contudo, pesquisadores têm achado evidencias conflitantes contra a ultima hipótese (Petibois et al 2002). Outro mediador das respostas imunes pode ser a leptina, a qual é liberada pelos adipócitos (células de gordura) e parece afetar o sistema de resposta do eixo hipotálamo-pituitária-gonadal (HPGA). Níveis globais de soro de leptina tem se mostrado aumentar em atletas de endurance altamente treinados. Entretanto, pouco dados existem para se verificar alguma correlação entre massa de gordura e excesso de treinamento em atletas de

endurance (Petibois et al 2002). O estado de energia dos atletas parece ser crítico como a capacidade de treinar um atleta de endurance é carboidrato lipídico metabolismo dependente ao invés de proteína metabolismo dependente. Poupadores de proteína não são apenas casuais para o elemento mecânico de contração, mas podem também ser imune-poupadores (fig. 1). Infelizmente, devido a complexidade das interações hormonais, múltiplos subsistemas e redundância, o exame da testosterona: a proporção do cortisol isolada não tem se mostrado como marca significativa para o excesso de treinamento (Petibois et al 2002). Alterações na secreção noturna de catecolamina e redução nas concentrações de cortisol também têm sido implicadas no excesso de treinamento. Redução da síntese de cortisol é considerada para reduzir a modulação do tônus simpático potencialmente levando a melhora da facilitação da catecolamina, da formação de memória e subseqüentemente a prevenção de ambientes potencialmente hostis (Raison & Millier 2003). Portanto, é interessante especular que o treinamento para a fadiga requer específico sinal de 'liga e desliga' como, por exemplo, metas de desempenho e estratégias de recuperação, bem como adequada provisão de substratos de energia para satisfazer as demandas metabólicas do exercício de treinamento. Por isso, melhoramento do desempenho e adaptação de crescimento pode ocorrer enquanto previne-se excesso de treinamento, pela mobilização positiva do sistema imune, com regime de treinamento sintonizado o qual faça sentido para o atleta.

### **O exame subjetivo para classificar os sintomas do excesso de treinamento**

Desde quando os marcadores biológicos de excesso de treinamento mostram resultados conflitantes, isso pode ser mais usual para os atletas, treinadores e fisioterapeutas para usar marcas psicológicas de excesso de treinamento. Estes incluem sentimentos de depressão, apatia generalizada, diminuição da auto-estima, instabilidade emocional, dificuldade de concentração, sensível a estresse ambiental e emocional, medo de competição, mudanças na personalidade, diminuição nas habilidades para uma curta concentração, aumento interno e externo de distração, diminuição da capacidade para tratar grandes quantidades de informações e desistência quando se torna difícil (Smith 2000). As marcas imunológicas incluem: aumento da susceptibilidade e severidade para doenças, resfriados e alergias; gripe em confirmada febre glandular, demora na cicatrização de pequenos ferimentos, inchaço de glândulas linfáticas, um dia de constipações (Smith 2000). Portanto, é importante usar um treinamento diário para monitorar esses sinais e sintomas, bem como um programa estruturado de treinamento pode ser benéfico para o sistema imune, ainda excesso de treinamento pode ser prejudicial em alguns casos fatal. (ex. rhabdomyolysis (veja website: [www.members.tripod.com/~baggas/rhabdo.html](http://www.members.tripod.com/~baggas/rhabdo.html) )

### **Síndrome Geral de Adaptação (SGA) e Alostase**

Selye (1936) reconheceu e definiu três estágios da Síndrome Geral de Adaptação: alarme, resistência e exaustão. As primeiras duas fases foram consideradas adaptativas, enquanto o estágio final representou quebra da capacidade adaptativa. Por isso, paradoxalmente, o sistema fisiológico ativado pelo estresse pode não somente proteger e restaurar, mas também causar dano ao corpo (McEwen 1998). A habilidade de alcançar estabilidade através de mudança tem sido chamada alostase, e é considerada crítica para a sobrevivência. Através da alostase, o sistema nervoso autônomo, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), o cardiovascular, metabólico e sistema imune protegem o corpo

através da resposta interna e externa ao estresse. O estresse a partir do uso e desgaste que resulta do excesso de atividade crônica ou baixa atividade da alostase e referido como carga algostática (McEwen 1998). Como uma pessoa percebe um estímulo (consciente ou subconsciente) e se a pessoa percebe isso como tratamento (psicológico ou físico), é crucial na determinação comportamental (fright-fight-flight) e respostas fisiológicas (calma ou palpitações, alteração do cortisol) (fig. 9). Obviamente, em um dos cenários as pessoas saudáveis fisicamente vão determinar a habilidade para elevar essas respostas. A mais comum resposta algostática envolve o sistema nervoso simpático (SNS) e o eixo HPA, a qual libera catecolaminas vindas dos nervos e da medula adrenal, assim como a secreção de corticotropina vinda da glândula pituitária. Corticotropina, por sua vez, modula a liberação de cortisol vindo do córtex adrenal.

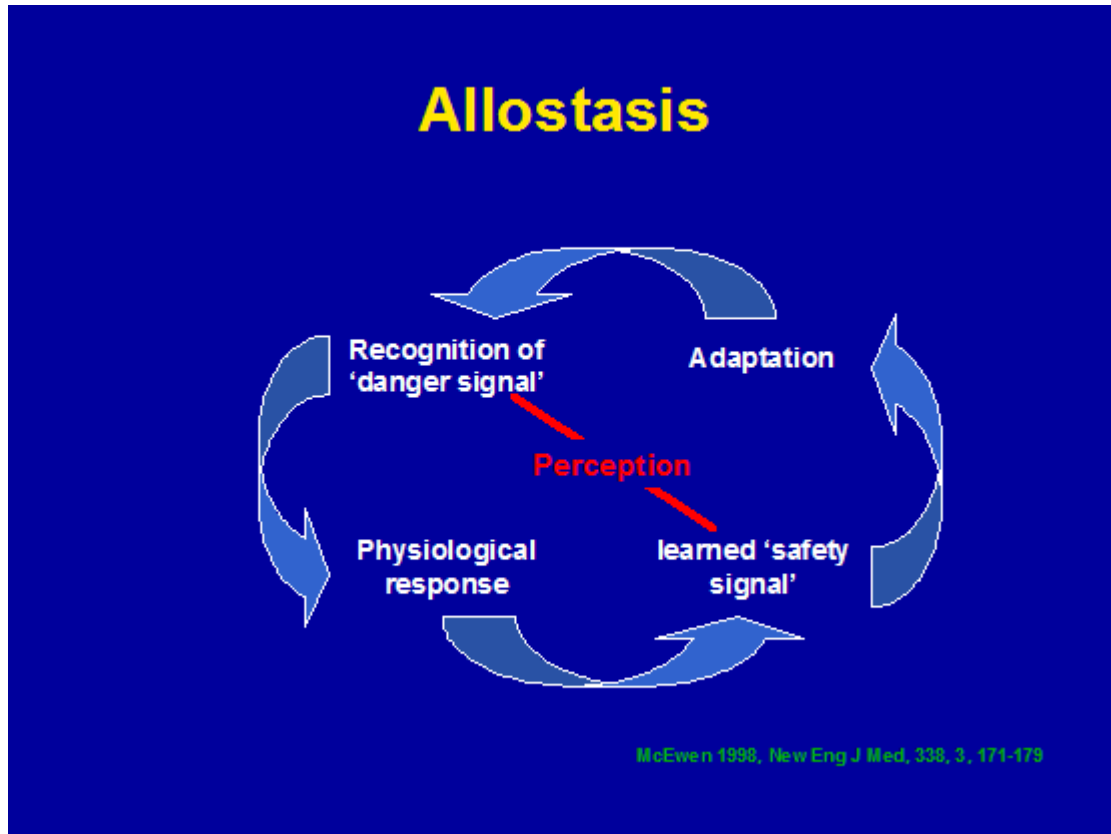


Figure 10: Signal perception and the allostatic response

McEwen (1998) descreve quatro situações de cargas alostáticas

1. Estresse freqüente;
2. Tempo insuficiente para a adaptação a repetidos estresses. Ex: pessoas que falam em publico freqüentemente;
3. Inabilidade para desligar uma resposta alostática depois que o estresse terminou  
treinamento intensivo de atletas também induz a carga alostática com elevada atividade do SNS e do eixo HPA, o que resulta na mobilização de gordura, perda de peso, dismenorréia e/ou amenorréia (eixo HPGA - Hormônio Folículo Estimulante {FSH}, Hormônio Luteinizante {LH} e equilíbrio do opióides), e freqüentemente, relatada condição de anorexia nervosa (Boyar et al 1977, Loucks et al 1989 in McEwen 1998). De acordo com a hipótese da cascata de glucocorticóide, o uso e desgaste do hipocampo devido a excessiva atividade da HPA pode resultar em falha cognitiva (memória

declarativa e espacial) como demonstrado em ratos (Sapolsky 1992, 1986; Seeman et al 1994, 1997; Meaney et al 1988; Lupien et al 1994 in McEwen 1998). Além disso, a supressão do eixo HPGA pelo aumento dos níveis de opióide leva ao hipogonadismo, o que causa mudanças no interesse sexual e função, depressão, assim como, perda muscular e osteoporose (Aloisi et al 2005).

4. Notavelmente, resposta inadequada por algum mecanismo alostático resulta em aumento compensatório de outros mecanismos. Por exemplo: inadequada secreção de cortisol resulta na redução de contra - regulação das citocinas inflamatórias.

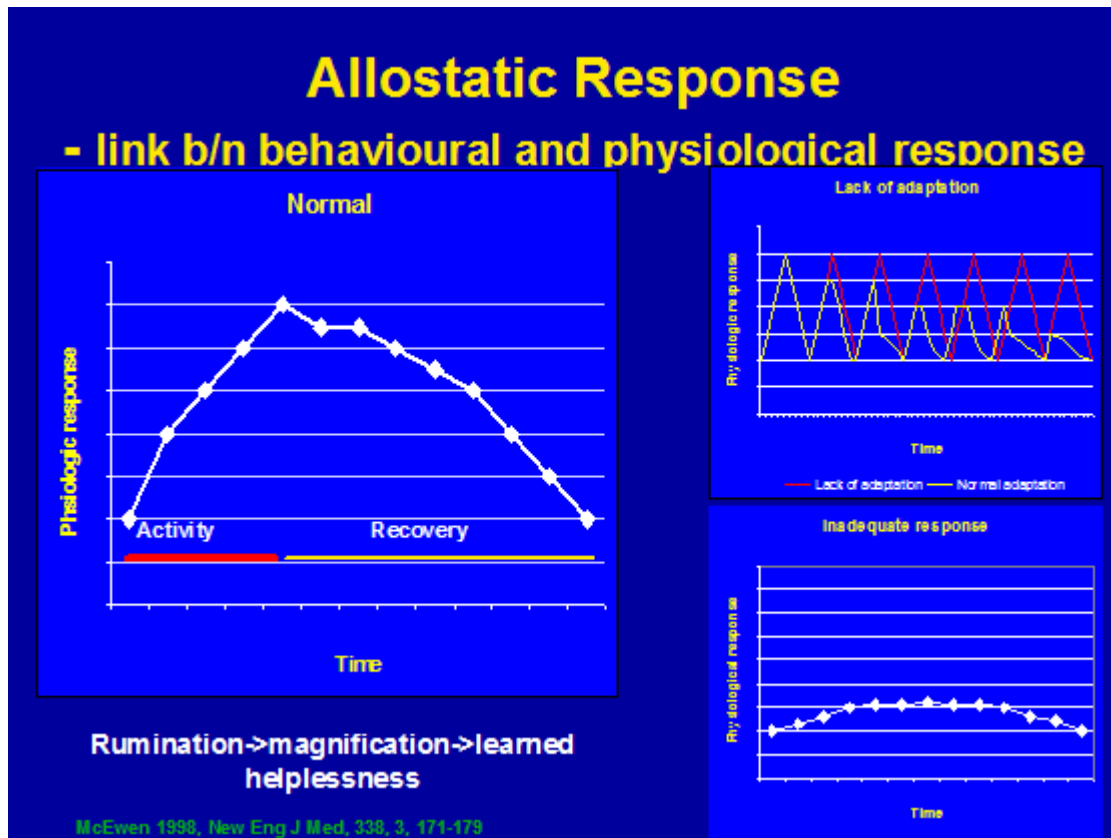


Figure 11: Allostatic load response

Em humanos, HPA hipo-responsivas tem incluído pessoas sofrendo com fibromialgia, síndrome da fadiga crônica e crianças com dermatite atópica (McEwen 1998) assim como indivíduos com falha na cirurgia de disco (Geiss et al 2005). Além disso, em desordens de estresses pós-traumáticos, a atividade basal da HPA pode ser baixa, contudo, a reatividade ao estresse pode não ser enfraquecida (McEwen 1998). As figuras 12 e 13 listam evidências clínicas e comportamentais para alostase alterada o que pode perpetuar em disfunção musculoesquelética crônica.

## Behavioural evidence for altered allostasis

- Fear-avoidance beliefs and distress influence pain-related disability both in early acute and long-term chronic LBP  
(Grotle et al, Pain 112, 2004, 343-352)
- Chronic restraint stress induced activation of ERK (extracellular signal-regulated kinase) in the RVM and the suppression in the locus coeruleus may have substantial effects to the perception and descending modulatory response to pain  
(Imbe et al, Pain 112, 2004, 361-371)
- Catastrophizing predicted pain-related disability over & above variance predicted by pain severity  
(Sullivan et al, Pain 113, 2005, 310-315)
- Chronic pain is associated with a specific cognitive deficit, which may impact everyday behaviour especially in risky, emotionally laden, situations  
(Apkarian et al, Pain 108, 129-136)
- Both physical and mental health status, as measured by SF-36, are affected by the burden of musculoskeletal pain, are sensitive to changes in pain status, and also predict further development of pain  
(Bergman et al, Pain 108, 2004, 115-123)

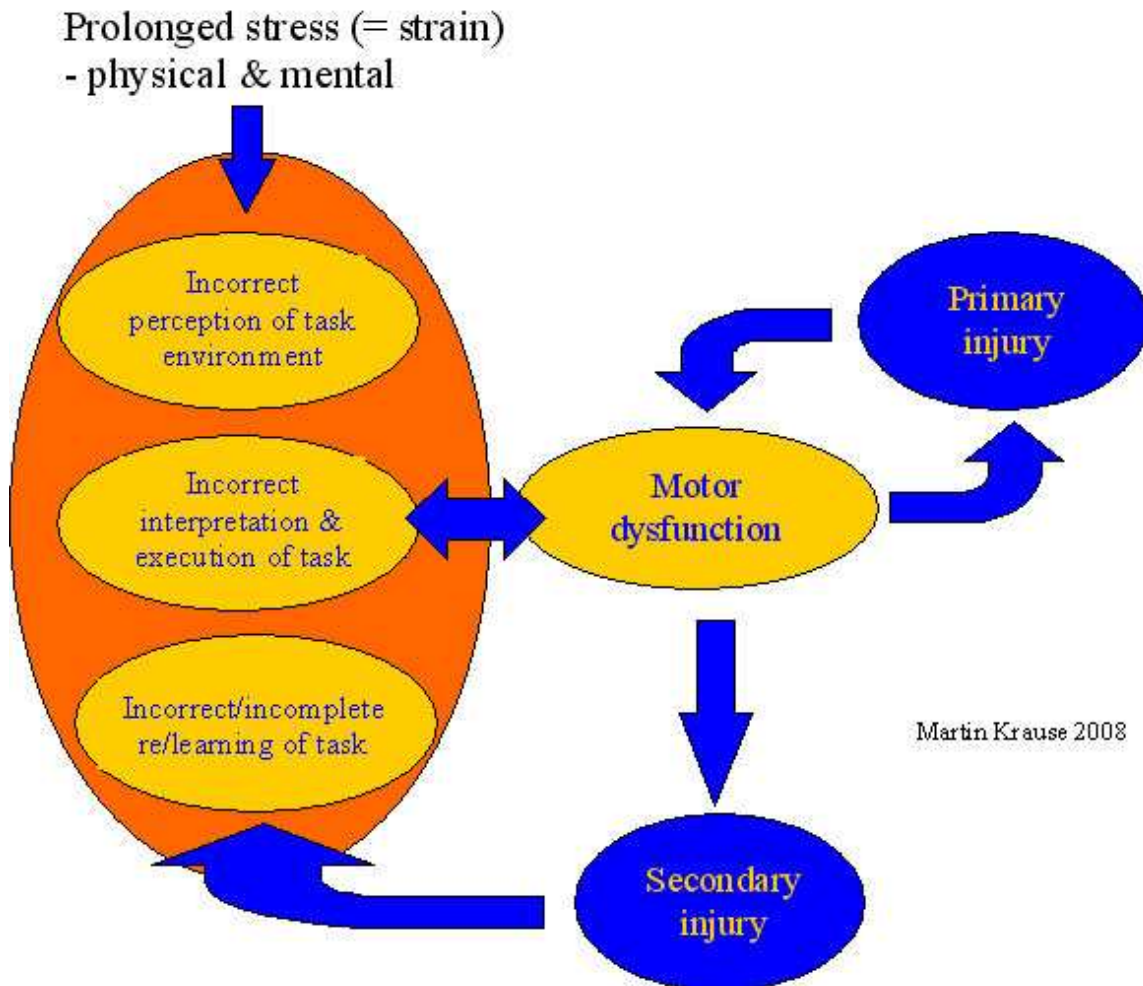
Figure 12: Clinically significant behavioural evidence for altered allostasis

## Clinical physiological evidence for altered allostasis

- Patients with postoperative ongoing sciatic pain have been shown to exhibit reduced cortisol levels along with enhanced IL-6 levels.  
Geiss et al (2005) Pain, 114, 104-117
- Additionally, reduced sympathetic activity (vasoconstrictor response) was found in people with persistent symptoms following whiplash injury.  
Sterling et al (2005) Pain, 114, 141-148
- Importantly, data indicates that cytokines and neurotrophins influence the impulse activity and mechanosensitivity of group IV muscle afferent units.  
Hoheisel et al (2005) Pain, 114, 168-178
- Facilitatory role for IL-6 in pain and sympathetic sprouting induced by nerve injury add to the growing list of roles for cytokines in neuropathological events.  
Ramer et al (1998) Pain, 78, 115-121
- Excessive exercise results in reduced T-lymphocytes in the upper respiratory tract  
Pedersen (1998)

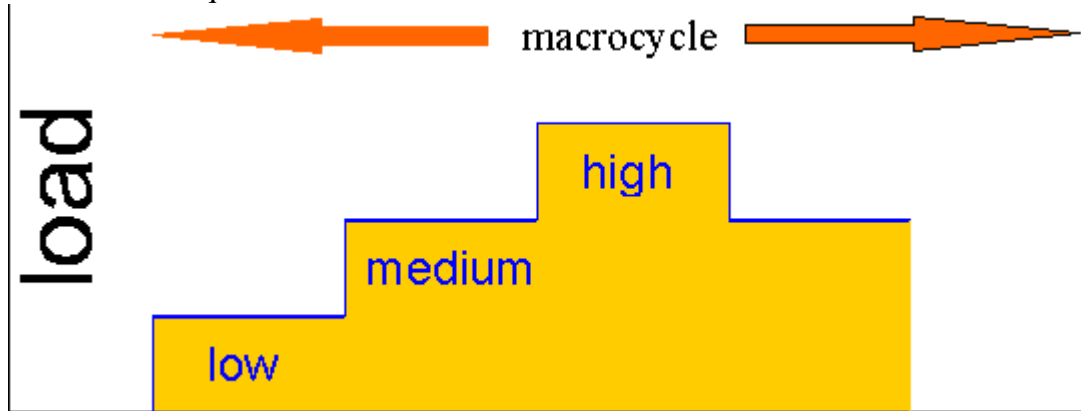
Figure 13: Clinical physiological evidence for neuro-immune involvement in altered allostasis

Ansiedade antecipatória pode conduzir a secreção de mediadores corticotropina, cortisol e adrenalina, e por essa razão a ansiedade prolongada é também provavelmente leva a carga alostática. Infelizmente, a falha previamente discutida do hipocampo diminui a confiabilidade e a curacidade das memórias contextuais. Por essa razão, isso pode influenciar a resposta alostática através da prevenção do processamento de preferência cortical da informação necessária para avaliar a natureza da ameaça (Sapolsky 1990 in McEwen 1998). De forma importante, o hipocampo normalmente regularia a resposta ao estresse através da modulação do eixo HPA (Jakobson & Sapolsky 1991 in McEwen 1998). Por exemplo, em um esporte orientado com atletas bem treinados, regulada carga alostática através da antecipação da área de treinamento que será utilizada através da visualização de experiências anteriores com sucesso em similares áreas de treinamento antes da corrida, assim como precisa leitura do mapa para reconhecimento e, conseqüentemente, previsão da próxima área de corrida. Do mesmo modo, o clínico pode auxiliar o cliente na sua reabilitação através do estabelecimento de metas realistas, assim a fina sintonia da sua antecipação e, conseqüentemente, respostas perspicazes e previsíveis (veja Krause 2002 ).



Embora especulativo, pareceria lógica que periodização de treinamento pode ser uma ferramenta útil na regularização nas respostas alostáticas ocasionais. De fato, a periodização e o treinamento variado têm sido utilizados pelos treinadores para reduzir o

risco de excesso de treinamento, bem como aumentar a eficiência através de mais qualitativo e não quantitativo treinamento.



[Periodisation of endurance and plyometric training \(Krause 2003\)](http://www.back-in-business-physiotherapy.com/endurance_training.php)  
[http://www.back-in-business-physiotherapy.com/endurance\\_training.php](http://www.back-in-business-physiotherapy.com/endurance_training.php)

Desde que Selye (1936) reconheceu e definiu três estágios da Síndrome Geral de Adaptação: alarme, resistência e exaustão, o clínico pode utilizar para reconhecer se os clientes estão nos dois primeiros estágios adaptativos, ou se estão no estágio final que representa a desagregação da capacidade adaptativa. Além disso, o clínico ciente com estas estratégias adaptativas pode reduzir o risco de entrada no estágio final através de um planejamento adequado (por exemplo, periodização), definição de objetivos e de treinamentos preparatórios, reduzindo assim, ansiedade antecipatória.

**Kubler-Ross 5 stages of dying and chronic musculoskeletal pain ?**

Denial -> Anger -> Bargaining -> Depression  
-> Acceptance

**Treatment approach**

**Solution oriented      Problem oriented**

The diagram shows a horizontal red line above a red triangle pointing upwards, which acts as a fulcrum, suggesting a balance or comparison between the two treatment approaches mentioned above.

Figure 14: are the Kubler-Ross stages of dying similar to those of musculoskeletal disability?

## **Terapia Cognitiva Comportamental**

Ao usar uma abordagem de terapia cognitiva comportamental (CBT), os fisioterapeutas poderiam potencialmente ganhar mais uma poderosa ferramenta de avaliação e tratamento em seu arsenal de abordagem multimodal de avaliação e tratamento para pessoas que tentam lidar com a dor, respostas imunes e disfunção musculoesqueléticas. Dessa maneira, a CBT é usada para avaliar, monitorar e mudar o sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico (SNP) e processamento imune de vários estressores. Como discutido previamente, o sistema nervoso simpático periférico (SNSp) interage com o sistema nervoso central assim como o eixo hipolâmico-pituitária-adrenal para modulação das respostas imune e de inflamação. O gânglio cervical superior (GSC) e DRG SNSp possui múltiplos subtipos de receptores adrenérgicos alfa 2, os quais são funcionalmente ativos nas respostas de lesão do nervo, inflamação e condições fisiológica e patofisiológicas (Gold et al 1997). Assim, concomitante lesão para o gânglio simpático periférico (por exemplo, após "lesão do chicote" para a SCG), pode comprometer não só a regulação do fluxo sanguíneo para o DRG (Haebler et al 2000), mas também reduzir a modulação das respostas neuro-imune e de inflamação nos locais nervos periféricos terminais (ver Krause 1997 ). Por isso, com um comprometimento do sistema nervoso periférico e alteração do processamento do sistema nervoso central, pareceria sensato seguir uma conduta como a CBT para tratamento, mediante o mais alto centro de processamento de sinal pode ser modulado através de mudanças comportamentais e de percepção a sinalização de estímulos periféricos. No entanto, no estado crônico de estresse neuro-imune sabemos que, o dano no hipocampo pode afetar a memória, o qual por sua vez pode aumentar negativamente a percepção da ansiedade antecipatória. Uma vez que o cérebro consciente apenas pode processar uma parte de informação de cada vez, e só pode armazenar 6 partes de informação na memória de curto prazo, torna-se imperativo acessar o subconsciente, porque a maioria do processamento de informação ocorre aqui (Krause 2002 ). Imaginação, meditação, e estratégias de verbalização podem ser utilizadas para acessar o subconsciente e modificar favoravelmente estados negativos de percepção (fig. 15).

# Cognitive Behavioural Therapy and Exercise

*“Despite the variety of exercise offered, it was shown to have a positive effect on chronic LBP, and results are largely maintained at follow-up “*

*Liddle et al, Pain 107, 2004, 176-190*

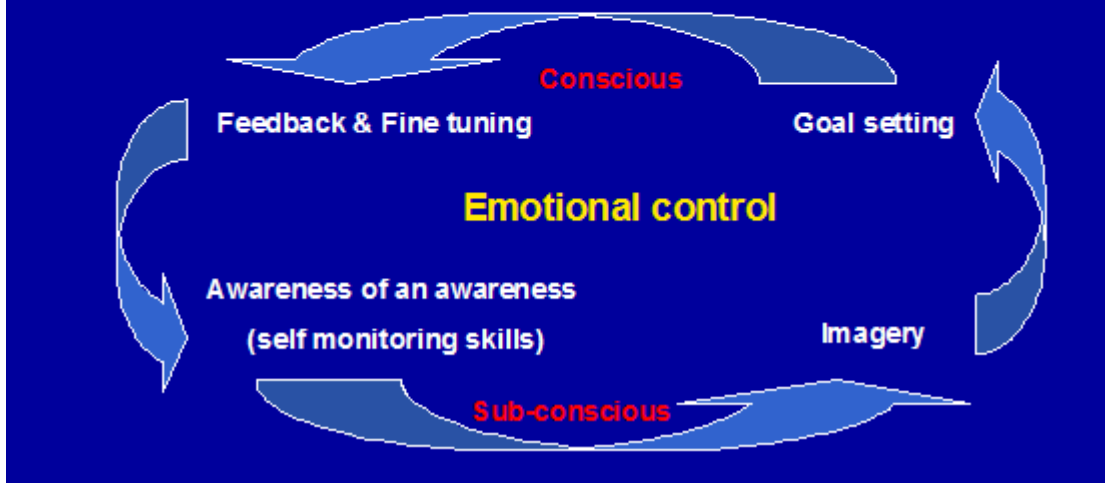


Figure 15: Cognitive behavioural therapy and exercise

Várias linhas de evidências sugerem que o tratamento utilizando o domínio psico-cognitivo para avaliar a percepção pode influenciar substancialmente no resultado do tratamento. Ao que parece, angústia e medo de evasão são fatores importantes para o desenvolvimento de dor relacionada com deficiência (Boersma & Linton 2005). Clientes com alta expectativa no tratamento têm demonstrado melhor enfrentamento da dor e controle, interpretação ativa e positiva da dor e menos compensação na incapacidade. Adicionalmente, esses atributos de percepção positiva são significantes para preverem medidas de resultado pós CBT em pessoas que sofrem dor crônica (Goossens et al 2005). A percepção tem sido demonstrada ser positivamente influenciada através de sessões educacionais onde o medo reduz significativamente diminuindo a intensidade da dor através de exposição graduada e tendo permanecido por mais de 6 meses de intervenção (de Jong et al 2005). Estratégias de avaliação psicométrica, como por exemplo, o inventario de enfrentamento da dor crônica (CPCI), fornece aos clínicos uma medida de frequência com as quais os pacientes usam estratégias de enfrentamento tanto que são encorajados (exercício / alongamento, relaxamento, tarefa persistente) e desencorajados (guardando, descansando e pedindo por assistência) (Jensen et al 1995). Por isso, a adesão positiva a estratégias de enfrentamento podem ser avaliadas e correlacionadas com qualquer mudança na percepção de características tais como redução do comportamento medo - evasão.

Severa infecção aguda ou crônica e / ou inflamação pode resultar em atrofia muscular devido à mobilização de proteína durante a resposta imune. Isto poderia comprometer a capacidade de carga dos músculos tanto as metabólicas como as mecânicas. Por conseguinte, dependendo do grau e da extensão da caquexia o organismo pode demorar meses se não anos a recuperar. Assim, em tais casos extremos, parece adequado para

definir metas a longo e curto prazo, que são realistas e atingíveis na busca de manter e / ou re-estabelecer a alostase. Clinicamente, uma escala de atividade de estimulação tem sido utilizada em pessoas que sofrem de fibromialgia (Nielson et al 2001). Isto pode ser usado para as pessoas para controlar a sua carga alostática, e juntamente com a avaliação de sintomas de "excesso de treinamento" uma indicação da alostase podem ser obtidas. Apesar de altamente especulativa, estas idéias parecem muito plausível e pode ser um meio de aproveitar o potencial de cura do sistema neuro-imune.

Avaliação dos resultados dos programas CBT tem sido descritos como "difícil". Uma recente revisão da literatura não concluiu diferenças significativas entre o tratamento e o exercício de terapia comportamental (Ostelo et al 2004). "Frequentemente, o efeito do tratamento é modesto tamanho e a especificidade de uma abordagem em detrimento de outro tratamento não foi validado, porque pouco se sabe sobre os mecanismos que conduzem ao bio-comportamento dor crônica e incapacidade." Como tal, concluiu-se que as características dos clientes são necessárias para ser correspondido ao tratamento programas (Vlayaen & Morley 2005). Ao usar uma abordagem CBT, fisioterapeutas poderiam potencialmente ganhar mais uma poderosa ferramenta de avaliação e de tratamento no seu arsenal de abordagens de avaliação e tratamento multimodais, para as pessoas que tentam gerir dor e disfunção musculoesquelética. Desta forma CBT pode ser utilizado para avaliar, acompanhar e alterar SNC, SNP e imune e o tratamento de diversos estressores.

## **Conclusão**

Aconselhamento nutricional, juntamente com uma abordagem cognitiva comportamental para exercer uma terapêutica, tem sido defendido a fim de explorar o efeito positivo mecânico, metabólico e imunitário do reforço da massa muscular, que deverá melhorar a alostase. Esta abordagem pode ser utilizada para a formação de atletas. Usando um programa de formação estruturado envolvendo periodização e definição de objetivos, a pessoa deve ser capaz de melhorar o seu desempenho, assim como "ajuste fino" do seu sistema imunológico, alostático e da capacidade de carga. Além disso, o reforço da massa muscular oferece uma rica fonte de proteínas para ambos os sistemas imunitários adaptativos e o inato. Quando usado em uma configuração de deficiência crônica, manutenção de um raciocínio clínico estruturado, e um processo que envolva o cliente de forma a educá-los sobre as finalidades e objetivos e, em especial, os resultados (opinião) da estratégia de gestão do tratamento que pode reduzir a carga alostática. Nestes termos, o fisioterapeuta tem à sua disposição todas as ferramentas e pode ser integrado o propósito, sem cair na armadilha que "quanto mais, melhor" (fig. 16). Eventualmente, da independência e da adoção de uma abordagem de auto-gestão para acompanhamento da incapacidade crônica, pode ser alcançada pelo cliente. Este último aspecto é particularmente importante, uma vez que existem muitos médicos que potencialmente ganham a vida criando dependência no cliente. Assim como, fisioterapeutas australianos já começam a adotar uma estratégia para a sua CBT, uma abordagem multimodal baseada em evidências, será interessante para avaliar o futuro do custo de AUD 4.7 mil milhões de dólares anuais (Australian Financial Review: sexta-feira 10 de Junho de 2005 P9) da deficiência musculoesquelética. No seu conjunto, melhoramento do desempenho sem comprometimento, ao invés disso, o reforço do sistema imunitário deveria ser o objetivo final do exercício de formação.

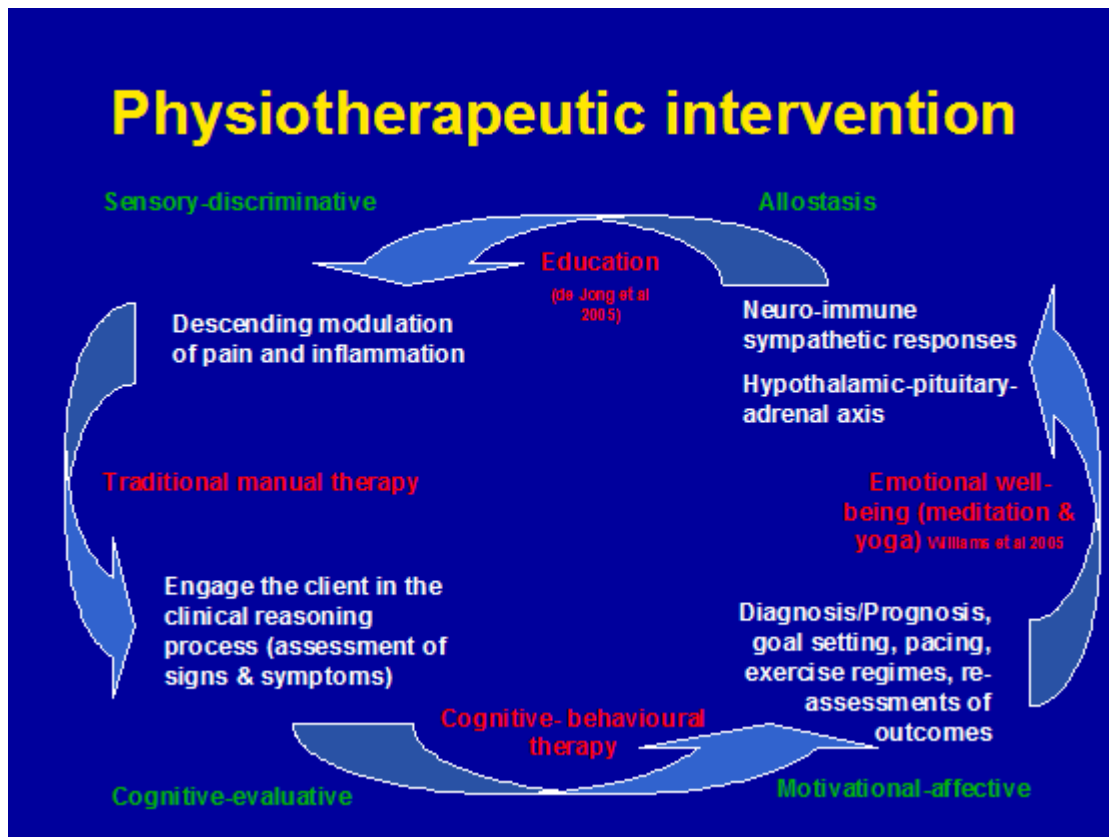


Figure 16: Multi-factorial and multi-modal physiotherapeutic intervention model

Exercise and Ageing :

[http://www.back-in-business-physiotherapy.com/exercise\\_sarcopenia\\_immunology.php](http://www.back-in-business-physiotherapy.com/exercise_sarcopenia_immunology.php)

Exercise and Nutrition

<http://www.back-in-business-physiotherapy.com/carbohydratesupplementation.php>

Presentation in Rome : 7-9 October 2005

<http://www.back-in-business-physiotherapy.com/romePPT.php>

### Referências para lesões musculoesqueléticas neuro-humorais

Aloisi AM, Pari G, Ceccarelli I, Vecchi I, Ietta F, Lod L, Paulesu L (2005). Gender-related effects of chronic non-malignant pain and opioid therapy on plasma levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Pain*, 115, 142-151

Apkarian AV, Sosa Y, Krauss BR, Thomas PS, Fredrickson BE, Levy RE, Harden RN, Chialvo DR (2004) Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain*, 108, 129-136.

Baggaley P (1997) Rhabdomyolysis. [www.members.tripod.com/~baggas/rhabdo.html](http://www.members.tripod.com/~baggas/rhabdo.html)

Bergman S, Jacobsson LTH, Herrstroem P, Petersson IF (2004). Health status as measured by SF-36 reflects changes and predicts outcome in chronic musculoskeletal pain: a 3-year follow up study in the general population. *Pain*, 108, 115-123

Boersma K, Linton SJ (2005). Screening to identify patients at risk: profiles of psychological risk factors for early intervention. *Clinical Journal of Pain*, 21, 1, 38-43

De Jong JR, Vlaeyen JW, Onghena P, Goossens ME, Geilen M, Mulder H (2005). Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain: education or exposure in vivo as mediator to fear reduction. *Clin J Pain*, 21, 1, 9-17

De Leo JA, Yeziarski RP (2001) The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain*, 90, 1-6

Lieber RL, Fridén J (2002). Mechanisms of muscle injury gleaned from animal models. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81, 11, S70-S79

Geiss A, Rohleder N, Kirschbuam C, Steinbach K, Bauer HW, Anton F (2005). Predicting the failure of disc surgery by a hypofunctional HPA axis: evidence from a prospective study on patients undergoing disc surgery. *Pain*, 114, 104-117

Gold MS, Dastmalchi S, Levine JD (1997) Alpha 2 – adrenergic receptor subtypes in rat dorsal root and superior cervical ganglion neurons. *Pain*, 69, 179-190.

Goossens ME, Vlaeyen JW, Hidding A, Kole-Snijders A, Evers SM (2005). Treatment expectancy affects the outcome of cognitive behavioural interventions in chronic pain. *Clin J Pain*, 21, 1, 18-26

Grotle M, Vollestad NK, Veierod MB, Brox JI (2004). Fear-avoidance beliefs and distress in relation to disability in acute and chronic low back pain. *Pain*, 112, 343-352

Haebler H-J, Eschenfelder S, Liu X-G, Jaenig W (2000). Sympathetic-sensory coupling after L5 spinal nerve lesion in the rat and its relation to changes in dorsal root ganglion blood flow. *Pain*, 87, 335-345

Hamilton A (2005) How much protein do athletes need – and how safe are high protein diets? *Peak Performance*, 208, 1-4

Hasko G (2001) Receptor mediated interaction between the sympathetic nervous system and immune system in inflammation. *Neurochemical Research*, 26, 8/9, 1039-1046

Hocheisel U, Unger T, Mense S (2005). Excitatory and modulatory effects of inflammatory cytokines and neurotrophins on mechanosensitive group IV muscle afferents in the rat. *Pain*, 114, 168-176

Hutchinson R, La Vincente SF, Somogyi A (2004). In vitro opioid induced proliferation of peripheral blood immune cells correlates with in vivo cold pressor pain tolerance in humans: a biological marker of pain tolerance. *Pain*, 110, 751-755.

Imbe H, Murakami S, Okamoto K, Iwai-Liao Y, Senba E (2004) The effects of acute and chronic restraint stress on activation of ERK in the rostral ventromedial medulla and locus coeruleus. *Pain*, 112, 361-371

- Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Strom SE (1995) The chronic pain coping inventory: development and preliminary validation. *Pain*, 60, 203-216
- Keast D (1996). Immune responses to overtraining and fatigue. In: *Exercise and Immune Function* Hoffman-Goetz (Ed). Boca Raton, FL: CRC Press, pp 121-141
- Kovanen V (2002). Intramuscular extracellular matrix: complex environment of muscle cells. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 30, 1, 20-25
- Liddle SD, Baxter GD, Gracey JH (2004). Exercise and chronic low back pain: what works? *Pain* (2004), 107, 176-190
- Lieber RL, Shah S, Friden J (2002). Cytoskeletal disruption after eccentric contraction induced muscle injury. *Clinical orthopaedics and related research*, 403S, S90-S99
- Marks DB, Marks AD, Smith CM (1996). Inter-tissue relationships in the metabolism of amino acids. In: *Basic Medical Biochemistry* (1 st ed). Baltimore: Williams and Wilkins, pp 647-666
- McCall GE, Gosselink KL, Bigbee AJ, Roy RR, Grindeland RE and Edgerton VR (2001) Muscle afferent-pituitary axis: A novel pathway for modulating the secretion of pituitary growth factor. *Exercise and Sports Sciences Reviews*, 29, 4, 164-169
- McEwen BS (1998) Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England Journal of Medicine*, 338, 3, 171-179
- Mosely, PL (2000) Exercise, Stress, and the Immune Conversation. *Exercise and Sports Sciences Reviews*, 28, 3, 128-132
- Nielson WR, Jensen MP, Hill ML (2001) An activity pacing scale for chronic pain coping inventory: development in a sample of patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 89, 111-115
- Ostelo RW, van Tulder MW, Vlaeyen JW, Linton SJ, Morley SJ, Assendelft WJ (2004) Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD002014
- Pedersen BK, Rohde T, Ostrowski K (1998) Recovery of the immune system after exercise. *Acta Physiologica Scandinavia*, 162, 3, 325-332
- Petibois C, Cazorla G, Poortmans J-R, Deleris G (2002). Biochemical aspects of overtraining in endurance sports : a review. *Sports Medicine*, 32, 13, 867-878
- Raison CL, Miller AH (2003) When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signalling in the pathophysiology of stress-related disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 9, 1554-1565
- Ramer MS, Murphy PG, Richardson PM, Bisby MA (1998) Spinal nerve lesion-induced mechanoallodynia and adrenergic sprouting in sensory ganglia are attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Pain*, 78, 115-121

Sedan O, Sprecher E, Yarnitsky D (2005) Vagal stomach afferents inhibit somatic pain perception. *Pain*, 113, 354-359

Smith LL (2000) Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress. *Med. Sci. Sports Ex*, 32, 2, 317-331

Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J, Darnell R (2005) Physical and Psychological factors predicting outcome following whiplash injury. *Pain*, 114, 141-148

Sullivan MJL, Lynch ME, Clark AJ (2005) Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. *Pain*, 113, 310-315

Vlaeyen JW, Morley S (2005). Cognitive-behavioural treatments for chronic pain: what works for whom? *Clin J Pain*, 21, 1, 1-8

Wagenmakers JM (1998). Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exercise and Sports Science Reviews* Holloszy JO (Ed). Baltimore : Williams and Wilkins, 1998, pp 287-314

Watkins LR Maier SF (2000). The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu. Rev. Psychol.* 51, 29-57

Williams KA, Petronis J, Smith D, Goodrich D, Wu J, Ravi N, Doyle EJ, Juckett G, Kolar MM, Gross R, Steinberg L (2005). Effect of Iyengar yoga therapy for chronic low back pain. *Pain*, 115, 107-117

Last update : 8 July 2008