

Avaliação da via noradrenérgica e dos receptores alfa-2 e beta na modulação da analgesia induzida pela estimulação elétrica nervosa transcutânea de alta e de baixa frequência

Evaluation of the noradrenergic pathway and alpha-2 and beta-receptors in the modulation of the analgesia induced by transcutaneous electric nerve stimulation of high and low frequencies

Evaluación de la vía noradrenérgica y de los receptores alfa-2 y beta en la modulación de analgesia inducida por la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea con alta y baja frecuencia

Thiago Henrique Ferreira Vasconcellos¹, Patricia de Fátima Pantaleão¹, Dulcinéia Gonçalves Teixeira¹, Ana Paula Santos², Célio Marcos dos Reis Ferreira²

RESUMO Estimulação elétrica nervosa transcutânea é um método não invasivo utilizado na clínica de Fisioterapia para controlar dores aguda ou crônica. Diferentes teorias são propostas para explicar o mecanismo de ação analgésica da estimulação elétrica nervosa transcutânea, como a participação de neurotransmissores centrais e periféricos. O objetivo do presente estudo foi avaliar a participação da via noradrenérgica e dos receptores alfa-2 e beta na modulação da analgesia induzida pela estimulação elétrica nervosa transcutânea de alta e baixa frequência em ratos Wistar, após tratamento crônico com ioimbina ou propranolol por via intraperitoneal. Animais pesando entre 200 e 300 g foram divididos em 9 grupos (n=8), dos quais se obteve os limiares nociceptivos por meio do *Tail Flick* antes e após a aplicação da estimulação elétrica nervosa transcutânea para comparação de mudança do quadro algico. A administração de ioimbina ou de propranolol na dose de 3 mg/kg foi efetiva

em causar uma antagonização da analgesia induzida pela estimulação elétrica nervosa transcutânea de alta (150 Hz) e baixa frequência (10 Hz) segundo teste ANOVA seguido do teste *post hoc* Duncan ($p < 0,05$). Dessa forma, sugere-se o envolvimento de receptores noradrenérgicos alfa-2 e beta na modulação da analgesia induzida pela estimulação elétrica nervosa transcutânea.

Descritores | Dor; Ioimbina; Propranolol/uso terapêutico; Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea; Ratos Wistar.

ABSTRACT Transcutaneous electric nerve stimulation is a noninvasive method used in clinical Physiotherapy to control acute or chronic pain. Different theories have been proposed to explain the mechanism of the analgesic action of transcutaneous electric nerve stimulation, as the participation of central and peripheral neurotransmitters. The aim of this study was to evaluate the involvement of noradrenergic

Estudo desenvolvido no Laboratório de Neuropsicofarmacologia do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM) - Patos de Minas (MG), Brasil.

¹UNIPAM - Patos de Minas (MG), Brasil.

²Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) - Diamantina (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Célio Marcos dos Reis Ferreira - Clínica Escola de Fisioterapia, Campus JK, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Rodovia MGT 367, km 583, 5000 - CEP 39100-000 - Diamantina (MG), Brasil - E-mail: cmdosrf@gmail.com
Apresentação: ago. 2013 - Aceito pra publicação: ago. 2014 - Fonte de financiamento: nenhuma - Conflito de interesses: nada a declarar - Parecer de aprovação no Comitê de Ética Animal nº 08/2009.

pathway and of the receptors alfa-2 and beta in the modulation of analgesia produced by transcutaneous electric nerve stimulation of high and low frequency in Wistar rats after chronic treatment with propranolol or yohimbine intraperitoneally. Animals weighing 200 to 300 g were divided into 9 groups (n=8), which were obtained nociceptive thresholds through the Tail Flick before and after application of TENS for comparing the change of pain. The administration of yohimbine or propranolol at a dose of 3 mg/kg was effective in antagonizing the analgesia induced by high (150 Hz) and low (10 Hz) frequency transcutaneous electric nerve stimulation according to ANOVA test followed by Duncan post hoc test ($p < 0.05$). Thus, it is suggested the involvement of alpha-2 and beta noradrenergic receptors in the modulation of transcutaneous electric nerve stimulation-induced analgesia.

Keywords | Pain; Yohimbine; Propranolol/ therapeutic use; Transcutaneous Electric Nerve Stimulation; Rats, Wistar.

RESUMEN | La estimulación eléctrica nerviosa transcutánea es un método no invasivo utilizado en la clínica de Fisioterapia para controlar el dolor agudo y crónico. Diversas teorías son propuestas para explicar el mecanismo de acción analgésico de la estimulación eléctrica

nerviosa transcutánea, como la participación de neurotransmisores centrales y periféricos. El objetivo del presente estudio fue evaluar la participación de la vía noradrenérgica y de los receptores alfa-2 y beta en la modulación de analgesia inducida por la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea con alta y baja frecuencia en ratos del tipo Wistar, después del tratamiento crónico con yohimbina o propranolol por la vía intraperitoneal. Animales que pesaban 200 y 300 g fueron divididos en nueve grupos (n=8), por los cuales fueron obtenidos los umbrales nociceptivos por medio del *Tail Flick*, antes y después de la aplicación de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea con el intuito de comparar la alteración del cuadro algíco. La administración de yohimbina o propranolol en el dosis de 3 mg/kg fue eficaz en resultar en una antagonización de analgesia inducida por la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea con alta (150 Hz) y baja (10 Hz) frecuencia, de acuerdo al test de ANOVA seguido del test post-hoc de Duncan ($p > 0.05$). Por lo tanto, se sugiere el involucramiento de los receptores noradrenergicos alfa-2 y beta en la modulación de analgesia inducida por la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea.

Palabras clave | Dolor; Yohimbina; Propranolol/uso terapéutico; Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea; Ratos Wistar.

INTRODUÇÃO

A dor está presente em todo o ciclo vital do homem. Norteada por grande curiosidade científica, perpassa aspectos psíquicos e somáticos. Embora desagradável e estressante¹, exerce função protetora para o organismo². No entanto, ao ultrapassar suas funções de proteção vital, pode comprometer seriamente a qualidade de vida, prejudicando a execução de atividades cotidianas³.

A transmissão do estímulo doloroso, assim como sua inibição, envolve múltiplos mecanismos⁴. A sensação de dor pode ser modificada pelos sistemas endógenos inibitórios da dor, predominantemente através das vias descendentes de noradrenalina, serotonina e opioides endógenos^{4,5}. O *locus coeruleus*, um importante núcleo do tronco encefálico noradrenérgico, está envolvido no controle descendente dos caminhos nociceptivos^{6,7}. Os receptores de catecolaminas são classicamente divididos em duas categorias principais: alfa e beta adrenoceptores, sendo o efeito antinociceptivo da noradrenalina mediado principalmente pelos alfa-2-adrenoceptores^{4,8}.

Muitas técnicas têm sido utilizadas, sozinhas ou em associação a fármacos, para proporcionar analgesia ao paciente, como a terapia laser de baixa intensidade⁹, a acupuntura¹⁰ e a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS)¹¹. A TENS é um recurso não farmacológico, não

invasivo, de fácil aplicação e com relativamente poucas contraindicações, já consagrado na modulação de dores agudas e crônicas^{4,12,13}.

Entre os inúmeros recursos utilizados, a TENS, com a atuação de constituintes químicos do corpo humano, como a noradrenalina, pode ser um importante meio precursor para alívio de dores muito intensas e frequentes, vindo a proporcionar melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Estudos sobre a relação entre TENS e receptores adrenérgicos¹⁴⁻¹⁷ são escassos e contraditórios.

O presente trabalho teve como intuito avaliar a participação da via noradrenérgica e de seus respectivos receptores — alfa-2 e beta — na modulação da analgesia induzida pela TENS em ratos Wistar, após tratamento, por via intraperitoneal (IP), com os fármacos ioimbina (antagonista do receptor alfa-2) e propranolol (antagonista do receptor beta).

METODOLOGIA

Animais

Foram utilizados ratos da linhagem Wistar, pesando entre 200 e 300 g, originários de Biotério. Os animais foram agrupados em número de 4 no interior de caixas

de polipropileno, expostos a um ciclo de claro-escuro de 12 horas, com temperatura média de 22 a 24°C, e tiveram livre acesso à comida (ração para roedores “Nuvilab”) e água durante todo o período experimental. Após o término dos experimentos, os animais foram sacrificados com injeção letal de cloridrato de xilazina e ketamina (100 mg/kg e 375 mg/kg, respectivamente). Todos os experimentos foram realizados segundo os princípios éticos da Comissão de Ética em Experimentação Animal e segundo aqueles adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA (protocolo de aprovação nº 08/2009).

Os animais foram divididos em 9 grupos (n=8). Grupos (1) e (2) controle – tratados com solução salina fisiológica (NaCl) a 0,9%, TENS de baixa e alta frequência respectivamente; Grupos (3) e (4) experimental – tratados com o fármaco antagonista alfa-2a, TENS de baixa e alta frequência concomitantemente; Grupos (5) e (6) – tratados com antagonista beta, TENS de baixa e alta frequência concomitantemente; Grupos (7), (8) e (9) placebo – tratados com salina fisiológica (NaCl) a 0,9% e as drogas antagonistas, ambos sem TENS para fins de avaliação intrínseca dos efeitos da droga sobre a via noradrenérgica.

Drogas utilizadas

Foram utilizados ioimbina (Tocris) e propranolol (Tocris), dissolvidos em solução salina fisiológica (NaCl a 0,9%). Os antagonistas seletivos (ioimbina) e não seletivos (propranolol) de receptores noradrenérgicos foram administrados por via IP em doses de 3 mg/kg^{7,18,19}.

TENS

Para indução do estado antinociceptivo, foi utilizado o aparelho TENS Vif 993 DUAL (QUARK) com aplicações de baixa (10 Hz) e alta frequências (150 Hz), com amplitude inicial de 15 mA, variando a cada 5 minutos (5 mA), e amplitude final de 40 mA, perfazendo um total de 30 minutos de terapia elétrica e duração de pulso de 1 ms. Um par de eletrodos adesivos foram fixados na região distal e proximal da cauda do animal, construídos especialmente para a estimulação, com aproximadamente 1 cm² de tamanho. Os animais ficavam tranquilos com os eletrodos fixados na cauda durante a TENS, e esta não poderia proporcionar uma contração muscular ou um estímulo estressante que provocasse fuga do animal.

Teste nociceptivo – Medição de hiperalgisia

Os animais de cada grupo tiveram seus limiares nociceptivos aferidos, utilizando o teste de retirada de cauda. Cada animal foi colocado em uma cela de contenção com paredes de acrílico, e sua cauda colocada sobre o sensor de uma fonte de calor (*Tail-flick – Analgesia Instrument; Stoelting*), cuja elevação progressiva era automaticamente interrompida tão logo o animal retirava a cauda do dispositivo. Um pequeno ajuste de amplitude e corrente foi realizado, quando necessário, no início do experimento, com o propósito de se obter três latências de retirada de cauda (LRC), consecutivas entre 2,5 e 3,5 segundos. Esses ajustes foram realizados para aumentar ou diminuir a intensidade do calor da resistência do *Tail-flick* para que o reflexo ficasse entre 2,5 e 3,5 segundos.

Protocolo experimental

Vinte quatro horas após a determinação da linha de base para o teste de retirada de cauda, grupos independentes de ratos Wistar foram pré-tratados com uma única administração de salina fisiológica (Grupos 1 e 2); antagonista noradrenérgico alfa-2 (Grupos 3 e 4) ou beta (Grupos 5 e 6) na dose de 3 mg/kg por via IP por 15 dias consecutivos.

Após 10 minutos da última administração do antagonista noradrenérgico ou salina fisiológica que ocorreu no 15º dia, os animais foram tratados com TENS de baixa ou alta frequência durante 30 minutos, e o teste de analgesia para a LRC foi realizado no tempo 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 minutos.

Com objetivo de avaliar o efeito das drogas utilizadas (ioimbina e propranolol) sobre o limiar nociceptivo, os Grupos 7, 8 e 9 receberam a mesma dosagem de salina fisiológica dos antagonistas noradrenérgicos pelo mesmo período de tempo, mas não participaram da terapia elétrica, permaneceram durante 30 minutos apenas com os eletrodos da TENS sobre a cauda e o aparelho desligado (TENS OFF), logo após seus limiares foram aferidos no mesmo tempo supracitado.

Análise estatística

Para análise dos dados, foi utilizado o *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versão 14.0. O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados, que seguiram uma distribuição normal. Os resultados foram analisados estatisticamente em valores absolutos das respectivas médias aritméticas e desvio padrão por meio da análise de variância ANOVA (*One Way*) e

do teste *Post Hoc* de Duncan, para se detectar possíveis diferenças entre os grupos. O nível de significância adotado no estudo foi $p < 0,05$.

RESULTADOS

O pré-tratamento de ioimbina ou propranolol por via IP proporcionou uma antagonização da analgesia induzida pela TENS tanto de alta quanto de baixa frequência.

A análise de variância de medidas repetidas mostrou efeito estatisticamente significativo entre os tratamentos ioimbina ou propranolol na dose de 3 mg/kg IP associado com TENS de 150 Hz em relação ao grupo tratado com salina fisiológica a 0,9% 0,2 mL/kg IP associado à TENS de 150 Hz [$F_{(2,16)} = 0,806$ a $7,876$; $p < 0,005$]. A antinocicepção observada após a aplicação da TENS de 150 Hz no grupo pré-tratado com salina fisiológica permaneceu de 0 a 60 minutos (Figura 1).

Os mesmos achados foram observados com a TENS de baixa frequência. A ANOVA mostrou uma diferença estatística entre os tratamentos ioimbina ou propranolol na dose de 3 mg/kg IP associado com a TENS de 10 Hz em relação com grupo tratado com salina fisiológica a 0,9% 0,2 mL/kg IP associado com TENS de 10 Hz [$F_{(2,16)} = 0,806$ a $7,876$; $p < 0,005$]. A antinocicepção observada após a aplicação da TENS de 10 Hz no grupo pré-tratado com salina fisiológica também permaneceu de 0 a 60 minutos (Figura 2).

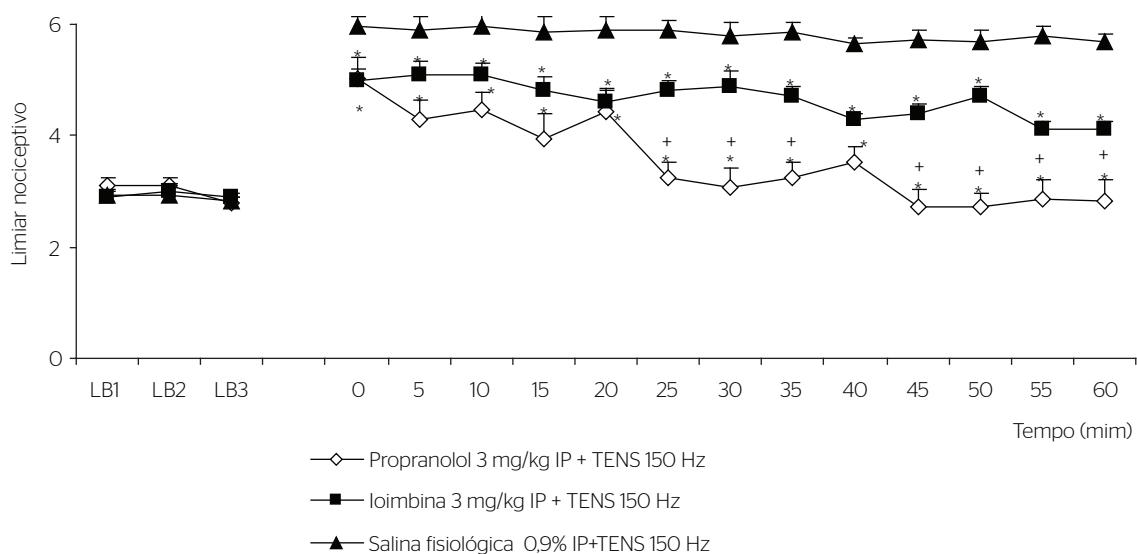
O teste *post hoc* de Duncan mostrou diferença estatística entre o grupo tratado com ioimbina e o grupo tratado com propranolol com a TENS de 150 Hz nos tempos 25, 30, 35, 45, 50, 55 e 60 minutos ($p < 0,05$) (Figura 1).

O teste *post hoc* de Duncan mostrou uma diferença estatística entre o grupo tratado com ioimbina e o grupo tratado com propranolol com a TENS de 10 Hz nos tempos 40, 45, 50 minutos ($p < 0,05$) (Figura 2).

A Figura 3 ilustra a ausência de efeito do pré-tratamento com ioimbina ou propranolol na dose de 3,0 mg/kg sobre o limiar nociceptivo. A análise de variância de uma via (*One Way ANOVA*) não demonstrou efeito estatisticamente significativo [$F_{(3,27)} = 0,38$; $p < 0,05$]. O teste *post hoc* de Duncan mostrou ausência de significância entre os grupos ($p > 0,05$) (Figura 3).

DISCUSSÃO

Este trabalho avaliou a participação noradrenérgica na analgesia induzida pela TENS em animais de laboratório. Vários e distintos sistemas inibitórios descendentes supraespinais foram identificados como capazes de modular a transmissão nociceptiva espinal. Com a investigação contínua, os locais que se limitavam às estruturas da linha média do mesencéfalo e medula aumentaram. Atualmente, sabe-se que o núcleo trato solitário, *locus coeruleus - subcoeruleus* e o núcleo reticular lateral desempenham papel na modulação da transmissão nociceptiva espinal⁶.



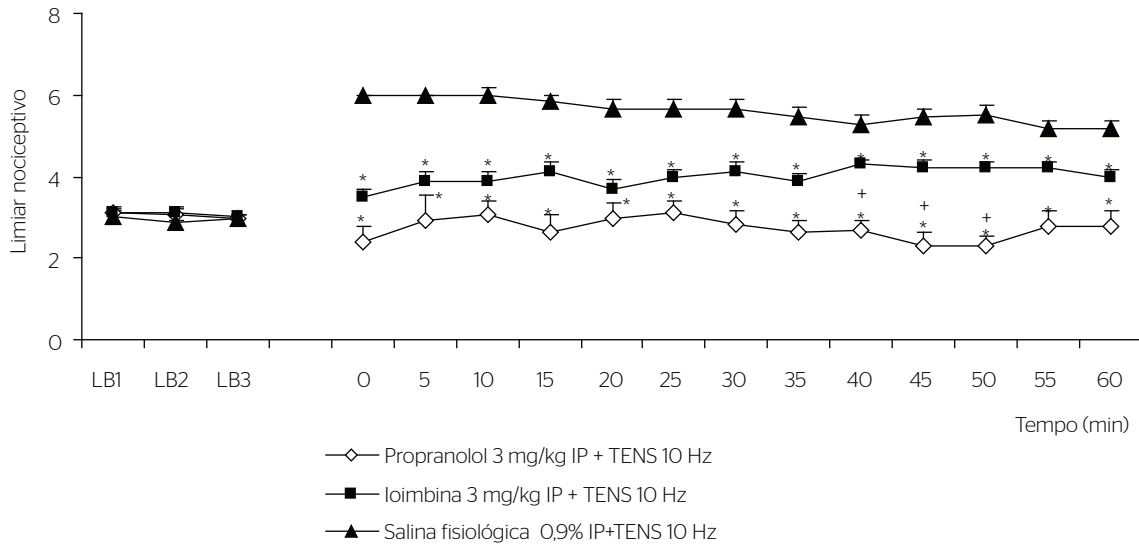
Os pontos representam as médias dos limiares nociceptivos medidos nos diferentes tempos, as barras representam o EPM. Limiar nociceptivo, eixo y, tempo (s). (*) Efeito estatisticamente significativo ($p < 0,05$) em relação ao grupo pré-tratado com salina fisiológica a 0,9% 0,2 mL/kg IP + TENS 150 Hz. (+) Efeito estatisticamente significativo ($p < 0,05$) em relação ao grupo pré-tratado com ioimbina 3 mg/kg IP + TENS 150 Hz segundo o teste *post hoc* de Duncan

Figura 1. Curso temporal do efeito da injeção de ioimbina e propranolol na dose 3 mg/kg, por via intraperitoneal (IP), sobre o limiar nociceptivo, aqui representado pela latência de retirada de cauda

Há evidências de que lesões de uma importante origem dessas vias, o *locus coeruleus*, deprimem a persistente analgesia que segue convulsões tônico-clônicas, um efeito que ainda se mostrou dependente da participação de receptores alfa e beta noradrenérgicos⁷. As células noradrenérgicas estão amplamente distribuídas no mesencéfalo, e um número substancial de neurônios delas está no *locus coeruleus* e tem uma significativa projeção descendente para a medula espinhal^{5,6,20}. É possível que os presentes resultados sobre a antinocicepção induzida pela TENS tenham como base

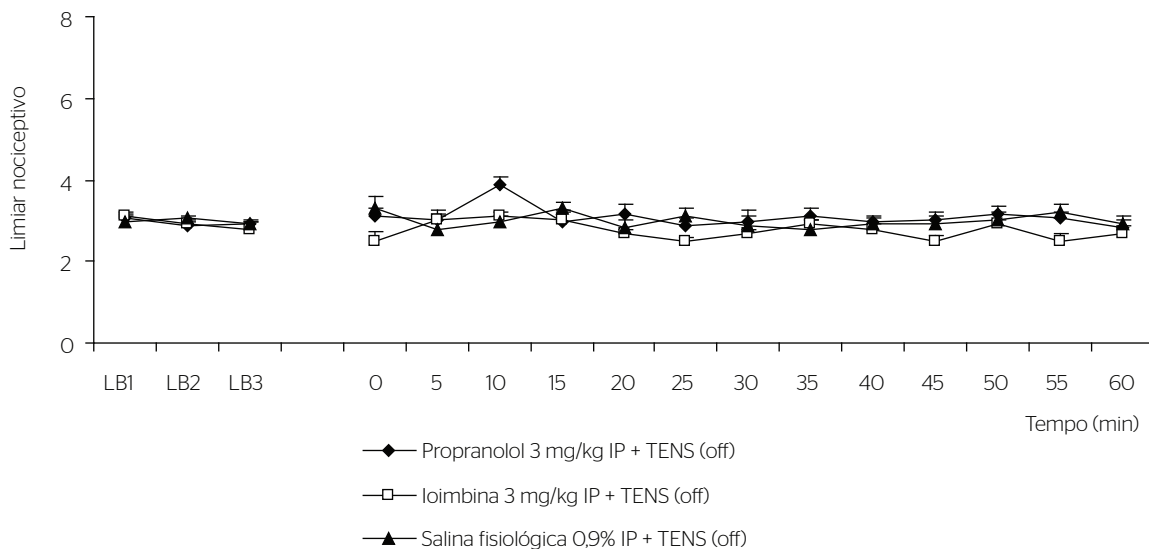
neural a via noradrenérgica que se origina do *locus coeruleus*, um importante relé do sistema endógeno de inibição de dor, e de receptores noradrenérgicos alfa-2 e beta. Os resultados encontram apoio em achados recentes que também sugerem que receptores alfa e beta adrenérgicos participam da modulação da analgesia²¹⁻²³.

A ioimbina, uma droga muito utilizada para o antagonismo de receptores noradrenérgicos do tipo alfa-2^{7,8,17,24,25}, é um potente e seletivo antagonista de receptores alfa-2 adrenérgicos²². Injeções de ioimbina no corno dorsal da



Os pontos representam as médias dos limiares nociceptivos medidos nos diferentes tempos, as barras representam o EPM. Limiar nociceptivo, eixo y, tempo (s). (*) Efeito estatisticamente significativo (p<0,05) em relação ao grupo pré-tratado com salina fisiológica a 0,9% 0,2 mL/kg IP + TENS 10 Hz. (+) Efeito estatisticamente significativo (p<0,05) em relação ao grupo pré-tratado com ioimbina 3 mg/kg IP + TENS 10 Hz segundo o teste *post hoc* de Duncan

Figura 2. Curso temporal do efeito da injeção de ioimbina e propranolol na dose 3 mg/kg, por via intraperitoneal (IP), sobre o limiar nociceptivo, aqui representado pela latência de retirada de cauda



Os pontos representam as médias dos limiares nociceptivos medidos nos diferentes tempos, as barras representam o EPM. LB1, LB2, LB3 representam as três medidas da latência de retirada de cauda da linha de base (LB). Limiar nociceptivo, eixo y, tempo (s). A análise de variância de uma via mostrou ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos p>0,05

Figura 3. Curso temporal da ausência do efeito dos antagonistas ioimbina e propranolol administrados a 3 mg/kg, por via intraperitoneal (IP), sobre os limiares nociceptivos

medula espinhal levaram a uma antagonização do efeito antinociceptivo de estímulo aplicado na substância cinzenta periaquedutal²⁶. Esse relato sugere que não somente receptores noradrenérgicos do *locus coeruleus* mas também do corno dorsal da medula espinhal podem estar envolvidos em processos antinociceptivos.

Tem sido demonstrado que, dependendo da dose, alguns antagonistas de receptores alfa-noradrenérgicos apresentam efeito anestésico local²⁷. O propranolol é a droga de escolha em muitos estudos para o antagonismo de receptores noradrenérgicos do tipo beta^{7,23,28,29}. É aceito que, ao lado de sua clássica ação antagonista não seletiva sobre receptores beta-noradrenérgicos, o propranolol inibe correntes iônicas da alta e de baixa voltagem ativadas pelo Ca²⁺ em baixas concentrações³⁰ e, em concentrações mais altas, suprime moderadamente correntes de potássio³¹. Não obstante, no presente estudo, nós consideramos que os efeitos do propranolol se devem a sua clássica ação antagonista sobre receptores beta-noradrenérgicos, levando-se em conta que a administração de propranolol nas doses utilizadas no presente estudo não alterou os limiares nociceptivos basais obtidos por meio do teste de retirada de cauda.

Algumas teorias são propostas para explicar o mecanismo de ação da TENS^{4,17}. Em 1965, Melzack e Wall sugeriram a existência de uma espécie de comporta no corno dorsal da medula. De acordo com essa teoria, alguns neurônios teriam a capacidade de suprimir a transmissão do sinal doloroso do corno dorsal da medula, fechando, então, um portão hipotético e inibindo a passagem do impulso doloroso (Teoria da Comporta Espinhal)^{4,32}. Mecanismos espinhal e supraespinhal relacionados a neurotransmissores e seus receptores estão envolvidos no mecanismo de analgesia induzida pela TENS^{4,17}. Dados recentes dão suporte a essa teoria tanto para a baixa quanto para a alta frequência da TENS³³. Receptores muscarínicos, serotoninérgicos e opioides são ativados pela TENS na medula espinhal e no tronco encefálico; periféricamente, nos locais da aplicação da TENS, receptores alfa-2 noradrenérgicos e opioides estão envolvidos na analgesia induzida pela TENS^{14,34}.

Os efeitos da TENS de alta e baixa frequência foram observados em camundongos mutantes desprovidos do receptor adrenérgico alfa-2. A analgesia induzida pela TENS tanto de alta como de baixa frequência foi reduzida nestes animais comparados com os controles. Além disso, um antagonista seletivo do receptor alfa-2 (SK&F 86466) foi administrado intra-articularmente e a analgesia induzida pela TENS foi revertida, entretanto esse resultado não foi observado

na administração intratecal e intracerebroventricular. Os dados sugerem que o receptor alfa-2 contribui em parte para a anti-hiperalgesia do TENS. Essa resposta é consistente com observações anatômicas sobre a localização de receptores alfa-2 em neurônios aferentes primários e macrófagos próximos aos locais de lesão^{14,15}. O não envolvimento de receptores noradrenérgicos alfa-2 espinhais na analgesia da TENS de baixa e alta frequência também foi verificado por meio da administração intratecal de iombina no estudo de Radhakrishnan *et al.*¹⁷. Os receptores serotoninérgicos espinhais participaram do processo anti-hiperalgico da TENS de baixa, mas não de alta frequência¹⁷. No presente estudo, o envolvimento dos receptores noradrenérgicos alfa-2 e beta na analgesia provocada pela TENS pode ser devido à administração IP dos antagonistas. Esse método foi escolhido por permitir uma verificação inicial e sistêmica da participação dos receptores alfa-2 e beta na modulação dos limiares nociceptivos, já que os fármacos utilizados neste estudo são capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica, agindo dessa forma de maneira periférica e central, e sendo utilizado em estudos sobre processo antinociceptivo^{18,19,35}.

Os presentes achados demonstram o envolvimento de receptores noradrenérgicos alfa-2 e beta mediante a administração IP de antagonistas específicos no processo antinociceptivo induzido pela TENS. Esses achados nos permitem sugerir que a terapia elétrica realizada pela TENS pode ser prejudicada pelo uso de antagonistas noradrenérgicos.

CONCLUSÃO

É possível que a via noradrenérgica e os receptores alfa-2 e beta participem da modulação da analgesia induzida pela TENS, já que a administração dos fármacos iombina ou propranolol por via IP proporcionou redução dos limiares nociceptivos com a eletroestimulação em alta ou em baixa frequência.

REFERÊNCIAS

1. Guimarães SS. Pelos meandros da dor. *Mente e cérebro*. 2008;16(188):36-55.
2. Novaes LHM. A dor: presença e papel no psiquismo humano. *Rev Dor*. 2007;8(2):981-2.

3. Dias S. A versão biológica da dor. *Corn Ciência* [Revista Eletrônica de Jornalismo Científico] 2007 [citado 24 ago. 2012] Disponível em: <http://www.comciencia.br/comciencia/?section=8&edicao=24&id=274>
4. Santos CMF. Estudo da estimulação elétrica nervosa transcutânea na nocicepção e no edema induzidos pela administração de serotonina intradérmica [dissertação]. Minas Gerais: Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.
5. Yoshimura M, Furue H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. *J Pharmacol Sci.* 2006;101(2):107-17.
6. Jones SL. Descending noradrenergic influences on pain. *Prog Brain Res.* 1991;88:381-94.
7. Felippotti TT, dos Reis Ferreira CM, de Freitas RL, de Oliveira RC, de Oliveira R, Paschoalin-Maurin T, *et al.* Paradoxical effect of noradrenaline-mediated neurotransmission in the antinociceptive phenomenon that accompanies tonic-clonic seizures: role of locus coeruleus neurons and $\alpha(2)$ - and β -noradrenergic receptors. *Epilepsy Behav.* 2011;22(2):165-77.
8. Fairbanks CA, Wilcox GL. Moxonidine, a selective $\alpha(2)$ -adrenergic and imidazoline receptor agonist, produces spinal antinociception in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;290(1):403-12.
9. Maher CG. Effective physical treatment for chronic low back pain. *Orthop Clin North Am.* 2004;35(1):57-64.
10. Kim DH, Cho SH, Song KH, Lee SE, Lee SH, Kwon GO, *et al.* Electroacupuncture analgesia for surgery in cattle. *Am J Chin Med.* 2004;32(1):131-40.
11. Karamaz A, Kaya S, Karaman H, Turhanoglu S. Effect of the frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on analgesia during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol Res.* 2004;32(6):411-5.
12. Morimoto HC, Yonekura MY, Liebano RE. Estimulação elétrica nervosa transcutânea nas modalidades convencional e acupuntura na dor induzida pelo frio. *Fisioter Pesq.* 2009;16(2): 148-54.
13. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain.* 2003;4(3):109-21.
14. DeSantana JM, Walsh DM, Vance C, Rakel BA, Sluka KA. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(6):492-9.
15. King EW, Audette K, Athman GA, Nguyen HO, Sluka KA, Fairbanks CA. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. *Pain* 2005;115:364-73.
16. Sluka KA. The Neurobiology of pain and foundations for electrical stimulation. In: Robinson AJ, Snyder-Mackler L (eds). *Clinical Electrophysiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:107-49.
17. Radhakrishnan R, King EW, Dickman JK, Herold CA, Natalie F, Johnston NF, *et al.* Spinal 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors mediate low, but not high, frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Pain.* 2003;105(1-2):205-13.
18. Freitas RL, Ferreira CM, Ribeiro SJ, Carvalho AD, Elias-Filho DH, Garcia-Cairasco N, *et al.* Intrinsic neural circuits between dorsal midbrain neurons that control fear-induced responses and seizure activity and nuclei of the pain inhibitory system elaborating postictal antinociceptive processes: a functional neuroanatomical and neuropharmacological study. *Exp Neurol.* 2005;191(2):225-42.
19. Ferreira CMR. Estudo do envolvimento dos receptores noradrenérgicos alfa1, alfa2 e beta do sistema endógeno de inibição de dor nas alterações dos limiares nociceptivos induzidas por crises convulsivas isoladas e durante a fase silenciosa do status epilepticus e no modelo de kindling farmacológico [tese]. Minas Gerais: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2009.
20. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Progress in Neurobiology.* 2006;80(2):53-83.
21. Kawasaki Y, Kumamoto E, Furue H, Yoshimura M. Alpha 2 adrenoceptor-mediated presynaptic inhibition of primary afferent glutamatergic transmission in rat substantia gelatinosa neurons. *Anesthesiology.* 2003;98(3):682-9.
22. Binder W, Mousa SA, Sitte N, Kaiser M, Stein C, Schäfer M. Sympathetic activation triggers endogenous opioid release and analgesia within peripheral inflamed tissue. *Eur J Neurosci.* 2004;20(1):92-100.
23. Saadé NE, Al Amin HA, Barchini J, Tchachaghian S, Shamaa F, Jabbur SJ, *et al.* Brainstem injection of lidocaine releases the descending pain-inhibitory mechanisms in a rat model of mononeuropathy. *Exp Neurol.* 2012;237(1):180-90.
24. Lalchandani SG, Lei L, Zheng W, Suni MM, Moore BM, Liggett SB, Miller DD, *et al.* Yohimbine dimers exhibiting selectivity for the human alpha 2C-adrenoceptor subtype. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(3):979-84.
25. Sahraei H, Ghazzaghi H, Zarrindast MR, Ghoshooni H, Sepehri H, Haeri-Rohan A. The role of alpha-adrenoceptor mechanism(s) in morphine-induced conditioned place preference in female mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;78(1):135-41.
26. Peng YB, Lin Q, Willis WD. Involvement of alpha-2 adrenoceptors in the periaqueductal gray-induced inhibition of dorsal horn cell activity in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;278(1):125-35.
27. Morales Aguilera A, Vaughan Williams EM. The effects on cardiac muscle of beta-receptor antagonists in relation to their activity as local anaesthetics. *Br J Pharmacol Chemother.* 1965;24:332-8.
28. Tchivilava IE, Lim PF, Smith SB, Slade GD, Diatchenko L, McLean SA, *et al.* Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(4):239-48.
29. Park DS, Seo BK, Baek YH. Analgesic effect of electroacupuncture on inflammatory pain in collagen-induced arthritis rats: mediation by alpha2- and beta-adrenoceptors. *Rheumatol Int.* 2013;33(2):309-14.
30. Akaike N, Ito H, Nishi K, Oyama Y. Further analysis of inhibitory effects of propranolol and local anaesthetics on the calcium current in Helix neurones. *Br J Pharmacol.* 1982;76(1):37-43.
31. Akaike N, Nishi K, Oyama Y. Inhibitory effects of propranolol on the calcium current of Helix neurones. *Br J Pharmacol.* 1981;73(2):431-4.
32. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965;19150(3699):971-9.
33. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: Basic Science Mechanisms and Clinical Effectiveness. *J Pain.* 2003;4(3):109-21.
34. Sluka KA. The Neurobiology of pain and foundations for electrical stimulation. In: Robinson AJ, Snyder-Mackler L, editors. *Clinical Electrophysiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:107-49.
35. Marcondes Sari MH, Guerra Souza AC, Gonçalves Rosa S, Souza D, Dorneles Rodrigues OE, Wayne Nogueira C. Contribution of dopaminergic and adenosinergic systems in the antinociceptive effect of p-chloro-selenosteroid. *Eur J Pharmacol.* 2014;725(15):79-86.