

# EVIDÊNCIAS DE QUE UM PROTOCOLO DE ATIVIDADE FÍSICA PODE REDUZIR A CONTAGEM DE LEUCÓCITOS SINOVIAIS DE RATOS ARTRÍTICOS



EVIDENCE THAT A PHYSICAL ACTIVITY PROTOCOL CAN REDUCE SYNOVIAL LEUKOCYTE COUNT IN ARTHRITIC RATS

Raquel Pinheiro Gomes<sup>1</sup>  
Elisângela Bressan<sup>2</sup>  
Tatiane Morgana da Silva<sup>1</sup>  
Susana Cristina Domenech<sup>1</sup>  
Carlos Rogério Tonussi<sup>2</sup>

1. Laboratório de Análises Multissetorial, Departamento de Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina, – Florianópolis, SC, Brasil.  
2. Laboratório de Neurobiologia da Nocicepção, Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade – Florianópolis, SC, Brasil.

## Correspondência:

Carlos Rogério Tonussi  
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade  
88040-900 – Florianópolis, SC, Brasil  
E-mail: tonussi@farmaco.ufsc.br

## RESUMO

**Introdução:** O exercício físico apresenta potenciais benefícios na artrite, retardando a incapacidade funcional e melhorando a função das articulações. Estudos *in vivo* utilizando modelos experimentais de artrite podem fornecer informações úteis sobre estes benefícios. **Objetivo:** O propósito deste estudo foi avaliar os efeitos do exercício de baixa intensidade em um modelo de artrite induzida por CFA em ratos. **Métodos:** A incapacitação articular foi mensurada pelo tempo de elevação da pata em uma deambulação estimulada no período de um minuto. O edema foi avaliado pela medida do diâmetro articular do joelho. O exsudato inflamatório foi coletado após dez dias para contagem de leucócitos. O protocolo de exercício consistiu de dois minutos de deambulação no primeiro dia, dez minutos de deambulação no segundo dia e 20 minutos de deambulação do terceiro ao décimo dia. O grupo controle foi submetido a um minuto de deambulação uma vez ao dia através de dez dias. O envolvimento de corticosteroide foi avaliado pelo tratamento dos animais por aminoglutetimida. **Resultados:** O protocolo de exercício produziu uma pequena, mas sustentada redução da incapacitação e do edema articulares, associada a uma grande redução na contagem de leucócitos sinoviais. A aminoglutetimida preveniu apenas o efeito na contagem de leucócitos sinoviais. **Conclusão:** Esses resultados sugerem que uma atividade física de baixa intensidade não agrava a sintomatologia dos animais artríticos, de fato apresentando leve melhora, e ainda pode reduzir acentuadamente a migração de leucócitos para o espaço sinovial.

**Palavras-chave:** exercício físico, análise do fluido sinovial, tratamento de artrite, adjuvante completo de Freund.

## ABSTRACT

**Introduction:** Physical activity is thought to be beneficial to arthritis, delaying disability and/or improving joint function. *In vivo* studies using experimental models of arthritis may provide useful information about such benefits. **Objective:** The aim of the present study was to evaluate the effects of the low-intensity exercise on a model of CFA-induced arthritis in rats. **Methods:** Articular incapacitation was measured by the paw elevation time in 1-min periods of stimulated walk. Edema was evaluated by the knee-joint diameter. Synovial exudate was sampled after 10 days for leukocyte count. The exercise protocol consisted of a 2-min period of stimulated walk in the 1st day, 10 min in the 2nd day, and 20 min from the 3rd to the 10th day; The control animals were submitted to 1-min period of stimulated walk once a day over 10 days. Corticosteroid involvement was assessed by treating the animals with aminoglutethimide. **Results:** The exercise protocol produced a slight but sustained reduction of disability and joint swelling associated with a large reduction in the synovial leukocyte count. Aminoglutethimide only prevented the effect on synovial leukocyte count. **Conclusion:** These results suggest that a low-intensity physical activity does not aggravate the symptoms of arthritic animals, in fact showing a slight improvement, and still can markedly reduce the migration of leukocytes into the synovial space.

**Keywords:** physical exercise; synovial fluid analysis, arthritis treatment, complete Freund's adjuvan.

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune muito comum, afetando 1-1,5% da população mundial, com uma alta prevalência em mulheres<sup>1,2</sup>. Entretanto, pode ocorrer em qualquer idade, com início mais frequente em adultos entre 40 e 60 anos<sup>1</sup>. A AR é uma desordem crônica, sistêmica e de etiologia desconhecida, marcada por alterações inflamatórias na membrana sinovial (sinovite) e nas estruturas articulares, caracterizada pelo desenvolvimento de autoanticorpos e pela presença de *pannus* – um tecido de granulação formado na sinóvia por proliferação de fibroblastos e células inflamatórias, que invadem e destroem as estruturas próximas à articulação, tais como a cartilagem articular, o osso subcondral, os tendões e os ligamentos<sup>3</sup>. Adicionalmente, a dor, o edema e a rigidez articular causados pela artrite levam

a incapacidades que afetam as atividades da vida diária (AVD's) e as atividades profissionais. Assim, uma estimativa baseada na qualidade de vida relacionada com a saúde indica a progressão da doença e/ou eficácia terapêutica<sup>4,5</sup>. O diagnóstico precoce e início imediato do tratamento são importantes para o controle da atividade da doença e para prevenir incapacidades funcionais e danos articulares irreversíveis<sup>6</sup>.

Atualmente, exercícios podem não ser recomendados por reumatologistas, baseados na hipótese de que estes podem acelerar o dano articular e causar agravamento da inflamação<sup>7</sup>. A característica crônica da AR afeta os sistemas musculoesquelético, neuromuscular, tegumentar e cardiopulmonar, com perda progressiva da independência, gerando incapacidades<sup>8</sup>. Entretanto, recentes achados sugerem que pacientes com AR podem se beneficiar de atividades físicas<sup>4</sup>, mostrando diminuição da dor, melhora da função articular e retardando estas incapacidades funcionais<sup>9</sup>.

A atividade física está também associada à melhora na qualidade de vida entre indivíduos adultos<sup>5</sup>. Pesquisas realizadas em pacientes com AR são difíceis de ser adequadamente conduzidas, devido aos exaustivos testes que são repetidos e pela ingestão de medicamentos ou hábitos diários que podem interferir no processo inflamatório e resposta ao exercício. Assim, estudos *in vivo* utilizando modelos experimentais de artrite podem fornecer informações úteis<sup>2,10,11</sup>. Entretanto, um problema associado a esta abordagem pode ser o *stress* induzido nos animais, desde que eles são forçados a executar as tarefas relacionadas com a atividade física. Animais submetidos ao *stress* irão provavelmente liberar corticosteroides, que pode reduzir os sinais clínicos da inflamação e, desse modo, mostrar benefícios. O objetivo deste estudo foi avaliar farmacologicamente essa possibilidade em um modelo de artrite induzida por CFA em ratos submetidos a uma tarefa de atividade física moderada.

## MÉTODOS

### Animais

Os experimentos foram realizados em ratos Wistar machos (275-350g) com aproximadamente 60 dias de idade no início dos experimentos, que foram mantidos em sala com temperatura controlada ( $20 \pm 1^\circ\text{C}$ ), com livre acesso a água e ração e submetidos a iluminação artificial com ciclo claro/escuro de 12 horas. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as diretrizes éticas da Associação Internacional para o Estudo da Dor<sup>12</sup> e este estudo foi previamente analisado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Catarina (CEUA – UFSC), pelo protocolo nº 1.160.066/2006.

### Teste algométrico

O teste de incapacitação da articulação do joelho de ratos foi descrito em detalhes anteriormente por Tonussi e Ferreira<sup>13</sup>. Neste sistema de registros, um dispositivo assistido por computador mede o tempo total em que a pata traseira ipsilateral ao joelho injetado não entrou em contato com um cilindro giratório de aço inox (30cm de diâmetro) em rotação contínua a uma velocidade constante de três rotações por minuto (r.p.m.) e por um período de 60 segundos de deambulação estimulada (isto é, tempo de elevação da pata-TEP). Devido à rotação lenta, os animais calmamente tentam permanecer no topo do cilindro. Normalmente, animais sem tratamento apresentam um TEP de aproximadamente dez segundos, enquanto que a inflamação na articulação do joelho aumenta esse valor apenas no membro afetado.

### Avaliação do edema

De modo a quantificar o edema inflamatório, um paquímetro não digital foi utilizado para medir o diâmetro articular (DA) mediolateral em cada dia após a injeção intra-articular, antes do teste de incapacitação<sup>14</sup>. Os dados são apresentados como a diferença entre as médias dos valores de DA medidos diariamente após a injeção intra-articular de CFA e valores medidos imediatamente antes da injeção intra-articular de CFA (em centímetros).

### Procedimentos gerais

A artrite por adjuvante foi induzida por uma injeção intradérmica de 50  $\mu\text{L}$  de CFA (*Mycobacterium butyricum*, Difco-USA, 0,5 mg/mL) na base da cauda, seguida por uma segunda injeção dentro da articulação do joelho direito após sete dias. As injeções foram realizadas sob anestesia por halotano (2-4% em oxigênio, Laboratório Cristália, Brasil). Os animais foram divididos em dois grupos, controle e exercício. No grupo controle, os animais realizaram um minuto de deambulação diária no

cilindro em conformidade ao tempo do teste de incapacitação em si. No grupo exercício, os animais realizaram a deambulação durante dois minutos no primeiro dia, dez minutos no segundo dia, e 20 minutos do terceiro ao décimo dia. O teste de incapacitação foi realizado sempre durante o primeiro minuto desta atividade. Ambos, incapacitação e edema foram medidos durante dez dias consecutivos.

Os grupos controle e exercício foram subdivididos em grupos tratados com água (0,1 ml/100 g, oral) e aminoglutetimida (Orimeten®, 50 mg/kg, oral) e foram nomeados como grupo água-controle, água-exercício, amino-controle e amino-exercício. Os tratamentos foram dados uma hora antes do teste de incapacitação, por dez dias consecutivos, em conformidade aos protocolos descritos anteriormente.

### Amostragem de células do líquido sinovial

Após dez dias de avaliação do teste de incapacitação e edema, os animais foram eutanasiados para a contagem de leucócitos da lavagem do fluido sinovial. A cavidade sinovial da articulação do joelho foi aberta e 5  $\mu\text{L}$  de fluido sinovial foram coletados para a preparação do esfregaço. O esfregaço foi corado pelo corante May-Grunwald-Giemsa e utilizado para a contagem diferencial de leucócitos (células mononucleares e polimorfonucleares – células/ $\text{mm}^3$  – MON e PMN, respectivamente) em um microscópio óptico (aumento de 100x). Imediatamente após a coleta do fluido sinovial puro, foi realizada uma lavagem da cavidade articular com 100  $\mu\text{L}$  de solução fisiológica 0,9% contendo anticoagulante EDTA (5%), e diluído numa solução de Turk (1:20) por cinco minutos. Uma amostra deste foi utilizada para a contagem total de leucócitos (TC, células/ $\text{mm}^3$ ) com auxílio de uma câmara de Neubauer<sup>14</sup>.

### Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando *GraphPad Prism*® 4.0 e *SPSS 17.0 for Windows*®. Os dados obtidos foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk, para verificação da normalidade dos dados, e ao teste de Levene, para verificação da homogeneidade das variâncias. Comparações de duas curvas ou médias foram realizadas utilizando teste *t* pareado e não pareado, respectivamente. Os resultados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão de seis animais, a um nível de significância de cinco por cento.

## RESULTADOS

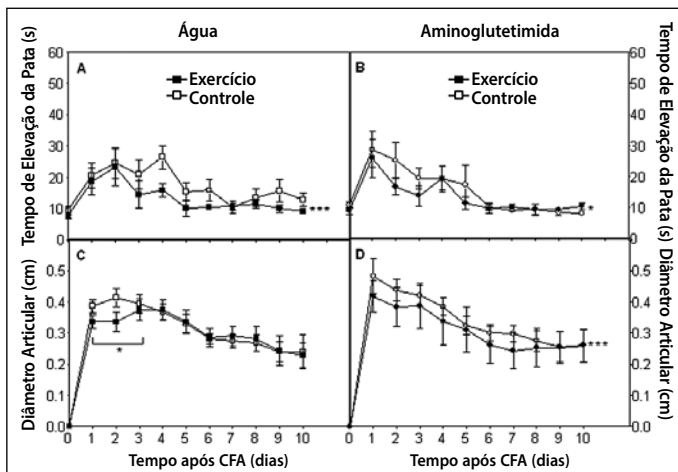
O presente protocolo de exercício não agravou a incapacitação e o edema articular, ao contrário, estes parâmetros mostraram pequena redução na intensidade. Esta redução foi considerada estatisticamente significativa porque se mantiveram constantes ao longo de todo o período de registro, o que confere grande sensibilidade aos testes de medidas repetidas utilizados. O teste de incapacitação mostrou que o grupo água-controle apresentou um valor do TEP maior quando comparado aos valores na curva do grupo água-exercício ( $P < 0,001$ ) (figura 1A). O mesmo foi observado no grupo tratado com aminoglutetimida com um TEP do grupo amino-controle significativamente maior quando comparado ao grupo amino-exercício ( $P < 0,05$ ) (figura 1B). A curva de incapacitação do grupo tratado com água apresentou um pico atrasado e menos intenso quando comparado ao grupo tratado com aminoglutetimida. O TEP máximo para os grupos água foi encontrado no segundo dia para o grupo água-exercício (TEP no segundo dia =  $23,2 \pm 5,8$  s) e no quarto dia para o grupo água-controle (TEP no segundo dia =  $24,6 \pm 4,8$  s; TEP no quarto dia =  $26,5 \pm 3,7$  s), os quais foram menores que os encontrados nos grupos tratados com aminoglutetimida, que apresentaram os maiores valores no primeiro dia após estimulação por CFA (grupo amino-exercício: TEP no primeiro dia

= 25,9 ± 6,1 s e TEP no segundo dia = 16,8 ± 2,7 s; grupo amino-controle: TEP no primeiro dia = 28,7 ± 5,7 s e TEP no segundo dia = 25,2 ± 5,7 s). Após alcançar o máximo valor de TEP, a incapacitação nos grupos tratados por aminoglutetimida decaiu mais cedo quando comparada aos valores dos grupos tratados com água, e ambos diminuiram antes dos sinais de inflamação, isto é edema e infiltração de leucócitos.

Adicionalmente, o edema articular também foi reduzido pelo exercício. Uma significativa diminuição ( $p < 0,05$ ) do diâmetro articular (figura 1C) foi produzida pelo protocolo de exercício no grupo tratado com água do primeiro ao terceiro dia. No grupo tratado por aminoglutetimida essa diferença foi ainda mais significativa, sendo observada durante todo o teste ( $p < 0,001$ ) (figura 1D).

Similarmente à incapacitação, o diâmetro articular (DA) no grupo tratado por aminoglutetimida apresentou pico mais cedo e mais largo que o grupo tratado por água. O DA nos grupos tratados por aminoglutetimida foi maior no primeiro e segundo dias (grupo amino-exercício: DA primeiro dia = 0,41 ± 0,05 e DA segundo dia = 0,38 ± 0,06; grupo amino-controle: DA primeiro dia = 0,48 ± 0,05 e DA segundo dia = 0,43 ± 0,03) enquanto os grupos tratados com água mostraram picos mais altos no segundo e terceiro dias (grupo água-controle: DA segundo dia = 0,41 ± 0,03; grupo água-exercício: DA terceiro dia = 0,37 ± 0,03).

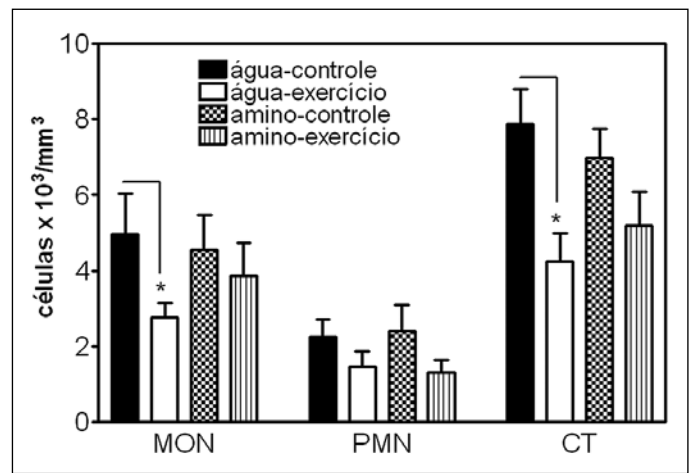
A migração total de leucócito para o fluido sinovial foi também significativamente diminuída pelo protocolo de exercício no grupo tratado por água ( $P < 0,05$ ) (grupo água-exercício: CT/mm<sup>3</sup> = 4.241 ± 750; MON/mm<sup>3</sup> = 2.768 ± 393; PMN/mm<sup>3</sup> = 1.474 ± 396. Grupo água-controle: CT/mm<sup>3</sup> = 7.875 ± 929; MON/mm<sup>3</sup> = 4.975 ± 1.063; PMN/mm<sup>3</sup> = 2.254 ± 455); entretanto, diferentemente da incapacitação e edema, o tratamento por aminoglutetimida inibiu pelo menos parcialmente esse efeito do exercício (grupo amino-exercício: CT/mm<sup>3</sup> = 5.192 ± 893; MON/mm<sup>3</sup> = 3.871 ± 854, PMN/mm<sup>3</sup> = 1.321 ± 310. Grupo amino-controle: CT/mm<sup>3</sup> = 6.992 ± 770; MON/mm<sup>3</sup> = 4.567 ± 919; PMN/mm<sup>3</sup> = 2.410 ± 677) (figura 2).



**Figura 1.** Efeito do exercício sobre a dor e edema após pré-tratamento com um inibidor de corticosteroide. Animais que realizaram exercício e o controle receberam aminoglutetimida (50mg/kg, v.o.) ou água destilada (0,1ml/ 100g, v.o.) por dez dias consecutivos, uma hora antes do teste de incapacitação. \* e \*\*\* indicam diferenças estatísticas do grupo controle para  $P < 0,05$  e  $P < 0,001$ , respectivamente (teste *t* de Student pareado). Todos os resultados foram expressos como média ± desvio padrão de seis ratos por grupo.

## DISCUSSÃO

O presente estudo tem mostrado que a atividade física controlada pode efetivamente reduzir parâmetros como dor, edema e migração celular em ratos submetidos à artrite induzida por CFA. Dentre esses efeitos, a redução da migração celular para o espaço sinovial foi, sem dúvida, de maior relevância e é, também, de maior importância clínica, pois pode



**Figura 2.** Efeito do exercício na infiltração de leucócito após pré-tratamento com um inibidor de corticosteroide. Animais que realizaram exercício e o controle receberam aminoglutetimida (50mg/kg, v.o.) ou água destilada (0,1ml/ 100g, v.o.) por dez dias consecutivos. Leucócitos sinoviais totais (CT) foram contados no décimo dia. PMN e MON representam as células polimorfonucleares e mononucleares, respectivamente. \* indica diferença estatística do grupo controle para  $P < 0,05$  (teste *t* de Student não pareado). Todos os resultados foram expressos como média ± desvio padrão de seis ratos por grupo.

determinar a redução da destruição articular associada a esta doença degenerativa. A artrite experimental está associada às mudanças dramáticas nas propriedades da resposta de aferentes articulares<sup>15</sup>, o que se supõe realçar a dor que acompanha a artrite. Além disso, a dor associada à doença na articulação é induzida ou agravada durante movimentos e pela estimulação mecânica local na articulação afetada<sup>16</sup>. De fato, Butler *et al.* (1991) estudaram os efeitos do nado (em água aquecida a 37°C, três vezes na semana) no comportamento da dor em um modelo de artrite induzida por CFA e reportaram menor limiar de dor em resposta à pressão na pata em animais exercitados, apesar de nenhum agravamento na rigidez articular e mobilidade<sup>17</sup>. No presente estudo, apesar de os animais mostrarem uma adaptação prévia na incapacitação induzida pela inflamação, pode-se observar diferença consistente entre animais exercitados e não exercitados, o que sugere efeito antinociceptivo.

Outras características importantes observadas foram a redução do diâmetro articular e o número de leucócitos no líquido sinovial. A redução do diâmetro articular reflete uma redução do edema inflamatório em tecidos periarticulares, e já foi visto que este parâmetro é também reduzido por agentes anti-inflamatórios do tipo da aspirina e glicocorticoides<sup>18,19</sup>. Assim, a redução observada aqui sugere que há um efeito positivo importante do exercício neste modelo de inflamação articular. Em adição, a infiltração de leucócitos é o evento mais relevante durante a artrite, uma vez que está envolvida na destruição do tecido e em todas as consequências de longa duração desta. Estratégias farmacológicas, incluindo agentes anti-inflamatórios, são, portanto, dirigidos para a inibição da migração de leucócitos<sup>20</sup> como um esforço para limitar a progressão da doença, já que drogas anti-inflamatórias podem apenas produzir alívio sintomático sem prevenir a progressão da doença. Neste contexto, a notável inibição de leucócitos sinoviais pelo protocolo de exercício foi de grande importância. Juntos, esses efeitos inibidores no edema periarticular e leucócitos sinoviais sugerem que um protocolo similar de exercício pode também contribuir para a terapêutica convencional anti-inflamatória na clínica.

O pré-tratamento com aminoglutetimida (um inibidor mitocondrial P450 scc) foi conduzido a fim de suprimir o aumento de corticosteroides endógenos durante o protocolo de exercício<sup>21</sup>. Os resultados mostraram que diferenças marcantes relativas à migração de leucócitos observada entre o grupo tratado com aminoglutetimida e o grupo controle sugerem que este efeito é devido ao aumento do corticosteroide durante o

protocolo de deambulação. A elevação de corticosteroides e outros marcadores após protocolos de exercício têm sido mostrada por outros estudos<sup>22,23</sup>, indicando que protocolos de exercícios forçados induzem uma resposta de *stress* em ratos. Tal elevação de corticosteroides é supostamente responsável pela diminuição de leucócitos sinoviais e os efeitos anti-dematogênicos e anti-hiperalgênicos consequentes devido à sua conhecida ação anti-inflamatória<sup>24</sup>. De fato, estudos anteriores têm mostrado uma diminuição na expressão da inflamação induzida por COX-2<sup>25</sup> e diminuição dos níveis de IL-1b plasmáticos<sup>26</sup>, após protocolos de exercício forçados. Ambos achados têm sido consistentes com a elevação dos níveis de corticosteroides e o consequente efeito supressivo na expressão de genes pró-inflamatórios. Entretanto, no presente estudo, os efeitos anti-hiperalgênicos e anti-dematogênicos induzidos pelo protocolo de exercício foram resistentes ao tratamento por aminoglutetimida, sugerindo que a melhora da função articular produzida pelo protocolo de exercício foi independente de um aumento de corticosteroide e também eficiente para ocorrer mesmo na presença da migração de leucócitos.

## CONCLUSÃO

Este estudo sugere que uma atividade física de baixa intensidade não agrava a sintomatologia dos animais artríticos, de fato apresentando leve melhora, e ainda pode reduzir acentuadamente a migração de leucócitos para o espaço sinovial.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi apoiado pelas agências de fomento brasileiras CAPES, CNPq e FAPESC (Pronex). RPG foi beneficiário de uma bolsa de mestrado PROMOP (Programa de Monitoria e Pesquisa da Universidade do Estado de Santa Catarina) e EB foi beneficiário de uma bolsa de doutorado do CNPq.

---

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

---

## REFERÊNCIAS

1. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology* 2005;12:153-65.
2. Can C, Çınar MG, Koşay S, Evinç A. Vascular endothelial dysfunction associated with elevated serum homocysteine levels in rat adjuvant arthritis: effect of vitamin E administration. *Life Sci* 2002;71:401-10.
3. Firestein GS. Evolving Concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356-61.
4. Vlieland TPM. Rehabilitation of people with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res CL RH* 2003;17:847-61.
5. Abell JI, Hootmann JM, Zack MM, Moriarty D, Helmick CG. Physical activity and health related quality of life among people with arthritis. *J Epidemiol Commun H* 2005;59:380-5.
6. Emery P, McInnes IB, van Vollenhoven R, Kraan MC. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:392-8.
7. Benhamou M-AM. Reconditioning in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Readapt Med Phys* 2007;50:382-5.
8. Iversen MD. Physical therapy for older adults with arthritis: what is recommended? *Int J Clin Rheumatol* 2010;5:37-51.
9. Shih M, Hootman JM, Kruger J, Helmick CG. Physical Activity in Men and Woman with Arthritis. *National Health Interview Survey. Am J Prev Med* 2002;30:385-93.
10. Kato S, Ito Y, Nishio H, Aoi Y, Amagase K, Takeuchi K. Increased susceptibility of small intestine to nsaid-provoked ulceration in rats with adjuvant-induced arthritis: involvement of enhanced expression of TLR4. *Life Sci* 2007;81:1309-16.
11. Kwon YB, Lee HJ, Han HJ, Mar WC, Kang SK, Yoon OB, et al. The water-soluble fraction of bee venom produces antinociceptive and anti-inflammatory effects on rheumatoid arthritis in rats. *Life Sci* 2002;71:191-204.
12. IASP (International Association for Study of Pain). Ethical guidelines for investigation of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983;16:109-10.
13. Tonussi CR, Ferreira SH. Rat knee-joint carrageenin incapacitation test: an objective screen for central and peripheral analgesics. *Pain* 1992;48:421-7.
14. Bressan E, Cunha FQ, Tonussi CR. Contribution of TNF $\alpha$ , IL-1b and CINC-1 for articular incapacitation, edema and cell migration in a model of LPS-induced reactive arthritis. *Cytokine* 2006;36:83-9.
15. Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN. Peripheral Neural Mechanisms of nociception. In: Wall PD, Mellzack R (Ed.), *Textbook of pain*. 4th ed. Churchill Livingstone, London: 1999. pp. 11-57.
16. Schaible H-G, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 1993;55:5-54.
17. Butler SH, Godefroy F, Besson JM, Weil-Fugazza J. Increase in "pain sensitivity" induced by exercise applied during the onset of arthritis in a model of monoarthritis in the rat. *Int J Tissue React* 1991;13:299-303.
18. Bressan E, Farges RC, Ferrara P, Tonussi CR. Comparison of two PBR ligands with classical antiinflammatory drugs in LPS-induced arthritis in rats. *Life Sci* 2003;72:2591-601.
19. Bressan E, Tonussi CR. Antiinflammatory effects of etoricoxib alone and combined with NSAIDs in LPS-induced reactive arthritis. *Inflamm Res* 2008;57:586-92.
20. Parnham MJ. Antirheumatic agents and leukocyte recruitment: New light on the mechanism of action of oxaceprol. *Biochem Pharmacol* 1999;58:209-15.
21. Perićić D, Svob D, Jazvinsćak M, Mirković K. Anticonvulsive effect of swim stress in mice. *Pharmacol Biochem Be* 2000;66:879-86.
22. Lira FS, Rosa JC, Pimentel GD, Tarini VAF, Arida RM, Faloppa F, et al. Inflammation and adipose tissue: effects of progressive load training in rats. *Lipids Health Dis* 2010;9:109.
23. Brown DA, Johnson MS, Armstrong CJ, Lynch JM, Caruso NM, Ehlers LB, et al. Short-term treadmill running in the rat: what kind of stressor is it? *J Appl Physiol* 2007;103:1979-85.
24. Tsao PW, Suzuki T, Totsuka R, Murata T, Takagi T, Ohmachi Y, et al. The Effect of Dexamethasone on the Expression of Activated NF- $\kappa$ B in Adjuvant Arthritis. *Clin Immunol Immunop* 1997;83:173-8.
25. Demarzo MMP, Martins LV, Fernandes CR, Herrero FA, Perez SEA, Turatti A, et al. Exercise Reduces Inflammation and Cell Proliferation in Rat Colon Carcinogenesis. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:618-21.
26. Mussi RK, Camargo EA, Ferreira T, Moraes C, Delbin MA, Toro IFC, et al. Exercise training reduces pulmonary ischaemia-reperfusion induced inflammatory responses. *Eur Respir J* 2008;31:645-9.

## ERRATA

O artigo "Aplicação de diferentes métodos de quantificação de cargas durante uma sessão de treinamento de karate" dos autores Vinicius Flavio Milanez, Rafael Evangelista Pedro publicado como Artigo de Revisão na RBME vol.18(4) – Jul/Ago, 2012, pág.278-82, por solicitação dos autores deve ser classificado como Artigo Original.