



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

**ANDRÉ LUIZ SILVA SANTOS**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO DE BAIXA  
INTENSIDADE NA RESPOSTA NOCICEPTIVA E MOTORA  
EM MODELO ANIMAL DE DOR CRÔNICA  
MUSCULAR DIFUSA**

**SÃO CRISTÓVÃO/SE**

**2021**

**ANDRÉ LUIZ SILVA SANTOS**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO DE BAIXA  
INTENSIDADE NA RESPOSTA NOCICEPTIVA E MOTORA  
EM MODELO ANIMAL DE DOR CRÔNICA**

**2021**

**ANDRÉ LUIZ SILVA SANTOS**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO DE BAIXA  
INTENSIDADE NA RESPOSTA NOCICEPTIVA E  
MOTORA EM MODELO ANIMAL DE DOR CRÔNICA  
MUSCULAR DIFUSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

**Orientadora:** Profa. Dra. Josimari Melo de Santana

**Co-orientador:** Prof. Dr. Vitor Ulisses de Melo

**SÃO CRISTÓVÃO/SE**

**2021**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA  
CENTRAL UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE

S237e Santos, André Luiz Silva  
Efeitos do treinamento resistido de baixa intensidade na  
resposta nociceptiva e motora em modelo animal de dor crônica  
muscular difusa / André Luiz Silva Santos ; orientadora Josimari  
Melo de Santana. – São Cristóvão, SE, 2021.  
61 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade  
Federal de Sergipe, 2021.

1. Fibromialgia. 2. Dor crônica. 3. Hiperalgisia. 4. Exercícios  
físicos. I. Santana, Josimari Melo de, orient. II. Título

CDU 612.746:616.8-009.7:796

**ANDRÉ LUIZ SILVA SANTOS**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO DE BAIXA  
INTENSIDADE NA RESPOSTA NOCICEPTIVA E  
MOTORA EM MODELO ANIMAL DE DOR CRÔNICA  
MUSCULAR DIFUSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

---

**Prof. Dra. Josimari Melo de Santana (Orientadora)**

---

**Prof. Dr. Lucas Vasconcelos Lima (1º Examinador)**

---

**Prof. Dr. José Ronaldo dos Santos (2º Examinador)**

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder a oportunidade de vivenciar, intensamente, todas as etapas dessa longa jornada e tornar possível a concretização de mais uma etapa da minha vida. Muito obrigado meu Deus por me amparar e fortalecer nos momentos de dificuldades.

Aos meus amores, meus pais, José Luiz e Rosimary, que sempre batalharam arduamente para me proporcionar uma boa educação e estiveram ao meu lado nos momentos mais difíceis da vida. Obrigado, meus velhos, por todo apoio, por sempre me incentivarem a ser uma pessoa melhor a cada dia.

À minha família linda que não estive tão presente durante esse período que mesmo estando distante sempre foi a minha fortaleza. E ao meu filhote Duque (cachorro) que sempre me entregou seu amor incondicional.

À minha admirada orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Josimari Melo de Santana, que acreditou e investiu no meu potencial para que eu pudesse evoluir durante esse processo de mestrado. Em momentos difíceis, me acolheu como uma “mãe científica e da vida”, sempre me guiando para os melhores caminhos. Muito obrigado, professora, por ter me orientado brilhantemente e por ser minha incentivadora.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Vitor Ulisses de Melo, que foi um dos meus maiores incentivadores na carreira acadêmica, assim como os professores Tharciano, Marcelo, Michael Santana, Fabrício Macedo, Marcos Reis, Sebastião, Flávia Matos, Anne Rozell, Wendell da Silva (in memoriam), Maria Auxiliadora, Rosa Luciana e aos demais professores que compõem o quadro de docentes do Centro Universitário Estácio de Sergipe, todos estes tiveram uma grande parcela no meu processo de formação profissional.

Aos meus alunos de Iniciação Científica (IC) Mateus Maciel e Mônica Rocha que enfrentaram junto a mim à execução dos experimentos em meio a pandemia do coronavírus. Não menos importante a Ághata Gabrielle (aluna de IC), que sempre se mostrou muito prestativa. A vocês meus queridos alunos, deixo o meu muito obrigado, vocês foram importantíssimos para a minha vida e para o desenvolvimento deste trabalho. Amo vocês! E, ao Salviano que me deu um grande suporte na construção deste projeto.

À minha amiga de Laboratório e da vida, Annanda, que sempre me incentivou no crescimento pessoal e profissional. À Thaís Pereira, que me ajudou grandemente nos últimos anos e que tenho uma admiração especial. Ao Felipe Torres, meu grande amigo irmão e um

pesquisador que admiro bastante. À Camila Perete, Beatriz e Camila Dalan que me ajudaram em vários momentos difíceis. Aos meus amigos do Laboratório de Pesquisa em Neurociência (LAPENE), pós-graduandos e alunos de IC, em especial à Thaysa Nery, Akeline, Ivana, Isabela Alcântara e Solano.

Aos amigos (irmãos) que a vida me presenteou, Jarlisson (pesquisador admirável), Carlos André (amigo de longas datas), Mycaelle (profissional exemplar), Fátima (menina-prodígio), Camila (batalhadora), Érica (enfermeira excepcional), Matheus Silva (profissional dedicado), Wallace Rosa (irmão do coração). A todos os amigos que não mencionei, mas que tem um lugar reservado no meu coração.

Aos amigos e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas (PROCFIS), Thiago (em especial), Rodolfo, Heitor, Sabrina, Matheus Liniker, Wemerson, Luana, Eline e a todos os meus colegas de turma do PROCFIS pelas trocas de conhecimento e bons papos, deixando a rotina acadêmica mais leve!

A todo o corpo docente do PROCFIS. Aos docentes (Ronaldo, Valter Joviniano e Cristiane Bani) que me deram todo suporte no programa de acompanhamento sistemático do aluno (PROASA). Ao Renivan (ex-secretário do PROCFIS) que sempre me encorajou a enfrentar os momentos mais difíceis tanto na parte acadêmica quanto na vida. À Universidade Federal de Sergipe e a todos os colaboradores, em especial, os vigilantes da UFS que sempre se mostraram prestativos.

Às agências de fomento à pesquisa, CAPES e FAPITEC, pelo apoio financeiro e subsídio das bolsas que possibilitaram me dedicar exclusivamente à pesquisa.

“Faça o teu melhor, na condição que você tem, enquanto você não tem condições melhores,  
para fazer melhor ainda.”

(Mario Sergio Cortella)

## RESUMO

**Efeitos do treinamento resistido de baixa intensidade nas respostas nociceptiva e motora em modelo animal de dor crônica muscular difusa. André Luiz Silva Santos, São Cristóvão, SE, Brasil, 2020.**

A fibromialgia (FM) é caracterizada por diferentes fatores, como dor muscular esquelética crônica, desregulação do controle autonômico cardíaco e desequilíbrio dos biomarcadores inflamatórios. Tais condições estão associadas a aumento da fadiga e redução da capacidade funcional. O uso de fármacos é comumente recomendado, principalmente os antidepressivos tricíclicos, no entanto, estes podem provocar efeitos adversos, como xerostomia, sedação e taquicardia. Assim, como tratamento não farmacológico para a FM, o treinamento resistido (TR) tem sido amplamente recomendado. Porém, ainda não é claro na literatura o efeito desse método de treinamento no modelo animal que mimetiza a FM. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do TR no modelo animal de dor crônica muscular difusa (DCMD). Para isso, 24 ratos machos Wistar foram alocados em quatro grupos: treinamento resistido (TR), controle do TR, amitriptilina (AMITRIP) e controle da AMITRIP, todos os protocolos de tratamento tiveram duração de 4 semanas. A DCMD foi induzida em todos os animais por meio da aplicação de dupla injeção de salina ácida (pH 4,0) no músculo gastrocnêmio esquerdo. Foram avaliados o limiar mecânico de retirada e o deslocamento motor, antes e após indução do modelo DCMD e, antes do tratamento, a cada semana e ao fim de 4 semanas. Também foram avaliadas a coordenação motora a cada semana e a força muscular de membros posteriores quinzenalmente. Os animais tratados tanto com TR quanto com AMITRIP apresentaram aumento do limiar mecânico ( $p < 0,05$ ) em relação aos seus controles, sugerindo redução da hiperalgesia mecânica. No entanto, não foi observada melhora do deslocamento motor e da coordenação motora ( $p > 0,05$ ). Porém, animais com DCMD que realizaram o TR obtiveram aumento da força muscular dos membros posteriores ( $p < 0,0001$ ) em comparação ao grupo controle do TR. Esses resultados sugerem que o TR promove efeitos antihiperalgésicos e melhora a força muscular, mas não a capacidade funcional em animais com dor crônica muscular difusa.

**Descritores:** fibromialgia; dor crônica; hiperalgesia; atividade física; treinamento de resistência.

## ABSTRACT

**Effects of low intensity resistance training on nociceptive and motor response in an animal model of diffuse chronic muscle pain. André Luiz Silva Santos, São Cristóvão, SE, Brazil, 2020.**

Fibromyalgia (FM) is characterized by different factors, such as chronic musculoskeletal pain, dysregulation of cardiac autonomic control and imbalance of inflammatory biomarkers. Such conditions are associated with increased fatigue and reduced functional capacity. Pharmacotherapy is commonly recommended, especially tricyclic antidepressants, however, they can cause adverse effects such as xerostomia, sedation and tachycardia. Thus, as a non-pharmacological treatment for FM, resistance training (RT) has been widely recommended. However, the effect of this training method on the animal model that mimics FM is not yet clear in the literature. Thus, the aim of the present study was to evaluate the effects of RT on the animal model of diffuse chronic muscle pain (DCMP). For this, 24 male Wistar rats were allocated into four groups: resistance training (RT), RT control, amitriptyline (AMITRIP) and AMITRIP control, all treatment protocols lasted 4 weeks. DCMP was induced in all animals by a double injection of acidic saline (pH 4.0) into the left gastrocnemius muscle. Sensory mechanical threshold, motor activity, were evaluated before and after induction of DCMP model and, before treatment, every week and at the end. Motor coordination was assessed once a week and muscle strength of hind limbs were also evaluated every two weeks. Animals treated with either TR or AMITRIP increased the mechanical withdrawal threshold ( $p < 0.05$ ) in relation to their controls, suggesting a reduction in mechanical hyperalgesia. However, it was not possible to observe improvement in motor displacement and motor coordination ( $p > 0.05$ ). However, animals with DCMP who underwent RT were able to increase the muscular strength of the hind limbs ( $p < 0.0001$ ) compared to the control group of the RT. These results suggest that RT promotes antihyperalgesic effects and improves muscle strength, but not functional capacity in an animal model of diffuse chronic muscle pain.

**Keywords:** fibromyalgia; chronic pain; hyperalgesia; physical activity; resistance training.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Distribuição de animais por grupo.....	30
Quadro 2. Valores de referência para o tamanho do efeito.....	37
Quadro 3. Tamanho do efeito do limiar mecânico de retirada de pata.....	40
Quadro 4. Tamanho do efeito da força muscular.....	43

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modulação da dor.....	20
Figura 2. Mecanismo endógeno em estilo de vida sedentário e fisicamente ativo.....	24
Figura 3. Representação do local da injeção de salina ácida.....	30
Figura 4. Aparelho de agachamento.....	32
Figura 5. Delineamento experimental.....	33
Figura 6. Analgesímetro digital.....	34
Figura 7. Monitor de atividades.....	35
Figura 8. Rota rod.....	36
Figura 9. Limiar mecânico de retirada da pata.....	39
Figura 10. Distância percorrida e velocidade percorrida.....	41
Figura 11. Coordenação motora.....	42
Figura 12. Força muscular.....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>5-HT</b>	Serotonina
<b>AMITRIP</b>	Amitriptilina
<b>AMPA</b>	$\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>CB1</b>	Receptor canabinóide do tipo 1
<b>CB2</b>	Receptor canabinóide do tipo 2
<b>DCMD</b>	Dor cônica muscular difusa
<b>FM</b>	Fibromialgia
<b>GMPc</b>	monofosfato cíclico de guanosina
<b>IL</b>	Interleucina
<b>LAPENE</b>	Laboratório de pesquisa em Neurociência
<b>NMDA</b>	N-metil D-Aspartato
<b>SERT</b>	Transportador de serotonina
<b>SP</b>	Substância P
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>TR</b>	Treinamento resistido

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
3 OBJETIVOS .....	28
3.1 Geral .....	28
3.2 Específicos .....	28
4 CASUÍSTICA E MÉTODO .....	29
4.1 Aspectos éticos e animais.....	29
4.2 Delineamento do estudo.....	29
4.3 Procedimentos .....	30
4.3.2 Administração do fármaco .....	31
4.3.3 Protocolo de treinamento resistido .....	31
4.4 Delineamento Experimental.....	32
4.5 Desfechos.....	34
4.5.1 Limiar mecânico de retirada de pata.....	34
4.5.2 Atividade Locomotora .....	34
4.5.3 Teste de coordenação motora .....	35
4.5.4 Força muscular .....	36
4.6 Descarte.....	36
4.7 Análise Estatística .....	36
5 RESULTADOS.....	38
5.1 Modelo de dor crônica muscular difusa.....	38
5.2 Hiperalgesia Secundária.....	38
5.3 Deslocamento Motor .....	40
5.3.1 Distância Percorrida.....	40
5.3.2 Velocidade Média .....	40
5.4 Coordenação motora e equilíbrio .....	42
5.5 Força Muscular.....	42
6 DISCUSSÃO .....	44
7 CONCLUSÃO .....	50
REFERÊNCIAS .....	51
ANEXO A .....	61

## 1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é caracterizada como uma síndrome que envolve diversos sintomas associados a dor crônica musculoesquelética (BRADLEY, 2009; CHONG, 2009). Esse estado patológico promove desordens à nível de sistema nervoso central (SNC), resultando em sensibilização, refletido pelo aumento de estímulos nociceptivos a longo prazo (BRADLEY, 2009; ASHMAWI; FREIRE, 2016; SLUKA; CLAUW, 2016). Além disso, fibromiálgicos se queixam de ansiedade excessiva, depressão, distúrbios no sono, disfunções intestinas, rigidez nos músculos e aumento da fadiga (MARTÍNEZ-LAVÍN et al., 1998; DESANTANA, 2013; SLUKA; CLAUW, 2016).

Diante disso, variados mecanismos fisiopatológicos são explorados a fim de elucidar a compreensão da complexidade da FM. Fazem parte dos fatores constituintes do quadro fisiopatológico da FM a hipersensibilização central por meio do incremento de consequentes estímulos excitatórios e diminuição dos inibitórios, desregulação do sistema neuroendócrino, aumento nos níveis de substância P (SP), aumento da produção de glutamato e redução da concentração de serotonina (5-HT) (DESANTANA; SLUKA, 2008; DESANTANA, 2013; RODRIGUEZ-PINTÓ et al., 2014; SLUKA; CLAUW, 2016).

Além disso, o estado patológico da FM possui interação direta com processos inflamatórios, tendo em vista o potencial aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como também, redução das anti-inflamatórias (GUR; OKTAYOGLU, 2008; RODRIGUEZ-PINTÓ et al., 2014). Tais fatores podem ser correlacionados com o aumento da expressão gênica da SP, induzindo diminuição do limiar de dor (RODRIGUEZ-PINTÓ et al., 2014; TSILIONI et al., 2016). Não obstante, as citocinas desempenham um papel regulatório sobre diversos órgãos e sistemas, podendo atuar como modulador da hiperalgesia, estresse e fadiga (GUR; OKTAYOGLU, 2008; RODRIGUEZ-PINTÓ et al., 2014; TOTSCH; SORGE, 2017).

Na tentativa de minimizar os danos causados pela FM, existe uma gama de terapias estudadas, sejam de caráter farmacológica ou não (BUSCH et al., 2013; DAILEY et al., 2013; BIDONDE et al., 2014; ACET, 2017). A ação das terapias farmacológicas visa potencializar a liberação de neurotransmissores envolvidos com a inibição da excitabilidade (norepinefrina, serotonina e ácido gama-aminobutírico, dentre outros) e reduzir os que favorecem a estimulação central (glutamato) (CLAUW, 2014; KWIA TEK, 2017).

Atualmente, os fármacos tricíclicos têm sido recomendado na literatura para redução da dor e fadiga em indivíduos com FM, dentre os quais, amitriptilina é comumente utilizado na prática clínica (GODFREY, 1996; LAWSON, 2002; MORET; BRILEY, 2006;

MACFARLANE et al., 2017). Sobretudo, amitriptilina pode atuar sobre vias antinociceptivas e sensoriais em níveis centrais e periféricos, promovendo inibição da recaptação das principais aminas endógenas envolvidas na fibromialgia, 5-HT, noradrenalina e dopamina (LAWSON, 2002; KWIASTEK, 2017). Entretanto, é necessário se levar em conta que o uso crônico destes fármacos pode promover efeitos adversos, tais como sonolência, xerostomia, sedação, taquicardia, hipotensão ortostática, palpitações e constipação (BRYSON; WILDE, 1996; LAWSON, 2002; RIEDIGER et al., 2017).

Na busca por alternativas terapêuticas que não causem efeitos colaterais, têm sido discutidas terapias não medicamentosas, como a atividade física e o exercício físico, as quais possuem desfechos favoráveis na redução da dor e melhora do desempenho funcional (CLAUW, 2014; JOHNSON et al., 2017; SLUKA; FREY-LAW; HOEGER BEMENT, 2018a).

Diante dos preceitos referentes às estratégias não farmacológicas, quando da perspectiva da dor, tem sido mostrada a importância da prática regular de atividade física para melhora da qualidade de vida (BOND et al., 2006; GILL; CELIS-MORALES; GHOURI, 2014). A atividade física regular é capaz de promover mudanças benéficas nas vias inibitórias centrais da dor, além de atuar na ação protetora do sistema imunológico (TERRA et al., 2012; SLUKA; FREY-LAW; HOEGER BEMENT, 2018a). Em estudo pré-clínico, Sabharwal e colaboradores (2016) mostraram que a atividade física regular, utilizando uma roda de corrida, foi capaz de prevenir o desenvolvimento da hiperalgia secundária, mediada centralmente, em modelo de experimentação animal com dor crônica musculoesquelética não inflamatória induzida por meio de salina ácida em camundongos. Ademais, sugere-se que os fatores de prevenção possam ser provenientes de plasticidade neuronal, podendo ser reversíveis em detrimento do comportamento sedentário (SABHARWAL et al., 2016).

Do mesmo modo, um estudo realizado por Leung e colaboradores (2017), demonstrou que atividade física regular, em camundongos, foi capaz de produzir aumento da interleucina (IL) IL-10 (citocina anti-inflamatória) proveniente de maior expressividade de macrófagos reguladores do tipo M2 em modelo de dor crônica muscular generalizada (LEUNG et al., 2017). A saber, pacientes que sofrem de dor crônica difusa, normalmente corresponde à sobreposição de citocinas pró-inflamatórias quando comparado as anti-inflamatórias (ÜÇEYLER et al., 2006; RODRIGUEZ-PINTÓ et al., 2014).

Além disso, de acordo com Bement e Sluka (2005) o exercício físico aeróbio de baixa intensidade em ratos resultou na diminuição da hiperalgia mecânica, no modelo de

dor muscular crônica, mediado por mecanismos opioidérgicos (BEMENT; SLUKA, 2005a). Não obstante, mediadores químicos podem estar envolvidos no processamento de analgesia induzido pelo exercício físico, dentre os quais, estão neurotransmissores, gases solúveis, como o óxido nítrico, neuromoduladores e aminas bioendógenas (SANTOS e GALDINO, 2018).

Diversos efeitos são associados à prática do treinamento resistido (TR), essa modalidade tem ganhado notoriedade devido aos seus benefícios, como a analgesia (GENEEN et al., 2017), redução da fadiga (ALVARENGA-FILHO et al., 2016), aumento da sensibilidade barorreflexa (BRUM et al., 2000), ganhos de força e resistência muscular (MORTON; COLENZO-SEMPLE; PHILLIPS, 2019). Diante disso, faz-se necessário o entendimento das repercussões fisiológicas provenientes do tratamento da dor crônica muscular difusa (DCMD) em animais por meio do TR.

Desta forma, hipotetizamos que o TR propicie aumento do limiar de dor associado a melhora do desempenho motor e aumento da força muscular na DCMD, ocasionando redução da dor e melhora da funcionalidade em ratos tratados com TR na DCMD.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Fibromialgia**

A FM é uma síndrome de dor crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, comumente acompanhada de distúrbios psiquiátricos (por exemplo, depressão, fobia social, síndrome do pânico) e outras disfunções de dor (por exemplo, síndrome do intestino irritável, enxaqueca, cataplexia) (BRADLEY, 2009; CHONG, 2009; DE HEER et al., 2014; KATZ; ROSENBLOOM; KATZ, 2015; MATHIAS, 2018; ONDER, 2019).

Além da dor, alguns sintomas estão relacionados com a síndrome da FM, como a fadiga, distúrbios do sono, que repercutem negativamente na qualidade de vida (CHONG, 2009; DE HEER et al., 2014; MATHIAS; CANT; BURKE, 2018). Nota-se que pessoas acometidas pela dor crônica, como na FM, são afetadas drasticamente pela incapacidade funcional, afetando suas atividades da vida diária (DAILEY, 2016). Além disso, pacientes diagnosticados com FM são mais propensos ao desenvolvimento de cinesiofobia, resultando na redução dos níveis de atividade física (LARSSON, 2016; MILLER et al., 2020). A cinesiofobia está associada ao medo de movimentar-se, hipervigilância e comportamento de evitação, características que implicam no bem estar físico, psicológico e social (LARSSON, 2016; LARSSON et al., 2016; KOÇYİĞİT; AKALTUN, 2020).

Estima-se que 4,3% da população mundial possui FM, sendo mais prevalente em mulheres, entretanto, essa taxa pode variar de acordo com o país investigado, no Brasil é em torno de 2% (DE SOUZA; PERISSINOTTI, 2018). A etiologia da FM ainda permanece desconhecida, porém a literatura atual tem discutido acerca do envolvimento de diversos fatores, entre eles, sensibilização central mediada por mecanismos endógenos e anormalidade do sistema nervoso autônomo, fatores genéticos e psicossociais (BRADLEY, 2009; CHONG, 2009; SLUKA; CLAUW, 2016).

### **2.2 Fisiopatologia da fibromialgia**

O mecanismo fisiopatológico da FM ainda não foi totalmente elucidado, porém, estudos tem evidenciado a participação de alguns fatores como alterações do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, redução da concentração de 5-HT, aumento nos níveis de SP e aumento na liberação de glutamato no corno dorsal da medula espinal, somação medular de vias ascendentes da dor, hipoativação do sistema modulador da dor, sensibilização de nociceptores periféricos e centrais, desbalanço autonômico, diminuição da sensibilidade do reflexo barorreceptor e aumento de citocinas pró-inflamatórias (DESANTANA; SLUKA, 2008;

OLIVEIRA et al., 2012; RODRIGUEZ-PINTÓ et al., 2014; SLUKA; CLAUW, 2016). Esses fatores são as possíveis explicações para a exacerbação e continuidade da dor na fibromialgia.

Acerca da dor, *inputs* periféricos chegam no corno dorsal da medula espinal através de fibras do tipo A-delta, A-beta (mielinizadas) e C (desprovida de bainha de mielina) podendo ativar tanto interneurônios de segunda ordem quanto neurônios de projeção à medula espinal. Os estímulos nocivos são detectados por receptores nociceptivos e, por meio de neurônios denominados de primeira ordem, enviam impulsos ao corno dorsal (STAUD et al., 2001; ROCHA et al., 2007). Seguindo as vias sensoriais, ascendem para regiões supraespinais, especificamente, pelos tratos espino-reticular, paleoespino-talâmico e neoespino-talâmico (STAUD et al., 2001; PRICE; STAUD, 2005), respectivamente. As fibras do tipo C são as principais responsáveis pela manutenção dos estímulos no corno dorsal, caracterizando somação temporal (figura 2) (STAUD et al., 2001; ROCHA et al., 2007).

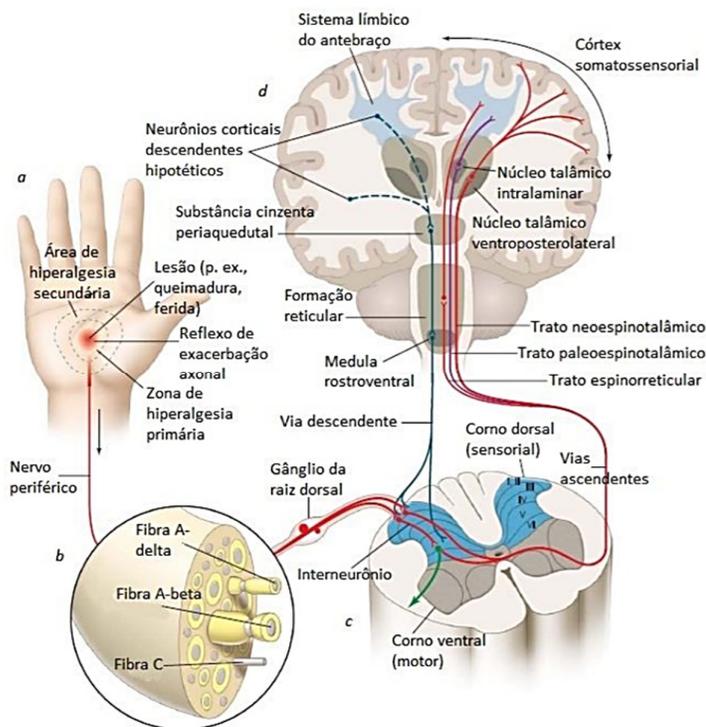
No corno dorsal da medula espinal, existe uma gama de receptores que interagem com substâncias advindas dos nociceptores e promovem sensibilização dos neurônios pós-sinápticos. Dentre os receptores envolvidos estão o responsivo à SP, neurocinina-1, neurocinina-2, N-metil-D-aspartato (NMDA), alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropionico (AMPA), cainato e capsaicina (PRICE; STAUD, 2005; SLUKA; CLAUW, 2016). O processo de sensibilização desses receptores é proveniente de estímulos mecânico, térmico e diminuição do pH (ativação de canais iônicos com detecção de ácido - ASICs) (SLUKA et al., 2003; PRICE; STAUD, 2005; DEVAL et al., 2010).

Sucessivos estímulos de fibras do tipo C podem resultar em sensibilização de neurônios de segunda ordem aumentando a frequência e o prolongamento de *inputs* à nível central, a manutenção desse mecanismo está associada a somação temporal sendo caracterizado como *windup* (STAUD et al., 2001, 2004). O *windup* corresponde a sobreposição de *inputs* ascendentes em comparação com os descendentes.

Por outro lado, vias descendentes inibitórias da dor são responsáveis por modular a informação nociceptiva. Substância cinzenta periaquedutal, bulbo rostral ventromedial (núcleos da rafe e reticular gigantocelular), locus ceruleus e núcleo parabraquial são regiões que estão envolvidas na inibição da dor (VANEGAS; SCHAIBLE, 2004). Neste contexto, neurônios eferentes de vias opioidérgicas centrais descendem pela porção rostral ventromedial e estimulam a liberação de neuromoduladores inibitórios (serotonina, noradrenalina, dopamina) que implicam no aumento da inibição (VANEGAS; SCHAIBLE, 2004).

Os mecanismos neurofisiológicos que contemplam a FM estão relacionados ao processo de sensibilização central, oriundo do aumento de estímulos excitatórios no corno dorsal da

medula espinal que induz o aumento da facilitação e diminuição da inibição da dor (PRICE et al., 2002).



**Figura 1.** Ilustração de um estímulo externo, na região palmar, desencadeando ativação de terminações nervosas livres que resultará no efeito de wind up e somação temporal. Também são mostradas interações entre as vias ascendentes e descendentes da dor (OAKLANDER, 2011).

### 2.3 Modelo de dor muscular crônica difusa

Modelos animais têm sido desenvolvidos a fim de investigar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos em doenças, assim como, para elucidar novas formas de prevenção e tratamento. No tocante da FM, o modelo de salina ácida é fortemente consolidado na literatura, o mesmo é capaz de desenvolver hiperalgesia generalizada (SLUKA; KALRA; MOORE, 2001; DESANTANA; SLUKA, 2008; DESANTANA, 2013), aumento da atividade autonômica simpática, diminuição da sensibilidade do barorreflexo (OLIVEIRA et al., 2012) e redução da atividade física voluntária (PRATT; FUCHS; SLUKA, 2013), sintomas semelhantes ao quadro clínico da fibromialgia.

Para o desenvolvimento e manutenção do modelo de DCMD, são administradas duas injeções de solução salina (pH 4,0) no músculo gastrocnêmio, unilateralmente, com intervalo de 2 a 5 dias entre as aplicações, implicando na diminuição bilateral do limiar mecânico de retirada de pata e muscular que é mantido por 4 semanas (SLUKA; KALRA; MOORE, 2001b;

DESANTANA, 2013). Neste modelo não há dano muscular ou inflamação, sendo evidente que a manutenção da hipersensibilidade é mediada por mecanismos centrais.

No entanto, os mecanismos neurofisiológicos envolvidos na indução da hiperalgesia do modelo de dor muscular crônica difusa são à níveis periférico, espinal e supraespinal. Canais iônicos de detecção de ácido (ASICs), especificamente o ASIC3, nos aferentes musculares são os responsáveis pelo início da hiperalgesia decorrente da primeira injeção de salina ácida (SLUKA; KALRA; MOORE, 2001; SLUKA et al., 2003). Na segunda injeção, aumenta-se a liberação de neurotransmissores excitatórios (glutamato) e diminui os inibitórios (glicina) na medula rostral ventromedial promovendo o desenvolvimento de hiperalgesia difusa (SKYBA; KING; SLUKA, 2002).

Alterações à nível cortical como aumento na fosforilação de ERK e transmissão excitatória aumentada do núcleo parabraquial para o núcleo central de amígdala (CHENG et al., 2011), aumento da fosforilação de ERK no tálamo paraventricular (CHEN et al., 2010), também são elencadas ao modelo de salina ácida.

Após indução da dor muscular difusa, por decorrência da sensibilização central, o modelo é mantido independente de impulso nociceptivo, sendo sustentado substancialmente por mecanismos centrais. Na medula espinal, neurônios mostram maior sensibilidade a estímulos mecânicos bilateralmente. Aumento nas concentrações de glutamato, na fosforilação da subunidade NR1 do receptor NMDA e na fosforilação do fator transcricional CREB desencadeiam aumento dos impulsos na medula espinal (HOEGGER-BEMENT; SLUKA, 2003; DESANTANA, 2013).

#### **2.4 Tratamentos farmacológico e não farmacológicos na fibromialgia**

Diversos tipos de tratamento são recomendados com o intuito de reduzir os sintomas associados a FM, são eles, os farmacológicos e não farmacológicos. Quanto ao tratamento farmacológico, são demonstradas melhorias no quadro da dor, assim como nos sintomas de depressão, sensibilidade e na qualidade do sono, quando tratados com antidepressivos tricíclicos (GODFREY, 1996; MORET; BRILEY, 2006). Dentre esses, a amitriptilina tem sido utilizada pela promoção de analgesia e dos sintomas associados. A amitriptilina é um fármaco que possui ação sobre os transportadores de monoaminas, inibindo a recaptção de 5-HT, noradrenalina e dopamina, auxiliando no aumento da inibição da dor (BRYSON; WILDE, 1996; LAWSON, 2002, 2017). Apesar dos benefícios, a amitriptilina pode promover efeitos adversos, como sonolência, constipação e palpitações (RIEDIGER et al., 2017).

Além disso, os tratamentos não farmacológicos têm sido fortemente recomendados para indivíduos com FM, tais como: programas de exercício físico, intervenções baseadas na psicologia e eletroterapia (JOHNSON et al., 2017; ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019). No geral, os tratamentos não farmacológicos são descritos na literatura como tratamentos de primeira linha para pacientes fibromiálgicos. Entidades mundiais, como a *American Pain Society* e *Association of Scientific Medical Societies in Germany* sugerem a prática de exercício físico como uma das principais ferramentas para diminuição da dor em pacientes com FM (SULLIVAN, 2007; LANGHORST et al., 2013).

No âmbito do exercício físico, o treinamento de resistência é conhecido por promover melhora das capacidades físicas, como aumento da força muscular e da massa muscular, aumento da densidade mineral óssea e redução do percentual de gordura (BUSCH et al., 2013; BAO et al., 2020). Diversos estudos clínicos têm preconizado a prescrição de treinamento de resistência para a FM, demonstrando diminuição na intensidade da dor, aumento da força muscular, melhora da variabilidade da frequência cardíaca, melhora da qualidade de vida e melhora nos sintomas de depressão e ansiedade (FIGUEROA et al., 2007; LARSSON et al., 2015; ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019).

Todavia, a compreensão dos mecanismos neurofisiológicos do TR acerca da FM favorecerá a otimização da prescrição dessa modalidade. Porém, ainda não existe na literatura estudos experimentais que avaliem as repercussões comportamentais e físicas em modelos animais de FM sobre o ER. Diante disso, se faz necessário investigar mecanismos subjacentes do treinamento de resistência em modelos animais que mimetizam os sintomas da FM.

## **2.5 Exercício Físico**

Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado a importância da prática de atividade física regular e do exercício físico na prevenção e no tratamento de condições de dor crônica, tais como: dor lombar, osteoartrite, dor relacionada ao câncer, enxaqueca e fibromialgia (AMIN, 2018; ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019; DAVENPORT et al., 2019; FERIOLI et al., 2019; KRAUS et al., 2019). Principais órgãos como o Centro de Controle e Prevenção de Doenças e a Organização Mundial da Saúde, recomendam a prática de no mínimo 150 minutos semanais de atividade física moderada a vigorosa para dispor dos benefícios à saúde.

Sendo assim, é de suma importância que indivíduos com quadro de dor crônica sejam encorajados à prática de hábitos saudáveis, como praticar exercícios físicos e manter alimentação saudável. Porém, pessoas que reportam dor são menos propensas a aderir a prática

de exercícios físicos, implicando em condições que se associam a comportamento sedentário (MILLER et al., 2020; NIJS et al., 2020). Diante disso, um estilo de vida sedentário é capaz de tornar o indivíduo mais susceptível ao desenvolvimento de dor, assim como, exacerbar a dor dos que já a possuem, além de contribuir para o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis, como a hipertensão arterial sistêmica, diabetes e câncer (LARSSON, 2016; MILLER et al., 2020; NIJS et al., 2020).

Cabe salientar que a atividade física é caracterizada por qualquer movimento corporal que envolva gasto energético acima dos níveis de repouso. Sob outra perspectiva, o exercício físico é considerado um tipo de atividade física sistematizada, na qual requer movimentos corporais sequenciados, planejados e estruturados (DASSO, 2019). O exercício físico é de fundamental importância para diminuição da dor, aumento da resistência muscular, aumento da coordenação motora, redução da gordura corporal, como também auxilia na diminuição do estresse e da ansiedade e melhora da qualidade do sono, fatores que resultam em uma melhor qualidade de vida para pessoas que vivem com dor crônica (BUSCH et al., 2013; LANGHORST et al., 2013; LARSSON et al., 2015; ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019).

Apesar dos benefícios decorrentes da prática de exercício físico de longa duração, apenas uma única sessão de exercício físico pode promover aumento ou diminuição da dor em indivíduos que possuem dor crônica (LIMA; ABNER; SLUKA, 2017; SLUKA; FREY-LAW; HOEGER BEMENT, 2018b). Dessa forma, questões relacionadas a prescrição do exercício, como o tipo, a intensidade e o volume precisam ser melhor compreendidas para otimizar a prescrição do treinamento (FRAGALA et al., 2019).

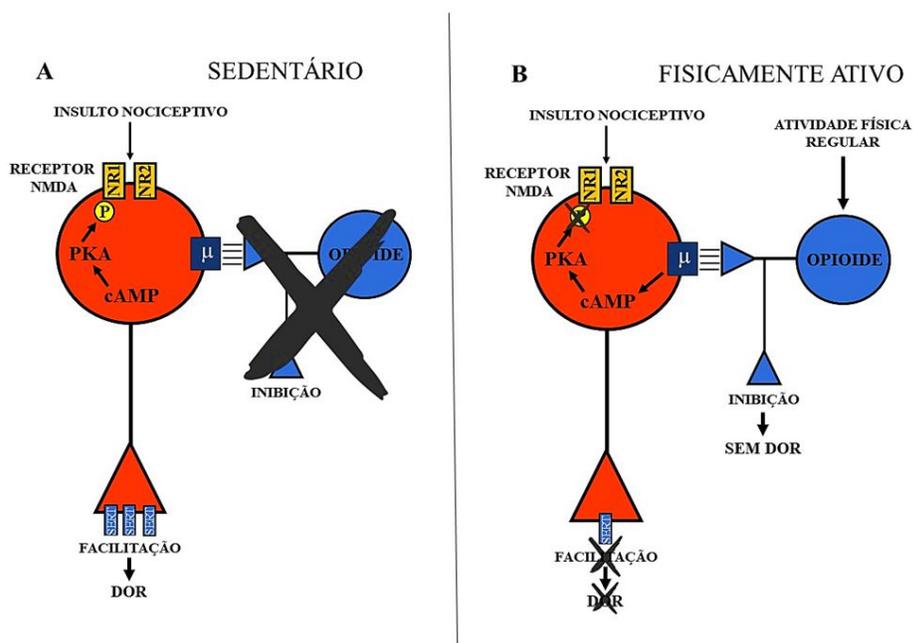
São escassos os estudos que investigam os efeitos do TR sobre a FM. Uma revisão sistemática acerca do TR em pacientes com FM evidenciou melhoras no bem-estar global, nos sintomas de dor, fadiga e depressão e, na força, potência e ativação muscular (BUSCH et al., 2013). Os benefícios do TR sob as respostas analgésicas em humanos acometidos por dor crônica já são claros. Diante disso, é necessário estudos que investiguem os efeitos do TR sobre modelos que mimetizem os sintomas da FM.

## **2.6 Neurofisiologia do exercício e dor**

Diversos estudos tem voltado o interesse na compreensão dos mecanismos neurofisiológicos (centrais e periféricos) do exercício físico na prevenção e melhora da dor em modelos animais de dor muscular neuropática, inflamatória e não inflamatória (BEMENT; SLUKA, 2005a; PALANDI et al., 2020; SARTORI et al., 2020). O esclarecimento desses

mecanismos pode contribuir para melhor direcionamento na prescrição, como no entendimento da melhor dose de exercício para dor crônica.

No tocante da neurofisiologia, mecanismos opioides, assim como aminas endógenas (serotonina, dopamina e noradrenalina) têm sido referidas como mediadores químicos capazes de promover analgesia por meio do exercício físico em modelos animais de dor (BEMENT; SLUKA, 2005a; LIMA; ABNER; SLUKA, 2017; SLUKA; FREY-LAW; HOEGER BEMENT, 2018b). À luz da ciência, o exercício físico pode ser capaz de aumentar a liberação de opioides endógenos que, por sua vez, se ligam aos receptores  $\mu$  no tronco cerebral, especificamente no bulbo rostral ventromedial, resultando em redução da fosforilação da subunidade NR1 do receptor NMDA, assim como na diminuição da expressão dos transportadores de serotonina, fatores que auxiliam na redução da facilitação e aumento da inibição da dor (Figura 1) (SLUKA; FREY-LAW; HOEGER BEMENT, 2018b).



**Figura 2.** Representação de mecanismos endógenos que participam da modulação da facilitação e inibição da dor em estilo de vida sedentário e fisicamente ativo. neurônios no bulbo rostral ventromedial, situado no tronco encefálico (SLUKA; FREY-LAW; HOEGER BEMENT, 2018b). Abreviações: NMDA, N-metil D-Aspartato; NR, Subunidade do receptor NMDA; PKA, Proteína quinase A; cAMP, Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico; SERT, Transportador de serotonina.

## **2.7 Exercício físico no modelo de dor muscular crônica difusa**

Em relação a DCMD, dois estudos avaliaram os efeitos da atividade física regular na prevenção da dor e dois elucidaram o papel do exercício físico no tratamento da hiperalgesia, sendo todos os estudos envolvendo exercício aeróbico (roda de corrida e esteira) (BEMENT; SLUKA, 2005b; SHARMA et al., 2010; SLUKA et al., 2013; BRITO; RASMUSSEN; SLUKA, 2017).

No tocante da prevenção, em estudo experimental, Sluka et al. (2013) mostraram que a atividade física regular realizada através de roda de corrida disponível nas caixas, durante 8 semanas, foi capaz de prevenir a diminuição do limiar mecânico de retirada de pata, produzindo analgesia antes do modelo de dor crônica muscular difusa ser induzido. O efeito de analgesia promovida pela atividade física foi associado a aumento da fosforilação da subunidade NR1 do receptor NMDA, contrapondo o observado em camundongos sedentários que foi aumentado (SLUKA et al., 2013).

Do mesmo modo, Brito et al. (2017) evidenciaram que camundongos submetidos a 8 semanas de atividade física regular em roda de corrida preveniram a hiperalgesia mecânica. O aumento do limiar mecânico de retirada da pata dos animais fisicamente ativos foi associado ao aumento de neurotransmissores opioidérgicos na substância cinzenta periaquedutal e no bulbo rostral ventromedial, sugerindo diminuição da sensibilidade nociceptiva. Além disso, a atividade física regular foi capaz de atenuar a expressão do transportador de serotonina que tem papel crucial na via inibição da nocicepção (BRITO; RASMUSSEN; SLUKA, 2017).

A respeito do exercício físico como forma de tratamento em pesquisa básica, Bement et al. (2005) demonstraram que 5 dias de exercício aeróbico de baixa intensidade realizados em esteira foi capaz de reverter a hiperalgesia mecânica de ratos machos com dor muscular crônica difusa. Ainda assim, elucidou aumento da liberação de neurotransmissores opioides (BEMENT; SLUKA, 2005b). Por outro lado, Sharma et al. (2010), utilizando exercício aeróbico 5 dias por semana durante 3 semanas, observaram redução da sensibilidade cutânea e mecânica no modelo de dor muscular crônica, promovendo diminuição da hiperalgesia muscular e sugerindo que os níveis aumentados de neurotrofina-3 no músculo gastrocnêmio podem estar fortemente associados ao efeito antinociceptivo. Vale ressaltar, que houve progressão tanto no volume quanto na intensidade do exercício aeróbico a cada semana (SHARMA et al., 2010).

Além de reduzir a dor, o TR promove aumento da força e resistência muscular (GENEEN et al., 2017), diminuição do percentual de gordura, reduz o estresse oxidativo, melhora o balanço autonômico (BRUM et al., 2000) e atenua a fadiga (ALVARENGA-FILHO

et al., 2016). Dessa forma, estudos que avaliem o efeito do TR sobre o modelo de DCMD precisam ser desenvolvidos.

## **2.8 Modelo experimental de treinamento resistido**

Modelos experimentais de exercício físico tem sido desenvolvido, ao longo dos anos, para compreensão das respostas e adaptações fisiológicas tanto em animais saudáveis quanto em condições patológicas (ISHIHARA et al., 1998; TAMAKI; UCHIYAMA; NAKANO, 1992; YARASHESKI; LEMON; GILLOTEAUX, 1990). Dessa forma, os modelos comumente utilizados na literatura são os exercícios aeróbicos (roda de corrida, esteira e exercício aquático) e os exercícios de resistência (subida em escada e baseado em agachamento). À luz da ciência, diversos estudos avaliaram os efeitos neurobiológicos (neurotransmissores, fatores tróficos e neuroanatômicos) dos exercícios aeróbicos (BEMENT; SLUKA, 2005b; SLUKA et al., 2013). Em contrapartida, poucos estudos investigaram as repercussões neurobiológicas do TR (por exemplo, exercício de força) sobre as repercussões neurobiológicas (GALDINO; DUARTE; PEREZ, 2010; DE SOUZA; DUARTE; DE CASTRO PEREZ, 2013; GALDINO et al., 2014).

Dessa forma, o modelo de exercício de agachamento em roedores tem apresentado ótimas respostas adaptativas tanto no contexto da força e hipertrofia muscular quanto na melhora de variados mecanismos cardiovasculares (NOTOMI et al., 2000; BARAUNA et al., 2005). Além disso, estudos tem avançado no entendimento sobre os efeitos centrais mediados por exercício de agachamento nos sintomas de dor (GALDINO; DUARTE; PEREZ, 2010; DE SOUZA; DUARTE; DE CASTRO PEREZ, 2013; GALDINO et al., 2014).

De Sousa et al. (2013) observaram, experimentalmente, antinocepção induzida por exercício em apenas uma sessão de agachamento, os animais realizaram 15 séries de 15 repetições com 120 segundos de repouso entre as séries e intensidade de 65% a 75% de 1 repetição máxima (1RM). Esse estudo verificou ativação de receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos, sugerindo participação das catecolaminas no processo de analgesia (DE SOUZA; DUARTE; DE CASTRO PEREZ, 2013).

Da mesma forma, Galdino et al. (2010) evidenciaram efeito antinociceptivo imediatamente após exercício de agachamento, havendo aumento sustentado do limiar nociceptivo por 15 minutos, mediado por ativação de receptores opioides, sendo realizado 15 séries de 15 repetições com intervalo de 120 segundos entre as séries e intensidade de 65% a 75% de 1RM. No mesmo estudo, comparou-se o efeito antinociceptivo em animais treinados e sedentários, o grupo treinado realizou 3 séries de 10 repetições com 120 segundos de intervalo entre as séries, durante 12 semanas, sendo 3 vezes por semana. Foi verificado aumento do limiar

nociceptivo apenas no grupo treinado, sendo mantido até 45 dias (GALDINO; DUARTE; PEREZ, 2010).

Além disso, Galdino et al. (2014), verificaram ativação de receptores endocanabinóides CB1 e CB2 promovendo antinocicepção decorrente de uma sessão de exercício de agachamento, sendo realizado 15 séries de 15 repetições com intervalo de 120 segundos entre as séries e intensidade de 70% de 1RM indicando aumento da expressão e ativação dos receptores CB1 na região periaquedutal dorsal e ventral, apoiando a interação do mecanismo endocanabinóide acerca do exercício de agachamento em modelo experimental (GALDINO et al., 2014).

Até dado momento, não existe na literatura estudos que avaliem o efeito do treinamento resistido no modelo de dor muscular crônica difusa. Portanto, se faz necessário o entendimento das respostas comportamentais relacionadas ao modelo de dor crônica muscular difusa sob tratamento por meio do exercício de resistência.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar os efeitos do treinamento resistido em modelo animal de dor crônica muscular difusa.

#### **3.2 Específicos**

Investigar os efeitos do treinamento resistido em um modelo de dor crônica muscular difusa:

- na hiperalgesia mecânica secundária;
- no deslocamento motor;
- na coordenação motora;
- na força muscular.

## 4 CASUÍSTICA E MÉTODO

### 4.1 Aspectos éticos e animais

O projeto foi desenvolvido de acordo com aspectos éticos do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), com aprovação da Comissão de Ética no uso de Animais da Universidade Federal de Sergipe (CEUA/UFS nº 1354250619; anexo A). Para o desenvolvimento desta pesquisa, foram selecionados 24 ratos machos do tipo *Wistar*, pesando entre 250 e 350g, advindos do Biotério Setorial do Laboratório de Pesquisa em Neurociências da Universidade Federal de Sergipe (LAPENE).

Os animais foram mantidos em ciclo claro-escuro de 12 h, e todos os testes foram realizados durante o ciclo claro. Os ratos foram alojados em estante ventilatória com fluxo de ar isolado (Alesco®, modelo AL22, Monte Menor, SP, Brasil), em grupos de 4 animais, em caixas de material acrílico (Alesco® Monte Menor, SP, Brasil). A temperatura foi mantida em 22°C, com ingestão de ração (Nuvilab®, Chapecó, SC, Brasil) e água disponíveis *ad libitum*.

### 4.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo experimental, aleatorizado, encoberto e controlado. Este estudo foi desenvolvido de acordo com as recomendações preconizadas pelo ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experimentos). Os animais foram alocados em seus respectivos grupos, por meio de envelopes opacos selados contendo as letras A, B, C e D, sendo relativamente proporcional aos 4 grupos do estudo. Os envelopes foram abertos imediatamente antes da alocação para intervenção, por um avaliador cego.

Quanto à experimentação do estudo, dois operadores previamente treinados foram responsáveis pela execução do protocolo de treinamento resistido (intervenção), enquanto um terceiro operador ficou responsável pela coleta das variáveis (avaliação).

Os animais foram alocados em quatro grupos (tabela 1), divididos em: 1) Treinamento resistido (TR); 2) Controle do treinamento resistido (CTR); 3) Amitriptilina (AMITRIP); e 4) Controle da Amitriptilina (CAM). No grupo TR, após indução do DCMD com salina ácida, os animais realizaram o treinamento resistido utilizando intensidade equivalente a 40% da estabelecida no teste de 1 repetição máxima (1RM). No grupo CTR, a partir da administração de salina ácida, os animais receberam apenas eletroestimulação.

Os animais do grupo AMITRIP receberam tratamento farmacológico por meio de injeção de salina neutra + amitriptilina na região intraperitoneal, enquanto no grupo CAM foi aplicado somente o veículo utilizado para administração do fármaco (salina neutra).

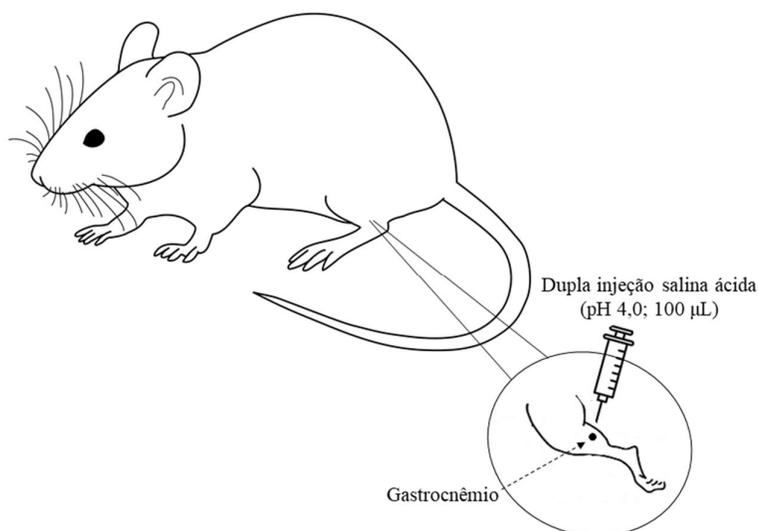
Grupos	Número de animais (n)
Treinamento resistido 40% + DCMD	6
Controle do treinamento resistido + DCMD	6
Amitriptilina intraperitoneal + DCMD	6
Salina neutra intraperitoneal + DCMD	6
<b>Total</b>	<b>24</b>

**Quadro 1.** Distribuição de animais por grupo.

### 4.3 Procedimentos

#### 4.3.1 Indução do modelo de dor crônica muscular difusa

Para indução do DCMD, foi utilizado um modelo de dor muscular não inflamatória que promove hiperalgesia generalizada, sem que haja dano de fibra muscular. Para isso, foram aplicadas duas injeções de substância salina ácida (SA) (pH 4,0; 100  $\mu$ L por injeção), administradas com intervalo de cinco dias, unilateralmente, por via intramuscular, no músculo gastrocnêmio esquerdo (Figura 2). Ainda assim, asseguramos de que no momento da indução, o animal foi anestesiado com isoflurano vaporizado a uma concentração de 4% (BioChimico®, Itatiaia, RJ, Brasil) (SLUKA; KALRA; MOORE, 2001; DESANTANA; CRUZ; SLUKA, 2013).



**Figura 3.** Aplicação de dupla injeção de salina ácida (pH 4,0; 100  $\mu$ L por injeção), unilateral, no gastrocnêmio. Fonte: Arquivo do Laboratório de Pesquisa em Neurociências – UFS.

### **4.3.2 Administração do fármaco**

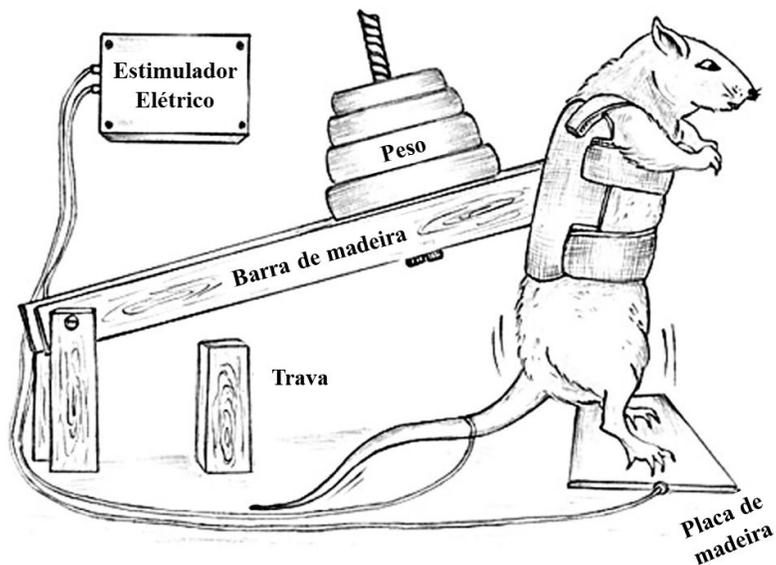
O fármaco cloridrato de amitrilina (AMITRIP), sob forma de sal, foi administrado, por via intraperitoneal, sendo diluído em salina neutra no volume de 1 mL/kg. Após indução do modelo de DCMD, os animais destinados ao grupo AMITRIP passaram por 26 dias de tratamento com AMITRIP (10 mg/kg/dia) (Pharma manipulações®, Lagarto, Sergipe, Brasil). Enquanto os animais do grupo controle da amitriptilina receberam, durante o mesmo período de tratamento, salina neutra (BURKE; FINN; ROCHE, 2015; HIROKI et al., 2017).

### **4.3.3 Protocolo de treinamento resistido**

Os animais do grupo treinamento resistido (TR) 40% e controle do TR (CTR) foram submetidos à aclimação diária durante uma semana, sendo realizada por um período de 10 minutos no aparelho de TR proposto por Tamaki et al. (1992) (figura 6). Para realização do TR, os animais foram estimulados a executar o exercício por meio de um eletrodo posto na cauda e conectado a um estimulador elétrico (IBRAMED®, Amparo, SP, Brasil). Os parâmetros para eletroestimulação serão 20 V, com duração de 0,3 s em intervalos de 3 s (ARAUJO et al., 2013; FONTES et al., 2014), tentando-se padronizar a dose de eletroestimulação e exercício de maneira unificada para cada componente animal.

Após aclimação, os animais que realizaram o TR foram submetidos ao teste de uma repetição máxima (1RM) para estimar a carga máxima para o exercício de agachamento e quantificar a força muscular. O teste de 1RM foi repetido quinzenalmente para que houvesse manutenção da intensidade de treino e registro da progressão da força muscular. Os animais foram tratados três vezes por semana, durante 4 semanas. O protocolo de treinamento resistido consistiu de 3 séries de 10 repetições com intervalo de 90 segundos entre as séries, utilizando 40% da intensidade estabelecida pelo teste de 1RM (MACEDO et al., 2016).

Além disso, os animais alocados no grupo CTR também foram submetidos a eletroestimulação na cauda com intensidade e intervalo similares ao grupo TR, mas sem carga estipulada através do teste de RM.



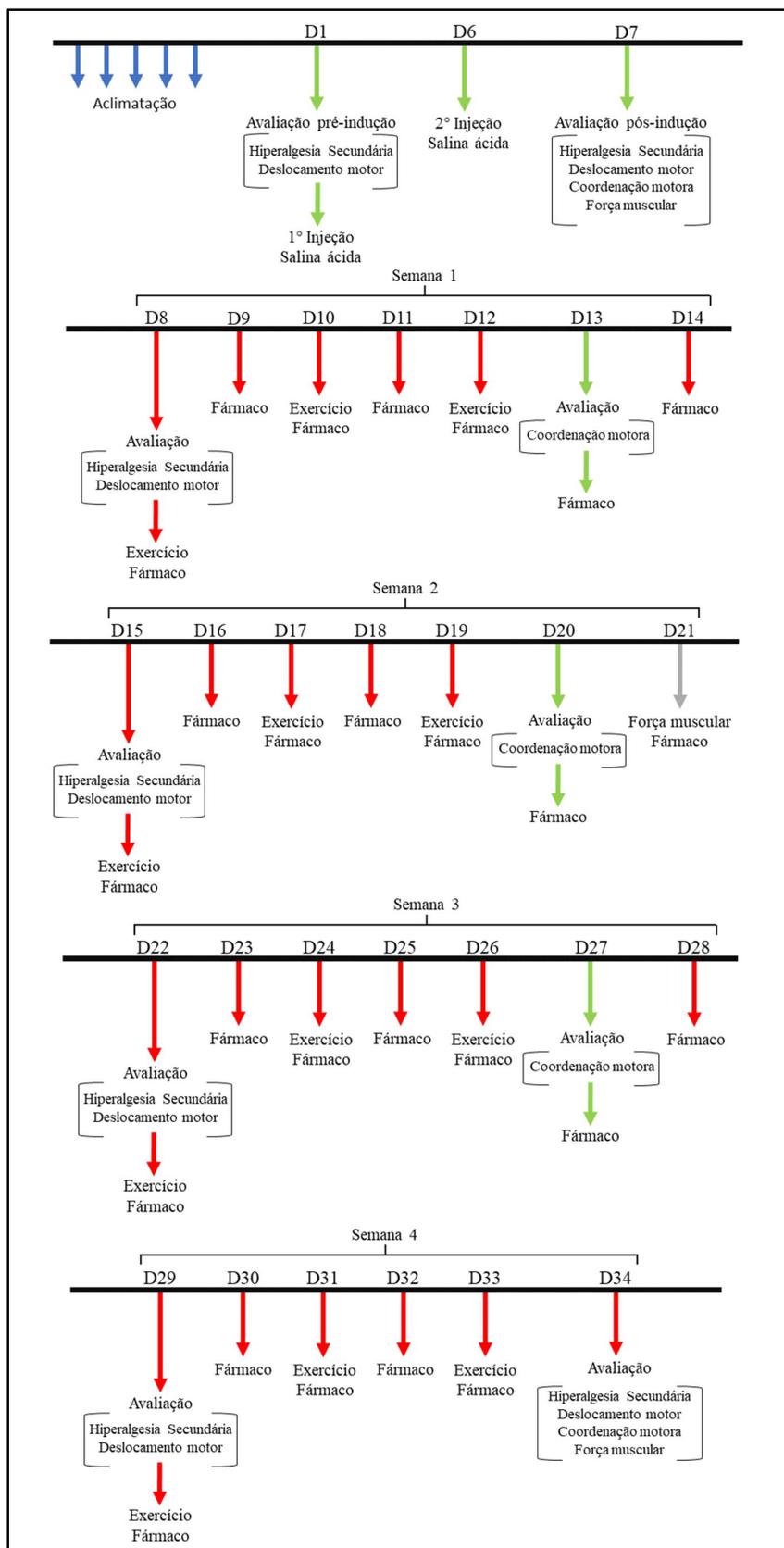
**Figura 4.** Aparelho utilizado para realizar o treinamento de força proposto por Tamaki et al. (1992) (adaptado por BARAUNA et al., 2005).

#### 4.4 Delineamento Experimental

As etapas seguidas na realização deste trabalho estão descritas na linha do tempo (figura 5). As atividades foram iniciadas com o processo de alocação aleatória dos animais, sendo adicionados em gaiolas separadas por grupo, seguido de aclimação realizada no período de cinco dias. Após aclimação, no primeiro dia (D1), foi realizada a avaliação do comportamento basal do limiar mecânico sensitivo e deslocamento motor. Logo após, foi administrada a primeira injeção de salina ácida nos animais em todos os grupos.

No quinto dia (D6), foi administrada a segunda injeção de salina ácida. No dia seguinte (D7), foi realizada avaliação comportamental para comprovar o desenvolvimento da DCMD. Além das avaliações de comportamento e deslocamento motor, também foi realizada avaliação da coordenação motora e força muscular (nos grupos TR e CTR) no D7. Adiante, iniciamos o protocolo de treinamento resistido (com estimulação elétrica para execução do exercício) no grupo TR, eletroestimulação no grupo CTR, assim como o tratamento com amitriptilina e salina neutra nos grupos AMITRIP e CAM, respectivamente.

Os animais de todos os grupos foram submetidos a avaliação comportamental no período inicial de cada semana (D8, D15, D22 e D29), durante 4 semanas. Além disso, nos dias 13, 20, 27 e 34, a coordenação motora dos animais de todos os grupos foi avaliada. Para reajuste de carga e avaliação da força muscular, os animais dos grupos TR e CTR realizaram o teste de 1RM (D7, D21 e D34).



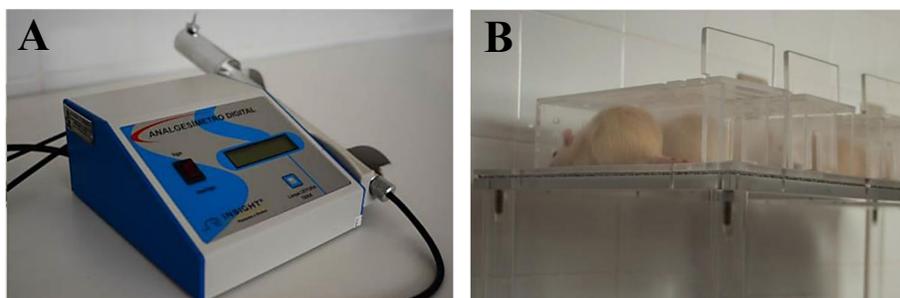
**Figura 5.** Delineamento experimental do protocolo de indução e do tratamento de todos os grupos semanalmente. Abreviação: D, dia.

## 4.5 Desfechos

### 4.5.1 Limiar mecânico de retirada de pata

O limiar mecânico de retirada de pata foi mensurado por meio do analgesímetro digital (von Frey) (Insight®, Ribeirão Preto, SP, Brasil) (Figura 6A). Inicialmente, os animais foram adicionados em uma plataforma cúbica transparente sobre uma superfície de metal vasada (figura 6B), onde foram aclimatados ao teste de limiar mecânico sensitivo durante 30 minutos, a cada 15 minutos foram realizadas estimulações de pressão na superfície plantar das patas traseiras.

Para realização da avaliação, o estímulo foi aplicado três vezes nas patas traseiras de cada animal, até que o mesmo realizasse o movimento de retirada da pata, mediante estímulo. O valor médio das três repetições foi definido como o limiar mecânico de retirada de pata, sendo este interpretado como hiperalgesia mecânica secundária (cutânea). Enfatizamos que, de acordo com Sluka et al. (1999), esse método de avaliação mostra alto potencial de confiabilidade estatística.



**Figura 6.** A) Aparelho analgesímetro digital utilizado para avaliar o limiar mecânico de retirada de pata. B) Plataforma cúbica transparente sobre superfície de metal vasada. Fonte: Arquivo do laboratório de Pesquisa em Neurociência - LAPENE.

### 4.5.2 Atividade Locomotora

A distância percorrida e a velocidade média foram avaliadas por meio do monitor de atividades, o qual obteve os dados por meio de um software (Insight®, Ribeirão Preto, SP, Brasil) (Figura 4). A estrutura do equipamento é composta por uma plataforma com sensores de luz infravermelha nas laterais (Monitor de Atividades, Insight®, Ribeirão Preto, SP, Brasil), além de um cubo de acrílico (34,5 cm de altura x 45 cm de profundidade x 45 cm de largura, EP 149, Insight®, Ribeirão Preto, SP, Brasil), o qual impede que os animais saiam do instrumento. Dessa forma, cada animal foi colocado individualmente no equipamento, onde

permaneceu por um período de 5 minutos e teve sua movimentação gravada e averiguada (FILIPPIN et al., 2013).



**Figura 7.** Monitor de Atividades-IR utilizado para avaliar a atividade locomotora de animais. Fonte: insightltda.com.br, Insight®, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

#### 4.5.3 Teste de coordenação motora

A coordenação motora foi avaliada por meio do Rota Rod (AVS®, São Carlos, SP, Brasil) (Figura 5). O equipamento utilizado para medir estas variáveis é motorizado, utilizando aceleração progressiva, variante de 0 a 20 rpm. Primariamente, os animais foram aclimatados dois dias seguidos com o aparelho a 0 rpm e, 24 horas após indução do DCMD, foram submetidos ao Rota Rod em funcionamento, a uma atividade de velocidade constante de 15 rotações por minuto (rpm).

É importante salientar que quando foi verificada a permanência de 120 segundos, a velocidade foi reajustada para 18 rpm. O tempo de execução foi registrado até a permanência do animal no aparelho ou até que se completassem 150 segundos; mediante três tentativas, a cada sessão realizada, foi considerado o maior valor, ou seja, tempo de permanência no aparelho (SLUKA; KALRA; MOORE, 2001).



**Figura 8.** Rota Rod utilizado para avaliar a coordenação motora de animais. Fonte: Arquivo do Laboratório de Pesquisa em Neurociência - LAPENE.

#### 4.5.4 Força muscular

A força muscular foi avaliada por meio do aparelho Tamaki conforme desenvolvido por Tamaki et al. (1992) (Figura 4). O equipamento utilizado possui uma barra de madeira, na qual os pesos em gramas eram adicionados, fixada em um eixo de rotação vertical. Os animais foram postos em posição vertical com auxílio de um colete e seus membros posteriores foram estabilizados sobre uma plataforma de madeira. Foram colocados elétrodos na cauda dos animais para realização de estímulo elétrico, auxiliando na execução do exercício. O teste de 1 repetição máxima foi realizado para verificar a força muscular dos animais, sendo realizadas três tentativas e classificada como força muscular o maior peso em quilogramas carregado por cada animal.

#### 4.6 Descarte

Ao término da execução do protocolo experimental, todos os animais foram eutanasiados e acondicionados em sacos plásticos devidamente identificados como material infectante. Assim, foram entregues para coleta seletiva de lixo biológico da instituição, de acordo com a legislação vigente.

#### 4.7 Análise Estatística

Os valores foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média, tendo o Microsoft excel, 2018, como instrumento de tabulação. Para avaliar a normalidade da amostra, para cada variável, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. O teste t de amostras independentes foi utilizado

para avaliação comportamental e de deslocamento motor nos momentos pré-indução e pós-indução. O teste de variância ANOVA para medidas repetidas e pós-teste de Tukey foram utilizados para avaliar os momentos antes, durante e após o tratamento. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para análise entre os grupos e Friedman para intragrupo na variável coordenação motora. Para análise da força muscular foi utilizado ANOVA de uma via. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . Em todos esses procedimentos foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad Software®, San Diego-CA, EUA). O cálculo do tamanho do efeito (d) foi realizado de acordo com a fórmula proposta por Cohen (Cohen, 1977). Os resultados foram interpretados de acordo com os valores expressos no Quadro, sendo levado em consideração a metodologia utilizada no estudo.

Insignificante	Pequeno	Médio	Grande	Muito grande
$\leq 0,19$	0,20 – 0,49	0,50 – 0,79	0,80 – 1,29	$\geq 1,30$

**Quadro 2.** Valores de referência para o tamanho do efeito, segundo Cohen (1977) e Rosenthal (1996).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Modelo de dor crônica muscular difusa

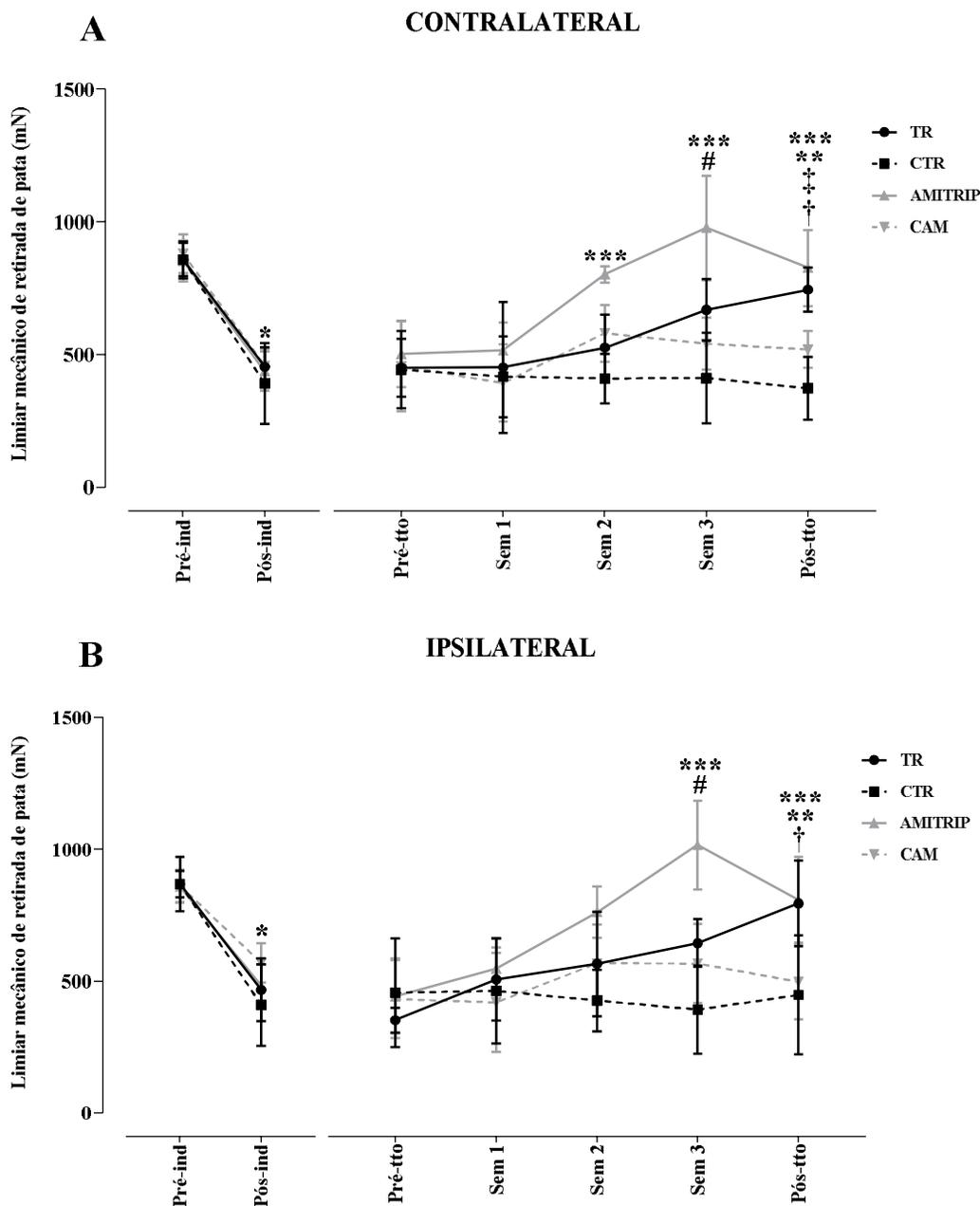
Após aplicação de dupla injeção intramuscular de salina ácida, houve diminuição significativa do limiar de retirada da pata contralateral (Figura 9A) e da ipsilateral (Figura 9B) quando se comparou o momento pré-tratamento com o basal em todos os grupos experimentais ( $p < 0,0001$ ). Essa diminuição do limiar de retirada da pata é interpretada como hiperalgesia mecânica.

### 5.2 Hiperalgesia Secundária

Na análise entre os grupos, observou-se maior limiar mecânico de retirada da pata contralateral ( $p = 0,0011$ ) e ipsilateral ( $p = 0,0271$ ) do grupo TR comparado com o CTR após o tratamento, também foi observado maior limiar mecânico no grupo AMITRIP em relação ao CAM na pata contralateral ( $p = 0,0206$ ), mas não na pata ipsilateral ( $p = 0,0879$ ) no pós-tratamento. No entanto, não houve diferença entre os grupos TR e AMITRIP em ambas as patas ( $p > 0,05$ ) no pós-tratamento. Apenas na terceira semana, o grupo AMITRIP se mostrou com maior limiar mecânico de retirada na pata contralateral ( $p = 0,0190$ ) e ipsilateral ( $p = 0,0112$ ) quando comparado com o grupo TR.

Comparando-se os momentos pré e pós-tratamento, houve aumento significativo do limiar de retirada da pata contralateral ( $p = 0,0345$ ) e pata ipsilateral ( $p = 0,0006$ ) no grupo TR, assim como no grupo AMITRIP para pata contralateral ( $p = 0,0098$ ) e ipsilateral ( $p = 0,0140$ ). Além disso, houve aumento do limiar mecânico de retirada da pata contralateral na segunda ( $p = 0,0270$ ) e na terceira ( $p < 0,0001$ ) semana e ipsilateral apenas na terceira semana ( $p < 0,0001$ ) quando se comparou com o pré-tratamento no grupo AMITRIP.

Os grupos CTR e CAM não apresentaram diferença significativa na análise intragrupo e intergrupo. Valores de referência da pata contralateral (Interação:  $F(12, 100) = 3,617$ ;  $p = 0,0002$ . Fator tempo:  $F(4, 100) = 11,05$ ;  $p < 0,0001$ . Fator grupo:  $F(3, 100) = 28,86$ ;  $p < 0,0001$ ). Valores de referência da pata ipsilateral (Interação:  $F(12, 100) = 3,539$ ;  $p = 0,0002$ . Fator tempo:  $F(4, 100) = 9,897$ ;  $p < 0,0001$ . Fator grupo:  $F(3, 100) = 17,66$ ;  $p < 0,0001$ ). Na análise intergrupo do tamanho do efeito no momento pós-tratamento quando se comparou os grupos TR e CTR na pata contralateral foi obtido o valor de 3,14, enquanto na pata ipsilateral 1,53, classificando-os como muito grande. Da mesma forma, os valores do tamanho do efeito foram classificados como muito grande quando comparado o grupo AMITRIP com o CAM tanto na pata contralateral (4,44) quanto na ipsilateral (2,18).



**Figura 9.** Limiar mecânico de retirada da pata contralateral (A) e ipsilateral (B) (em mN) referente aos animais dos grupos Treinamento Resistido (TR), Controle do Treinamento Resistido (CTR), Amitriptilina (AMITRIP) e Controle da Amitriptilina (CAM) nos momentos pré-indução (antes da primeira injeção de salina ácida), pró-indução (após indução da dor crônica muscular difusa), pré-tratamento, a cada semana de tratamento e pós-tratamento. Os dados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. No momento pré e pós-indução (teste t de amostras independentes) e os momentos pré-tratamento, semanas e pós-tratamento (ANOVA de duas vias para medidas repetidas, seguido de *post hoc* de Tukey). Abreviações: IND, indução; SEM, semana; TTO, tratamento. \* $p < 0,05$  diferença entre pré e pós-indução de todos os grupos, \*\* $p < 0,05$  em relação ao pré-tratamento do grupo TR, \*\*\* $p < 0,05$  em relação ao pré-tratamento do grupo AMITRIP, † $p < 0,05$  diferença entre os grupos TR e CTR, ‡ $p < 0,05$  diferença entre o grupo AMITRIP e CAM, # $p < 0,05$  diferença entre o grupo TR e AMITRIP.

**Quadro 3.** Tamanho do efeito das comparações intergrupos do momento pós-tratamento do limiar mecânico de retirada de pata.

PATA CONTRALATERAL			PATA IPSILATERAL		
Comparação Intergrupo	Tamanho do efeito (d)	Classificação	Comparação Intergrupo	Tamanho do efeito (d)	Classificação
TR x CTR	3,14	Muito grande	TR x CTR	1,53	Muito grande
AMITRIP x CAM	4,44	Muito grande	AMITRIP x CAM	2,18	Muito grande

TR: Treinamento Resistido. CTR: Controle do Treinamento Resistido. AMITRIP: Amitriptilina. CAM: Controle da Amitriptilina.

### 5.3 Deslocamento Motor

#### 5.3.1 Distância Percorrida

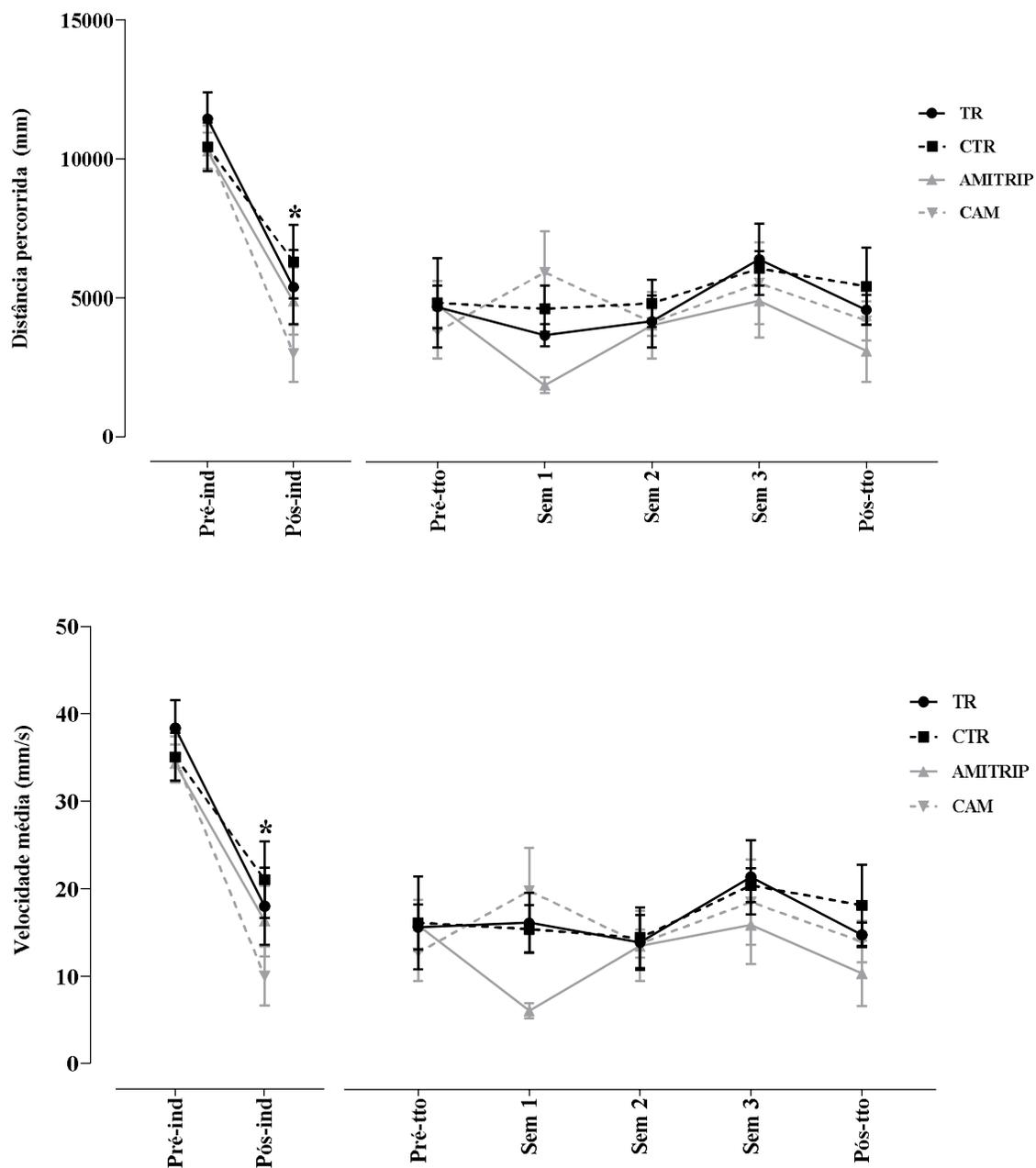
Após indução do modelo de dor crônica muscular difusa, houve diminuição da distância percorrida em todos os grupos quando comparado o momento pós-indução do pré-indução ( $p < 0,0001$ ).

Na análise entre os grupos, não houve diferença entre os grupos avaliados em nenhum dos tempos de medida ( $p > 0,05$ ). Na análise intragrupo, não foi observada diferença significativa quando comparado o pré-tratamento das semanas 1, 2, 3 e o pós-tratamento ( $p > 0,05$ ). Fator interação:  $F(12, 100) = 0,6678$ ;  $p = 0,7783$ . Fator tempo:  $F(4, 100) = 1,694$ ;  $p = 0,1573$ . Fator grupo:  $F(3, 100) = 1,717$ ;  $p = 0,1683$ .

#### 5.3.2 Velocidade Média

Assim como na distância percorrida, foi observada redução da velocidade média ( $p < 0,0001$ ) em todos os grupos 24 horas após aplicação da segunda injeção de salina ácida quando comparado a pré-indução.

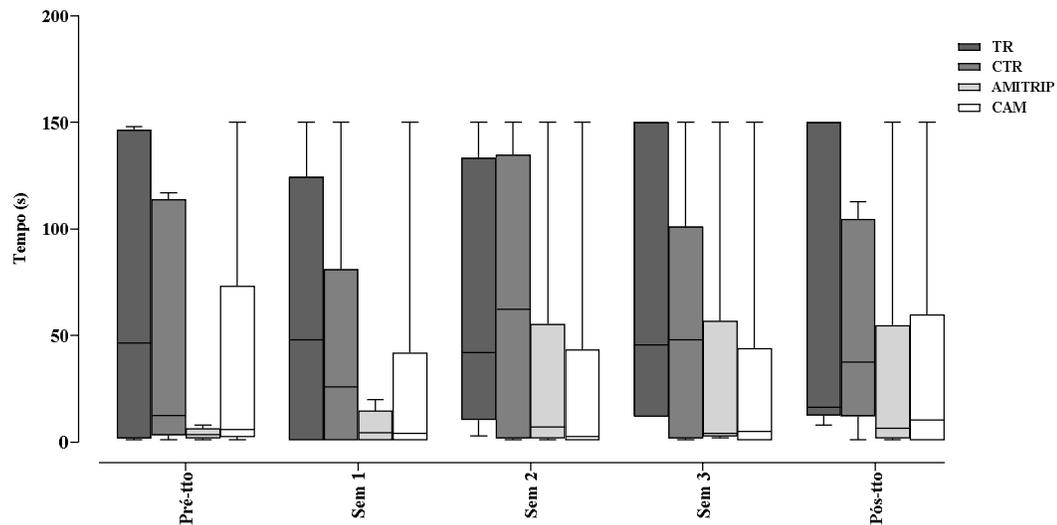
Na análise entre os grupos referente aos momentos pré-tratamento, semana 1, semana 2, semana 3 e pós-tratamento, não foi possível observar diferença significativa na velocidade média ( $p > 0,05$ ). Da mesma forma, na análise intragrupo, não ocorreu diferença significativa quando se compararam todos os momentos ( $p > 0,05$ ). Fator interação:  $F(12, 100) = 0,6371$ ;  $p = 0,8059$ . Fator tempo:  $F(4, 100) = 1,449$ ;  $p = 0,2236$ . Fator grupo:  $F(3, 100) = 1,727$ ;  $p = 0,1664$ .



**Figura 10.** Distância percorrida (mm) e velocidade média (mm/s) referente aos animais dos grupos Treinamento Resistido (TR), Controle do Treinamento Resistido (CTR), Amitriptilina (AMITRIP) e Controle da Amitriptilina (CAM) nos momentos pré-indução (antes da primeira injeção de salina ácida), pró-indução (após indução da dor crônica muscular difusa), pré-tratamento, a cada semana de tratamento e pós-tratamento. Os dados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. No momento pré e pós-indução (teste t de amostras independentes) e os momentos pré-tratamento, semanas e pós-tratamento (ANOVA de duas vias para medidas repetidas, seguido de post hoc de Tukey). Abreviações: IND, indução; SEM, semana; TTO, tratamento. \* $p < 0,0001$  diferença entre pré e pós-indução.

#### 5.4 Coordenação motora e equilíbrio

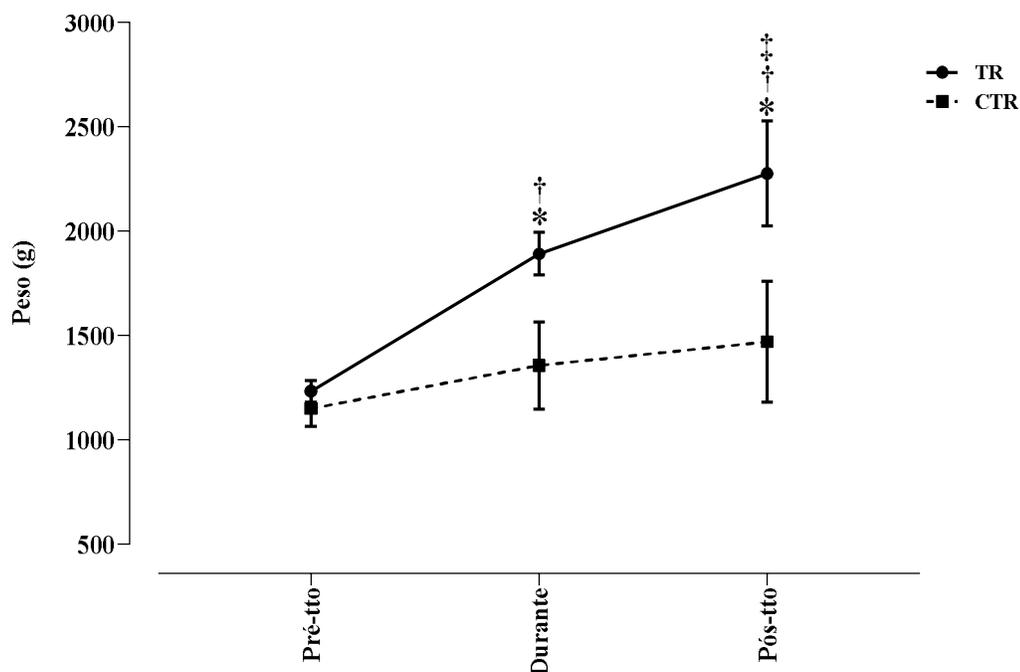
Não foi possível observar diferença significativa na coordenação motora e equilíbrio entre os grupos em todos os momentos de medida ( $p>0,05$ ). A mesma condição foi demonstrada na análise intragrupo, não havendo diferença significativa após tratamento ( $p>0,05$ ).



**Figura 11.** Coordenação motora e equilíbrio medidos em tempo (s) referente aos animais dos grupos Treinamento Resistido (TR), Controle do Treinamento Resistido (CTR), Amitriptilina (AMITRIP) e Controle da Amitriptilina (CAM) nos momentos pré-tratamento, a cada semana de tratamento e pós-tratamento. Os dados são apresentados como mediana e intervalos interquartis. Kruskal-Wallis para análise intergrupo e Friedman para análise intragrupo. Abreviações: IND, indução; SEM, semana; TTO, tratamento.

#### 5.5 Força Muscular

Foi observada diferença significativa da força muscular entre os grupos TR e CTR, durante ( $p=0,0002$ ) e após o tratamento ( $p=0,0004$ ). Na análise intragrupo, notou-se aumento estatisticamente significativo da força no grupo TR tanto durante o período de tratamento ( $p<0,0001$ ) quanto no pós-tratamento ( $p<0,0001$ ) quando comparado com o pré-tratamento. Além disso, observou-se aumento significativo da força durante o tratamento comparado à medida pré-tratamento no grupo TR ( $p=0,0024$ ). Os valores do tamanho do efeito na análise intergrupo no momento pós-tratamento foram classificados como muito grande (2,78).



**Figura 12.** Força muscular dos membros posteriores referente aos animais dos grupos Treinamento Resistido (TR) e Controle do Treinamento Resistido (CTR) nos momentos pré-tratamento (após indução da dor crônica muscular difusa), durante o tratamento (duas semanas após início do tratamento-D21) e pós-tratamento (após tratamento a longo prazo). Os dados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. ANOVA de uma via para análise intragrupo e teste t de amostras independentes para avaliar entre os grupos. Abreviações: IND, indução; TTO, tratamento. \* $p < 0,05$  diferença entre os grupos TR e CTR, † $p < 0,05$  em relação ao pré-tratamento do grupo TR, ‡ $p < 0,05$  em relação ao durante do grupo TR. Abreviações: TTO, tratamento.

**Quadro 4.** Tamanho do efeito das comparações intergrupo do momento pós-tratamento da força muscular.

FORÇA MUSCULAR		
Comparação Intergrupo	Tamanho do efeito (d)	Classificação
TR x CTR	2,78	Muito grande

TR: Treinamento Resistido. CTR: Controle do Treinamento Resistido.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou que o treinamento resistido de baixa intensidade utilizando 40% da carga máxima promoveu redução da hiperalgesia mecânica provocada pelo modelo de dor crônica muscular difusa, assim como aumento da força muscular, quando realizado três vezes por semana durante quatro semanas. Ainda são escassos os estudos que avaliam os efeitos do treinamento físico no modelo de dor crônica muscular difusa. Esse é o primeiro estudo experimental que investigou os efeitos do treinamento resistido como ferramenta de tratamento na hiperalgesia mecânica de animais.

Após 4 semanas subsequentes de treinamento resistido, observou-se aumento do limiar mecânico sensitivo no grupo exercitado. Em contrapartida, animais pertencentes ao grupo controle permaneceram fisicamente inativos durante todo o protocolo, apenas recebendo eletroestimulação com ausência de movimento. Assim, os animais fisicamente inativos apresentaram hiperalgesia mecânica, a qual foi mantida até o término do protocolo, sugerindo não haver efeito antinociceptivo nesse grupo.

A inatividade física pode ser um fator preditor para o desenvolvimento de dor crônica. Diante disso, Brito et al. (2017) mostraram que animais fisicamente inativos são mais susceptíveis ao desenvolvimento de hiperalgesia primária e secundária após indução do modelo de dor crônica muscular difusa, enquanto animais submetidos a atividade física, em rodas de corrida, durante 8 semanas preveniram o desenvolvimento de hiperalgesia secundária após modelo induzido. Segundo os autores, os mecanismos associados a essa alteração envolve o aumento da expressão do SERT, como observado no grupo fisicamente inativo (BRITO; RASMUSSEN; SLUKA, 2017). No presente estudo, após indução desse mesmo modelo de dor, os animais fisicamente inativos apresentaram hiperalgesia secundária sustentada, sugerindo que o aumento da expressão da SERT pode ser um mecanismo presente neste fenômeno.

Assim como encontrado no grupo treinamento resistido, a diminuição da hiperalgesia secundária também foi vista no grupo que utilizou o fármaco tricíclico amitriptilina. Em estudos anteriores, a utilização crônica de amitriptilina foi capaz de atenuar a hiperalgesia secundária em modelos animais de dor neuropática (BURKE; FINN; ROCHE, 2015; HIROKI et al., 2017). Na prática clínica, a amitriptilina é um fármaco prescrito para redução de dor e de sintomas associados a fibromialgia (BRYSON; WILDE, 1996; LAWSON, 2002, 2017). Porém, é importante destacar que a cronicidade do seu uso pode acarretar em efeitos adversos, como sonolência, constipação e palpitações (RIEDIGER et al., 2017).

Dessa forma, os benefícios do treinamento resistido observados nesse estudo reforçam a importância da sua prática em pacientes com fibromialgia. Vale salientar que a prática do

treinamento resistido, quando realizado adequadamente, é desprovido de efeitos colaterais. Sendo assim, a inclusão dos pacientes fibromiálgicos em programas de treinamento resistido pode maximizar os efeitos positivos provenientes do mesmo.

Entretanto, pacientes com dor crônica, incluindo a fibromialgia, tem baixa adesão a programas de exercício físico. A evitação do movimento e o medo de movimentar-se são complexidades que caracterizam o comportamento denotado nestes pacientes (LARSSON, 2016; KOÇYİĞİT; AKALTUN, 2020). Diante disso, estudos que evidenciam a segurança e benefícios da prática do treinamento resistido sobre essa população podem encorajar pacientes e subsidiar profissionais à otimização do treinamento.

Quanto aos mecanismos fisiológicos associados aos benefícios do tratamento da dor crônica mediado pelo exercício físico, Bement et al. (2005) mostraram que há participação da via opioidérgica na diminuição da hiperalgesia mecânica sensitiva no modelo de dor crônica muscular difusa proveniente do exercício aeróbio de baixa intensidade.

Além disso, no estudo de Sharma et al. (2010), foi evidenciado que o treinamento aeróbio de moderada intensidade após 3 semanas promoveu redução da hiperalgesia mecânica no modelo de dor crônica muscular difusa, associado ao aumento dos níveis de neutrofina-3 no músculo gastrocnêmio. A neutrofina-3 é considerada uma molécula antinociceptiva e seu aumento pode impactar benéficamente na redução da hiperalgesia mecânica (SHARMA et al., 2010). Assim sendo, a superexpressão de neurotrofina-3 pode estar associada ao tratamento e à prevenção do desenvolvimento de hiperalgesia secundária neste modelo (GANDHI, 2004; SHARMA et al., 2010). Sugerimos que a ativação de receptores opioides, bem como o aumento dos níveis de neutrofina-3 podem estar envolvidos nos mecanismos associados a redução da hiperalgesia mecânica observada nesse protocolo de exercício. Mesmo se tratando de modalidades de exercício com características distintas, tais como a execução do movimento e a via energética, ambas promovem efeitos antinociceptivos, auxiliando no tratamento da dor crônica.

O modelo utilizado no atual estudo para realização do treinamento resistido, utiliza a eletroestimulação como estímulo para produzir o movimento por meio de um comportamento de reforço negativo (STRICKLAND; SMITH, 2016). Por sua vez, este pode provocar alterações neurobiológicas no animal. Apesar de alguns estudos mostrarem que o estresse provocado pela eletroestimulação no animal pode ter efeito aversivo ou analgésico. No presente estudo, no qual foi utilizado esse recurso tanto no grupo TR quanto no grupo CTR, observou-se que os efeitos do exercício de resistência se sobrepuseram ao estresse desse estímulo.

Em outra perspectiva, esse estudo evidenciou que o treinamento resistido de baixa intensidade promoveu aumento da força muscular. Da mesma forma, estudos que utilizaram o método TAMAKI de exercício como treinamento físico para avaliar adaptações cardiovasculares e hipertrofia em ratos saudáveis, observaram tanto aumento da força muscular quanto hipertrofia dos membros posteriores dos animais (BARAUNA et al., 2005; TAMAKI et al., 1992). Vale ressaltar que, até o presente momento, nenhum estudo avaliou a força muscular de animais submetidos ao treinamento resistido no modelo de dor crônica muscular difusa.

A literatura aborda que durante as primeiras semanas de treinamento resistido, ocorre aumento substancial da força muscular, proveniente de ajustes neurais que contribuem para a otimização do sinergismo muscular (KRAEMER et al., 1988). Mecanismos neurofisiológicos como aumento da liberação de neurotransmissores acetilcolina e aumento da sincronização no recrutamento de unidades motoras podem estar associadas ao aumento da força muscular (KRAEMER et al., 1988). Dessa forma, sugerimos que o aumento de força muscular observado no atual estudo pode ser proveniente de aprimoramento dos mecanismos neurais, assim como os mecanismos supracitados.

A analgesia produzida pelo treinamento resistido parece ser dependente do estímulo neuromuscular promovido. Porém, sobrecargas expressivas podem promover exacerbação de dor em indivíduos fibromiálgicos (LIMA; ABNER; SLUKA, 2017). Dessa forma, a adequação da intensidade pode ser um fator crucial na prescrição de treinamento resistido para essa população, podendo otimizar os efeitos positivos proveniente deste treino. Adicionalmente, é evidenciado que treinamento resistido promove adaptações neuromusculares independente da intensidade, mas a dimensão da adaptação é inerente a intensidade (GABRIEL; KAMEN; FROST, 2006).

No estudo de Macedo et al. (2016), foi observado que 8 semanas de treinamento resistido em animais saudáveis utilizando volume e intensidade do exercício similares ao nosso protocolo (3 séries de 10 repetições com intensidade de 40%), além do aumento de força, foi evidenciado aumento da biodisponibilidade endotelial de óxido nítrico em animais submetidos ao método de exercício resistido desenvolvido por Tamaki (MACEDO et al., 2016; TAMAKI et al., 1992). Dessa forma, as contrações musculares subseqüentes do exercício resistido promovem aumento do estresse de cisalhamento, estimulando o aumento da produção das enzimas óxido nítrico sintase endotelial e neuronal, eNOS e nNOS, respectivamente, sendo enzimas estas correlacionadas com o aumento do óxido nítrico (MCCONELL et al., 2007; GALDINO; DA SILVA SANTOS, 2018).

Por sua vez, o óxido nítrico tem forte correlação com o processo de analgesia decorrente da produção de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). Kawano et al. (2009) mostraram que o GMPc ativado resulta na abertura de canais de potássio dependentes de adenosina trifosfato (ATP), promovendo analgesia (KAWANO et al., 2009). Dessa forma, a redução da hiperalgesia encontrada em nosso estudo pode ser resultante do aumento da via do óxido nítrico promovida pelo treinamento resistido.

Apesar das melhoras obtidas em nível de força muscular dos animais com dor crônica muscular difusa, não foi possível observar melhorias nos aspectos funcionais avaliados nesse estudo através das variáveis deslocamento motor e coordenação motora. No tocante à atividade motora, após dupla injeção de salina ácida, todos os grupos apresentaram redução da distância e da velocidade percorrida. Apesar dos benefícios observados na diminuição da hiperalgesia mecânica, o treinamento resistido não melhorou a atividade espontânea dos animais. Até o momento, nenhum estudo experimental avaliou a função motora de animais tratados com exercício físico no modelo de dor crônica muscular difusa. Entretanto, foi evidenciado nesse modelo de dor que há atividade reduzida em animais fisicamente inativos (PRATT; FUCHS; SLUKA, 2013).

Do mesmo modo, não foi possível observar melhora da coordenação motora em animais com dor crônica muscular difusa submetidos ao treinamento resistido. Similarmente, Sluka et al. (2013) mostraram que não houve melhora da coordenação motora em animais submetidos a 5 dias ou 8 semanas de atividade física regular (SLUKA et al., 2013). Diante disso, os efeitos analgésicos do treinamento resistido, bem como a melhora da força muscular parecem não estar envolvidos em mudanças na coordenação motora.

Na prática clínica, têm sido utilizado distintas intensidades de exercício físico, variando entre moderada a vigorosa, para o tratamento da fibromialgia (BUSCH et al., 2013). O presente estudo avaliou o treinamento resistido de baixa intensidade, visando potencial translação de estudos experimentais à prática clínica. Desfechos encontrados em um estudo que utilizou o treinamento resistido por 15 semanas na população de fibromiálgicos, evidenciou melhora da força muscular e redução na intensidade da dor, assim como observado neste estudo com modelo experimental de dor crônica muscular difusa (LARSSON et al., 2015).

Vale ressaltar que o modelo de exercício resistido utilizado no atual estudo assemelha-se a uma condição de agachamento comumente utilizado por humanos. Porém, a realização de movimentos apenas nos membros posteriores dos animais submetidos a este protocolo e não de forma generalizada para vários segmentos do corpo, pode ser a explicação para ausência de melhorias na atividade motora encontrada neste estudo.

Além disso, a predominância da força concêntrica sobre a força excêntrica dos membros posteriores dos ratos pode estar associada ao não desenvolvimento da coordenação motora ou de sinergismo muscular, que é essencial para realização de movimentos funcionais. Contudo, esse movimento que mimetiza o agachamento em humanos não se configura um movimento funcionalmente semelhante para o animal quadrupede.

É importante salientar que os testes utilizados no atual estudo para avaliar o deslocamento motor e a coordenação motora envolvem atividade funcional tanto dos membros posteriores quanto dos membros anteriores. Entretanto, como observado nesse estudo, o aumento da força muscular isolada em membros posteriores de animais com dor crônica muscular difusa não promoveu melhora da funcionalidade.

Portanto, sugerimos que estudos experimentais com modelos de exercício de resistência que envolvam ambos os membros, anteriores e posteriores, como o modelo de subida de escada, sejam utilizados com a finalidade de avaliar, além da hiperalgesia e a força muscular, a capacidade funcional de animais com dor crônica muscular difusa. Além disso, a associação treinamento resistido ao aeróbio pode maximizar os efeitos benéficos nesse modelo, uma vez que já é visto na literatura os efeitos antihiperalgésicos cutâneo e muscular promovidos pelo último no modelo de dor crônica muscular difusa (SHARMA et al., 2010).

A prescrição do treinamento resistido têm sido uma importante ferramenta no tratamento da dor crônica (BUSCH et al., 2013; GENEEN et al., 2017). Porém, ainda se faz necessária investigações sobre os mecanismos fisiológicos associados ao treinamento resistido nesse modelo de dor, objetivando correlacionar as principais vias de modulação da dor, possíveis neurotransmissores envolvidos às áreas espinais e supraespinais ativadas pelo treinamento resistido.

Como visto neste estudo a utilização do treinamento resistido, assim como da amitriptilina mostrou ajustes benéficos para o tratamento das disfunções presentes na dor crônica muscular difusa em um modelo experimental. Porém, esta pesquisa teve, como limitação, a falta de um grupo que associasse o treinamento resistido a utilização da amitriptilina, pois a comparação deste grupo com os grupos que realizaram apenas um dos tratamentos poderia subsidiar o conhecimento sobre possível maximização dos efeitos antinociceptivos visto neste modelo de dor.

Como perspectivas, visamos avaliar diferentes intensidades de treinamento resistido, analisar os efeitos da relação entre treinamento resistido e amitriptilina, além de investigar as vias descendentes inibitórias de dor que podem elucidar no mecanismo de ação do tratamento

da dor crônica muscular difusa. Tendo como possíveis alvos, a investigação do mecanismo opioidérgico, serotoninérgico, noradrenérgico e do óxido nítrico.

## 7 CONCLUSÃO

O treinamento resistido de baixa intensidade resultou em efeitos antihiperálgicos, além de melhorar a força muscular em animais submetidos ao modelo de dor crônica muscular difusa. Sugere-se que a investigação de outras intensidades de exercício também pode ser benéfica neste modelo. Em contrapartida, não foi observado melhora da capacidade funcional. Neste estudo foi utilizado exercício que mimetizava o agachamento, portanto, para esta finalidade hipotetizamos que são necessários exercícios resistidos que envolvam todos os membros dos animais. A compreensão dos aspectos comportamentais de ratos com dor crônica muscular difusa submetidos ao exercício resistido fornece subsídios para investigações futuras dos mecanismos fisiológicos envolvidos.

## REFERÊNCIAS

ACET, G. The Comparison of the Effectiveness of Amitriptilin and Pregabalin Treatment in Fibromyalgia Patients. **Northern Clinics of Istanbul**, 2017. Disponível em: <<http://kuzeyklinikleri.com/jvi.aspx?pdir=nci&plng=tur&un=NCI-61687>>. Acesso em: 13 maio. 2019.

ALVARENGA-FILHO, H. et al. Combined Exercise Training Reduces Fatigue and Modulates the Cytokine Profile of T-Cells from Multiple Sclerosis Patients in Response to Neuromediators. **Journal of Neuroimmunology**, v. 293, p. 91–99, abr. 2016.

AMIN, F. M. The Association between Migraine and Physical Exercise. p. 9, 2018.

ANDRADE, A.; SIECZKOWSKA, S. M.; VILARINO, G. T. Resistance Training Improves Quality of Life and Associated Factors in Patients With Fibromyalgia Syndrome. **PM&R**, v. 11, n. 7, p. 703–709, jul. 2019.

ARAUJO, A. J. S. de et al. Resistance Training Controls Arterial Blood Pressure in Rats with L-NAME- Induced Hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2013. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20130051>>. Acesso em: 13 maio. 2019.

ASHMAWI, H. A.; FREIRE, G. M. G. Peripheral and Central Sensitization. **Revista Dor**, v. 17, 2016. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1806-0013.20160044>>. Acesso em: 9 dez. 2020.

BAO, W. et al. Exercise Programs for Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Aging and disease**, v. 11, n. 4, p. 863, 2020.

BARAUNA, V. G. et al. CARDIOVASCULAR ADAPTATIONS IN RATS SUBMITTED TO A RESISTANCE-TRAINING MODEL. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 32, n. 4, p. 249–254, abr. 2005.

BEMENT, M. K. H.; SLUKA, K. A. Low-Intensity Exercise Reverses Chronic Muscle Pain in the Rat in a Naloxone-Dependent Manner. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 86, n. 9, p. 1736–1740, set. 2005a.

BEMENT, M. K. H.; SLUKA, K. A. Low-Intensity Exercise Reverses Chronic Muscle Pain in the Rat in a Naloxone-Dependent Manner. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 86, n. 9, p. 1736–1740, set. 2005b.

BIDONDE, J. et al. Exercise for Adults with Fibromyalgia: An Umbrella Systematic Review with Synthesis of Best Evidence. **Current Rheumatology Reviews**, v. 10, n. 1, p. 45–79, 14 set. 2014.

BOND, D. S. et al. Physical Activity and Quality of Life Improvements Before Obesity Surgery. **American Journal of Health Behavior**, v. 30, n. 4, p. 422–434, 1 jul. 2006.

BRADLEY, L. A. Pathophysiology of Fibromyalgia. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 12, p. S22–S30, dez. 2009.

BRITO, R. G.; RASMUSSEN, L. A.; SLUKA, K. A. Regular Physical Activity Prevents Development of Chronic Muscle Pain through Modulation of Supraspinal Opioid and Serotonergic Mechanisms: **PAIN Reports**, v. 2, n. 5, p. e618, 2017.

BRUM, P. C. et al. Exercise Training Increases Baroreceptor Gain Sensitivity in Normal and Hypertensive Rats. **Hypertension**, v. 36, n. 6, p. 1018–1022, dez. 2000.

BRYSON, H. M.; WILDE, M. I. Amitriptyline: A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Chronic Pain States. **Drugs & Aging**, v. 8, n. 6, p. 459–476, jun. 1996.

BURKE, N. N.; FINN, D. P.; ROCHE, M. Chronic Administration of Amitriptyline Differentially Alters Neuropathic Pain-Related Behaviour in the Presence and Absence of a Depressive-like Phenotype. **Behavioural Brain Research**, v. 278, p. 193–201, fev. 2015.

BUSCH, A. J. et al. Resistance Exercise Training for Fibromyalgia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 20 dez. 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010884>>. Acesso em: 13 maio. 2019.

CHEN, W.-K. et al. Cav3.2 T-Type Ca<sup>2+</sup> Channel-Dependent Activation of ERK in Paraventricular Thalamus Modulates Acid-Induced Chronic Muscle Pain. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 31, p. 10360–10368, 4 ago. 2010.

CHENG, S.-J. et al. Role of Extracellular Signal-Regulated Kinase in Synaptic Transmission and Plasticity of a Nociceptive Input on Capsular Central Amygdaloid Neurons in Normal and

Acid-Induced Muscle Pain Mice. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 6, p. 2258–2270, 9 fev. 2011.

CHONG, Y.-Y. Clinical Aspects and Management of Fibromyalgia Syndrome. v. 38, n. 11, p. 7, 2009.

CLAUW, D. J. Fibromyalgia: A Clinical Review. **JAMA**, v. 311, n. 15, p. 1547, 16 abr. 2014.

DAILEY, D. L. et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Reduces Pain, Fatigue and Hyperalgesia While Restoring Central Inhibition in Primary Fibromyalgia: **Pain**, v. 154, n. 11, p. 2554–2562, nov. 2013.

DAILEY, D. L. Perceived Function and Physical Performance Are Associated with Pain and Fatigue in Women with Fibromyalgia. p. 11, 2016.

DASSO, N. A. How Is Exercise Different from Physical Activity? A Concept Analysis: DASSO. **Nursing Forum**, v. 54, n. 1, p. 45–52, jan. 2019.

DAVENPORT, M. H. et al. Exercise for the Prevention and Treatment of Low Back, Pelvic Girdle and Lumbopelvic Pain during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **British Journal of Sports Medicine**, v. 53, n. 2, p. 90–98, jan. 2019.

DE HEER, E. W. et al. The Association of Depression and Anxiety with Pain: A Study from NESDA. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e106907, 15 out. 2014.

DE SOUZA, G. G.; DUARTE, I. D.; DE CASTRO PEREZ, A. Differential Involvement of Central and Peripheral A2 Adrenoreceptors in the Antinociception Induced by Aerobic and Resistance Exercise: **Anesthesia & Analgesia**, v. 116, n. 3, p. 703–711, mar. 2013.

DE SOUZA, J. B.; PERISSINOTTI, D. M. N. The Prevalence of Fibromyalgia in Brazil – a Population-Based Study with Secondary Data of the Study on Chronic Pain Prevalence in Brazil. p. 4, 2018.

DESANTANA, J. M. Animal Models of Fibromyalgia. p. 13, 2013.

DESANTANA, J. M.; SLUKA, K. A. Central Mechanisms in the Maintenance of Chronic Widespread Noninflammatory Muscle Pain. **Current Pain and Headache Reports**, v. 12, n. 5, p. 338–343, out. 2008.

DEVAL, E. et al. Acid-Sensing Ion Channels (ASICs): Pharmacology and Implication in Pain. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 128, n. 3, p. 549–558, dez. 2010.

FERIOLI, M. et al. Role of Physical Exercise in the Regulation of Epigenetic Mechanisms in Inflammation, Cancer, Neurodegenerative Diseases, and Aging Process. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 9, p. 14852–14864, set. 2019.

FIGUEROA, A. et al. Resistance Exercise Training Improves Heart Rate Variability in Women with Fibromyalgia. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 0, n. 0, p. 071116232005001-???, 14 nov. 2007.

FILIPPIN, L. I. et al. Temporal Development of Muscle Atrophy in Murine Model of Arthritis Is Related to Disease Severity. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 4, n. 3, p. 231–238, set. 2013.

FONTES, M. T. et al. Resistance Exercise Acutely Enhances Mesenteric Artery Insulin-Induced Relaxation in Healthy Rats. **Life Sciences**, v. 94, n. 1, p. 24–29, jan. 2014.

FRAGALA, M. S. et al. Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. p. 34, 2019.

GABRIEL, D. A.; KAMEN, G.; FROST, G. Neural Adaptations to Resistive Exercise: Mechanisms and Recommendations for Training Practices. **Sports Medicine**, v. 36, n. 2, p. 133–149, 2006.

GALDINO, G. et al. Acute Resistance Exercise Induces Antinociception by Activation of the Endocannabinoid System in Rats: **Anesthesia & Analgesia**, v. 119, n. 3, p. 702–715, set. 2014.

GALDINO, G. S.; DUARTE, I. D. G.; PEREZ, A. C. Participation of Endogenous Opioids in the Antinociception Induced by Resistance Exercise in Rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43, n. 9, p. 906–909, set. 2010.

GANDHI, R. Neurotrophin-3 Reverses Chronic Mechanical Hyperalgesia Induced by Intramuscular Acid Injection. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 42, p. 9405–9413, 20 out. 2004.

GENEEN, L. J. et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. In: THE COCHRANE COLLABORATION (Ed.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2017.

GILL, J. M. R.; CELIS-MORALES, C. A.; GHOURI, N. Physical Activity, Ethnicity and Cardio-Metabolic Health: Does One Size Fit All? **Atherosclerosis**, v. 232, n. 2, p. 319–333, fev. 2014.

GODFREY, R. G. A Guide to the Understanding and Use of Tricyclic Antidepressants in the Overall Management of Fibromyalgia and Other Chronic Pain Syndromes. **ARCH INTERN MED**, v. 156, p. 6, 1996.

GUR, A.; OKTAYOGLU, P. Status of Immune Mediators in Fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 12, n. 3, p. 175–181, jun. 2008.

HIROKI, T. et al. Repeated Administration of Amitriptyline in Neuropathic Pain: Modulation of the Noradrenergic Descending Inhibitory System. **Anesthesia & Analgesia**, v. 125, n. 4, p. 1281–1288, out. 2017.

HOEGER-BEMENT, M. K.; SLUKA, K. A. Phosphorylation of CREB and Mechanical Hyperalgesia Is Reversed by Blockade of the cAMP Pathway in a Time-Dependent Manner after Repeated Intramuscular Acid Injections. **The Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 13, p. 5437–5445, 2 jul. 2003.

JOHNSON, M. I. et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for Fibromyalgia in Adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 9 out. 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012172.pub2>>. Acesso em: 13 maio. 2019.

KATZ, J.; ROSENBLOOM, B. N.; FASHLER, S. Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder. **Chronic Pain**, p. 8, [s.d.]

KAWANO, T. et al. Nitric Oxide Activates ATP-Sensitive Potassium Channels in Mammalian Sensory Neurons: Action by Direct S-Nitrosylation. **Molecular Pain**, v. 5, p. 1744-8069-5–12, 4 set. 2009.

KOÇYİĞİT, B. F.; AKALTUN, M. S. Kinesiophobia Levels in Fibromyalgia Syndrome and the Relationship Between Pain, Disease Activity, Depression. **Archives of Rheumatology**, v. 35, n. 2, p. 214–219, 1 jun. 2020.

KRAUS, V. B. et al. Effects of Physical Activity in Knee and Hip Osteoarthritis: A Systematic Umbrella Review. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1324–1339, jun. 2019.

KWIATEK, R. Treatment of Fibromyalgia. **Australian Prescriber**, v. 40, n. 5, p. 179–183, 3 out. 2017.

LANGHORST, J. et al. Efficacy and Safety of Meditative Movement Therapies in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Rheumatology International**, v. 33, n. 1, p. 193–207, jan. 2013.

LARSSON, A. et al. Resistance Exercise Improves Muscle Strength, Health Status and Pain Intensity in Fibromyalgia—a Randomized Controlled Trial. **Arthritis Research & Therapy**, v. 17, n. 1, p. 161, dez. 2015.

LARSSON, C. Kinesiophobia and Its Relation to Pain Characteristics and Cognitive Affective Variables in Older Adults with Chronic Pain. p. 7, 2016.

LARSSON, C. et al. Impact of Pain Characteristics and Fear-Avoidance Beliefs on Physical Activity Levels among Older Adults with Chronic Pain: A Population-Based, Longitudinal Study. **BMC Geriatrics**, v. 16, n. 1, p. 50, dez. 2016.

LAWSON, K. Tricyclic Antidepressants and Fibromyalgia: What Is the Mechanism of Action? **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 11, n. 10, p. 1437–1445, out. 2002.

LAWSON, K. A Brief Review of the Pharmacology of Amitriptyline and Clinical Outcomes in Treating Fibromyalgia. **Biomedicines**, v. 5, n. 4, p. 24, 17 maio 2017.

LEUNG, A. et al. Regular Physical Activity Prevents Chronic Pain by Altering Resident Muscle Macrophage Phenotype and Increasing IL-10 in Mice. p. 23, 2017.

LIMA, L. V. et al. Short-Duration Physical Activity Prevents the Development of Activity-Induced Hyperalgesia through Opioid and Serotonergic Mechanisms: **PAIN**, v. 158, n. 9, p. 1697–1710, set. 2017.

LIMA, L. V.; ABNER, T. S. S.; SLUKA, K. A. Does Exercise Increase or Decrease Pain? Central Mechanisms Underlying These Two Phenomena: Exercise Pain and Analgesia. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 13, p. 4141–4150, 1 jul. 2017.

MACEDO, F. N. et al. Increased Nitric Oxide Bioavailability and Decreased Sympathetic Modulation Are Involved in Vascular Adjustments Induced by Low-Intensity Resistance Training. **Frontiers in Physiology**, v. 7, 28 jun. 2016. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphys.2016.00265/abstract>>. Acesso em: 5 dez. 2020.

MACFARLANE, G. J. et al. EULAR Revised Recommendations for the Management of Fibromyalgia. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 2, p. 318–328, fev. 2017.

MARTÍNEZ-LAVÍN, M. et al. Circadian Studies of Autonomic Nervous Balance in Patients with Fibromyalgia: A Heart Rate Variability Analysis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 41, n. 11, p. 1966–1971, nov. 1998.

MATHIAS, J. L. Sleep Disturbances and Sleep Disorders in Adults Living with Chronic Pain: A Meta-Analysis. p. 45, [s.d.]

MCCONELL, G. K. et al. Skeletal Muscle NNOS<sup>+</sup> Protein Content Is Increased by Exercise Training in Humans. v. 293, p. 9, 2007.

MILLER, M. B. et al. Chronic Pain Patients' Kinesiophobia and Catastrophizing Are Associated with Activity Intensity at Different Times of the Day. **Journal of Pain Research**, v. Volume 13, p. 273–284, jan. 2020.

MORET, C.; BRILEY, M. Antidepressants in the Treatment of Fibromyalgia. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 2, n. 4, p. 537–548, dez. 2006.

MORTON, R. W.; COLENSO-SEMPLE, L.; PHILLIPS, S. M. Training for Strength and Hypertrophy: An Evidence-Based Approach. **Current Opinion in Physiology**, v. 10, p. 90–95, ago. 2019.

NIJS, J. et al. Lifestyle and Chronic Pain across the Lifespan: An Inconvenient Truth? **PM&R**, v. 12, n. 4, p. 410–419, abr. 2020.

NOTOMI, T. et al. A Comparison of Resistance and Aerobic Training for Mass, Strength and Turnover of Bone in Growing Rats. **European Journal of Applied Physiology**, v. 83, n. 6, p. 469–474, 13 dez. 2000.

OLIVEIRA, L. R. et al. Induction of Chronic Non-Inflammatory Widespread Pain Increases Cardiac Sympathetic Modulation in Rats. **Autonomic Neuroscience**, v. 167, n. 1–2, p. 45–49, abr. 2012.

ONDER, H. Comorbid Fibromyalgia in Migraine Patients: Clinical Significance and Impact on Daily Life. p. 8, [s.d.]

PALANDI, J. et al. Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury and Physical Exercise in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 108, p. 781–795, jan. 2020.

PRATT, D.; FUCHS, P. N.; SLUKA, K. A. Assessment of Avoidance Behaviors in Mouse Models of Muscle Pain. **Neuroscience**, v. 248, p. 54–60, set. 2013.

PRICE, D. D. et al. Enhanced Temporal Summation of Second Pain and Its Central Modulation in Fibromyalgia Patients: **Pain**, v. 99, n. 1, p. 49–59, set. 2002.

PRICE, D. D.; STAUD, R. The Journal of Rheumatology. **The Journal of Rheumatology**, v. 32, p. 8, 2005.

RIEDIGER, C. et al. Adverse Effects of Antidepressants for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 8, p. 307, 14 jul. 2017.

ROCHA, A. P. C. et al. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, n. 1, p. 94–105, fev. 2007.

RODRIGUEZ-PINTÓ, I. et al. Fibromyalgia and Cytokines. **Immunology Letters**, v. 161, n. 2, p. 200–203, out. 2014.

SABHARWAL, R. et al. Exercise Prevents Development of Autonomic Dysregulation and Hyperalgesia in a Mouse Model of Chronic Muscle Pain: **PAIN**, v. 157, n. 2, p. 387–398, fev. 2016.

SARTORI, C. R. et al. Running Wheel Exercise Induces Therapeutic and Preventive Effects on Inflammatory Stimulus-Induced Persistent Hyperalgesia in Mice. **PLOS ONE**, v. 15, n. 10, p. e0240115, 13 out. 2020.

SHARMA, N. K. et al. Aerobic Exercise Alters Analgesia and Neurotrophin-3 Synthesis in an Animal Model of Chronic Widespread Pain. **Physical Therapy**, v. 90, n. 5, p. 714–725, 1 maio 2010.

SKYBA, D. A.; KING, E. W.; SLUKA, K. A. Effects of NMDA and Non-NMDA Ionotropic Glutamate Receptor Antagonists on the Development and Maintenance of Hyperalgesia Induced by Repeated Intramuscular Injection of Acidic Saline: **Pain**, v. 98, n. 1, p. 69–78, jul. 2002.

SLUKA, K. A. et al. Chronic Hyperalgesia Induced by Repeated Acid Injections in Muscle Is Abolished by the Loss of ASIC3, but Not ASIC1: **Pain**, v. 106, n. 3, p. 229–239, dez. 2003.

SLUKA, K. A. et al. Regular Physical Activity Prevents Development of Chronic Pain and Activation of Central Neurons. **Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 6, p. 725–733, 15 mar. 2013.

SLUKA, K. A.; CLAUW, D. J. Neurobiology of Fibromyalgia and Chronic Widespread Pain. **Neuroscience**, v. 338, p. 114–129, dez. 2016.

SLUKA, K. A.; FREY-LAW, L.; HOEGER BEMENT, M. Exercise-Induced Pain and Analgesia? Underlying Mechanisms and Clinical Translation: **PAIN**, v. 159, p. S91–S97, set. 2018a.

SLUKA, K. A.; FREY-LAW, L.; HOEGER BEMENT, M. Exercise-Induced Pain and Analgesia? Underlying Mechanisms and Clinical Translation: **PAIN**, v. 159, p. S91–S97, set. 2018b.

SLUKA, K. A.; KALRA, A.; MOORE, S. A. Unilateral Intramuscular Injections of Acidic Saline Produce a Bilateral, Long-Lasting Hyperalgesia. **Muscle & Nerve**, v. 24, n. 1, p. 37–46, jan. 2001.

STAUD, R. et al. Abnormal Sensitization and Temporal Summation of Second Pain (Wind-up) in Patients with Fibromyalgia Syndrome. p. 11, 2001.

STAUD, R. et al. Maintenance of Windup of Second Pain Requires Less Frequent Stimulation in Fibromyalgia Patients Compared to Normal Controls: **Pain**, v. 110, n. 3, p. 689–696, ago. 2004.

STRICKLAND, J. C.; SMITH, M. A. Animal Models of Resistance Exercise and Their Application to Neuroscience Research. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 273, p. 191–200, nov. 2016.

SULLIVAN, A. B. Role of Exercise in Managing Chronic Pain. **The Pain Clinic**, v. 19, n. 6, p. 263–269, dez. 2007.

TERRA, R. et al. Exercise Improves the Th1 Response by Modulating Cytokine and NO Production in BALB/c Mice. **International Journal of Sports Medicine**, v. 34, n. 07, p. 661–666, 20 dez. 2012.

TOTSCH, S. K.; SORGE, R. E. Immune System Involvement in Specific Pain Conditions. **Molecular Pain**, v. 13, p. 174480691772455, jan. 2017.

TSILIONI, I. et al. Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF Are Increased in Serum of Patients with Fibromyalgia Syndrome, Implicating Mast Cells. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 356, n. 3, p. 664–672, 10 fev. 2016.

ÜÇEYLER, N. et al. Reduced Levels of Antiinflammatory Cytokines in Patients with Chronic Widespread Pain. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 8, p. 2656–2664, ago. 2006.

VANEGAS, H.; SCHAIBLE, H.-G. Descending Control of Persistent Pain: Inhibitory or Facilitatory? **Brain Research Reviews**, v. 46, n. 3, p. 295–309, nov. 2004.

## ANEXO A



Universidade  
Federal de  
Sergipe

Comissão de Ética no  
Uso de Animais

## CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "EFEITO DO EXERCÍCIO RESISTIDO NAS FUNÇÕES MOTORAS, NOCICEPTIVAS E NOS PERFIS DE CITOCINAS EM MODELO ANIMAL DE DOR CRÔNICA MUSCULAR DIFUSA", protocolada sob o CEUA nº 1354250619 (ID 000102), sob a responsabilidade de **Josimari Melo de Santana e equipe; ANDRÉ LUIZ SILVA SANTOS** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Sergipe (CEUA/UFS) na reunião de 22/10/2019.

We certify that the proposal "EFFECT OF RESISTED EXERCISE IN THE MOTOR, NOCICEPTIVE FUNCTIONS AND PROFILE DE CITOKYNES IN THE ANIMAL MODEL OF DIFFUSE MUSCULAR CHRONIC PAIN", utilizing 48 Heterogenics rats (48 males), protocol number CEUA 1354250619 (ID 000102), under the responsibility of **Josimari Melo de Santana and team; ANDRÉ LUIZ SILVA SANTOS** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Sergipe (CEUA/UFS) in the meeting of 10/22/2019.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa \(Acadêmica\)](#)

Vigência da Proposta: de [08/2019](#) a [02/2020](#) Área: [Ciências da Saúde](#)

Origem: [Biotério da Universidade Federal de Sergipe](#)

Espécie: [Ratos heterogênicos](#)

sexo: [Machos](#)

idade: [3 a 5 meses](#)

N: [48](#)

Linhagem: [Ratos Wistar](#)

Peso: [250 a 350 g](#)

Local do experimento: [Laboratório de Pesquisa em Neurociência](#)

São Cristóvão, 26 de novembro de 2020

Prof. Dr. Josemar Sena Batista  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal  
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de Sergipe