



## PREVENÇÃO DA CRONIFICAÇÃO DA DOR MUSCULAR: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO FÍSICO

**Pesquisador Responsável:** Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira Fusaro, Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA) – UNICAMP

**Aluno:** Guilherme Domingos Brisque, 217182 FCA – UNICAMP

### INTRODUÇÃO:

De todas as dores que acometem o ser humano ao longo da sua existência, as dores musculares são uma das mais prevalentes e duradouras. Acometem mais de 40% da população, dificultam a movimentação funcional para as atividades de vida diárias, em 80% dos casos podem durar a vida toda, e são responsáveis por 29% das faltas ao trabalho (Manchikanti et al., 2009, Minson, 2009). No Brasil, uma recente pesquisa demonstrou que 28% da população apresenta algum tipo de dor muscular, sendo que, em 63% dos casos, a dor é classificada como crônica (IBOPE 2015). Apesar da sua alta prevalência não só no Brasil, mas no mundo, as dores crônicas não são tratadas adequadamente. Estima-se sucesso em torno de apenas 30% dos casos (Borsook et al., 2011).

É um consenso que a realização regular de exercícios físicos é importante para saúde e bem-estar geral. Mais recentemente, o exercício físico regular vem sendo apontado como uma abordagem bastante eficiente na prevenção de condições dolorosas crônicas (Landmark et al., 2011, 2013; Bement et al., 2005; Korb et al., 2010; Shankarappa et al., 2011; Sharma et al., 2010). Um recente projeto do nosso laboratório confirmou que animais submetidos ao físico, com intensidade moderada, antes de um insulto inflamatório, apresentam redução da dor muscular aguda (de Azambuja et al., 2020). Surpreendentemente, em experimento piloto demonstramos que o exercício físico também impede o estabelecimento da dor muscular crônica. Apesar desse caráter preventivo do exercício regular sobre a dor muscular, é de extrema importância conhecer se o exercício também apresentaria um caráter terapêutico, ou seja, se o exercício seria capaz de reduzir a intensidade da dor muscular crônica já estabelecida. Na literatura, há evidências sobre o potencial terapêutico do exercício após lesão neuropática (Almeida et al., 2015).

É importante destacar que a modalidade, intensidade e a duração do exercício físico são variáveis importantes no processo de modulação endógena da dor. Exercícios físicos realizados com intensidade alta, moderada ou baixa podem resultar em uma hipoalgesia eficiente (Mansi et al., 2014; Naugle et al., 2012, 2014; Vaegter et al., 2014; Hoeger Bement et al., 2008). Entretanto, para os exercícios de intensidade baixa, durações diárias mais longas são necessárias para o desenvolvimento da hipoalgesia (Hoeger Bement et al., 2008). Já para os exercícios de intensidades moderadas ou altas, um tempo mínimo é necessário. Quanto à modalidade, exercícios aeróbios e exercícios resistidos parecem apresentar a mesma eficiência na indução da hipoalgesia (Wewege et al., 2018). Entretanto, é preciso considerar um aspecto comum aos pacientes com dor crônica, que é a cinesiofobia, uma condição psicológica que resulta no medo de se movimentar (Lentz et al., 2009). Nesses casos, o exercício resistido parece ser a melhor opção, pois melhoram a força muscular e, indiretamente, previnem lesões e o aumento de dores musculares (Zwolski et al., 2017).

Considerando-se a relevância clínica da dor muscular crônica e as evidências positivas quanto a prática de exercícios físicos, o objetivo do presente estudo foi investigar diferentes protocolos de treinamentos físicos

aeróbios e resistidos, iniciados após um insulto inflamatório, com potencial terapêutico de prevenção da cronificação e manutenção da dor muscular crônica.

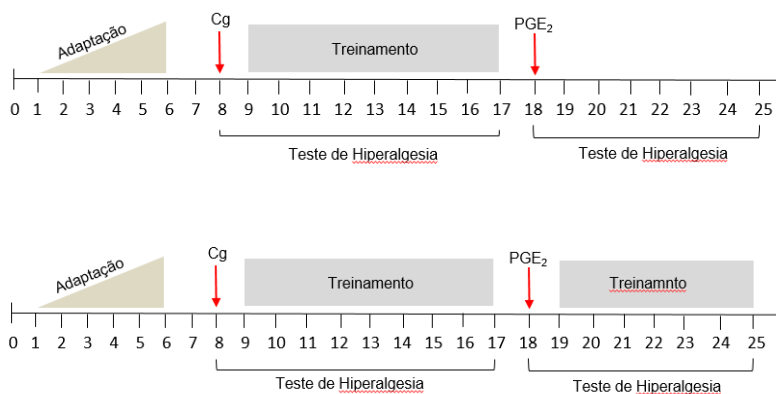
## MATERIAIS E MÉTODOS:

**Animais:** Camundongos machos Swiss (CEMIB-UNICAMP; CEUA: 5295-1). Diretrizes do comitê para pesquisa e ética da Associação Internacional para Estudo da Dor em animais conscientes (Zimmermann, 1983).

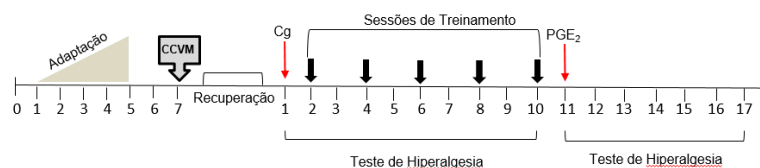
**Modelo de Hiperalgia Muscular Crônica e sua quantificação:** Os animais foram brevemente anestesiados por inalação de isoflurano (3-5%) e receberam a injeção de Carragenina (100 µg/20 µl) no ventre do músculo gastrocnêmio para indução da hiperalgia muscular aguda. No décimo dia após a administração do agente inflamatório, os animais receberam no mesmo local a injeção de Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>, 1µg/20µl) com o intuito de revelar a o estado crônico latente. Para a quantificação da hiperalgia muscular, utilizamos a metodologia de Randall e Selitto (1957), através de um analgesímetro (Insight, Brasil). As medidas foram feitas em 1, 3, 6 horas após a injeção de carragenina e diariamente até 144h. Novamente, em 1, 4, 24, 48 e 168h após a PGE<sub>2</sub>.

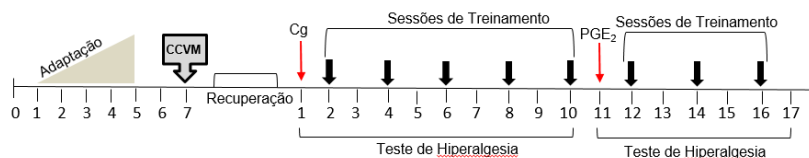
### Protocolos de treinamento físico:

- *Treinamento físico com natação:* Adaptação ao meio líquido por 5 dias. Sessões de treinamento de 30 minutos, em tanques cilíndricos com profundidade de aproximadamente 30 cm, individuais e com superfície lisa, e temperatura da água mantida a  $33 \pm 1^\circ\text{C}$ . Cargas de 1,5%, 3% e 4% do peso corporal (Manchado et al., 2006). Dois períodos de treinamento foram realizados, conforme linha temporal a seguir:



- *Treinamento físico de escada (resistido):* Realizado em uma escada vertical de 70 cm de altura, que corresponde a  $12 \pm 1$  movimentos de escalada dinâmicos com cada uma das patas traseiras. Portanto, foram realizadas sessões de  $12 \pm 1$  escaladas com 3 repetições, com intervalos de 24h. Antes do início do treinamento, houve uma adaptação de 5 dias e a aplicação do teste de Capacidade de Carga Voluntária Máxima (CCVM) para estabelecer as intensidades das sessões do treinamento resistido. As cargas utilizadas foram de 20%, 40% e 60% do CCVM dos animais. Dois períodos de treinamento foram realizados, conforme linha temporal a seguir:





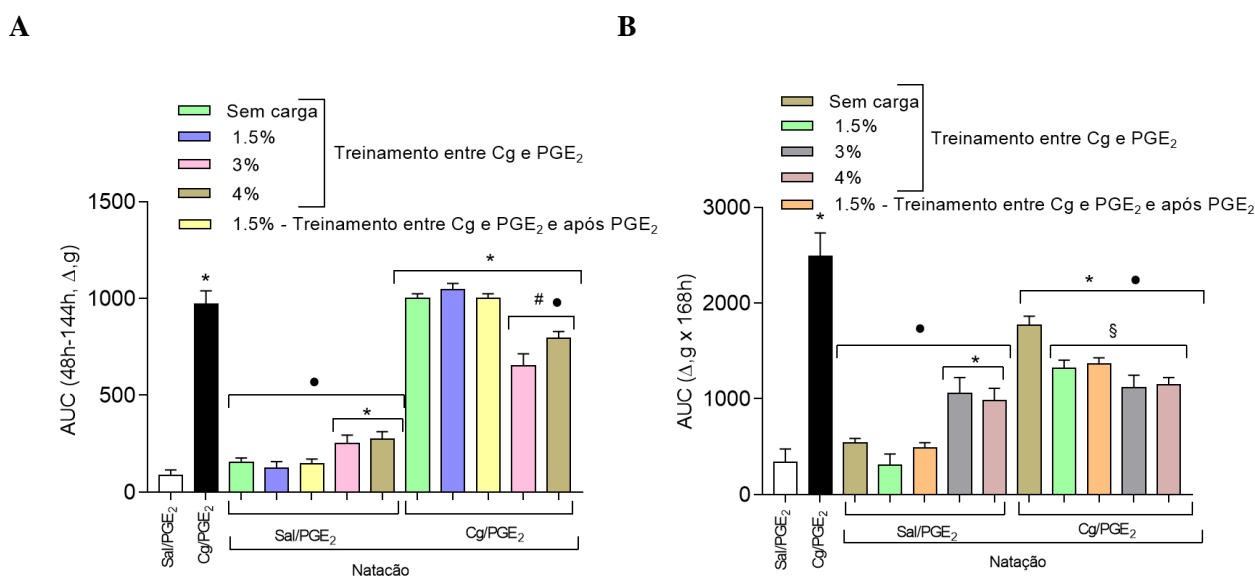
**Análise Estatística:** A área sob a curva foi utilizada para avaliar o período agudo e crônico da hiperalgésia muscular e a análise estatística realizada por One Way ANOVA com pós teste de Tukey. Valor de *P* definido em 0,05.

## RESULTADOS:

### Efeitos terapêuticos do protocolo de natação sobre a dor muscular crônica

A análise da AUC no período agudo demonstrou que a natação com cargas a 3% e 4% diminuíram a hiperalgésia muscular aguda (Figura 1A one-way ANOVA, pós-teste de Tukey,  $p < 0,05$ ), enquanto que a 1,5% ou sem carga não afetou a resposta hiperalgésica. A análise da AUC do período crônico demonstrou que todos os grupos treinados apresentaram redução da hiperalgésia muscular crônica (Figura 1B one-way ANOVA, pós-teste de Tukey,  $p < 0,05$ ). Além disso, os grupos com carga foram mais eficientes do que o grupo sem carga (Figura 1B one-way ANOVA, pós-teste de Tukey,  $p < 0,05$ ). Entretanto, os grupos que receberam Salina ao invés de Carragenina e que nadaram com cargas de 3% e 4% apresentaram respostas hiperalgésicas agudas e crônicas maiores do que o grupo salina sedentário (Figura 1A e B one-way ANOVA, pós-teste de Tukey,  $p < 0,05$ ), o que não é interessante, já que houve resposta dolorosa mesmo sem a presença do estímulo inflamatório.

**Figura 1**

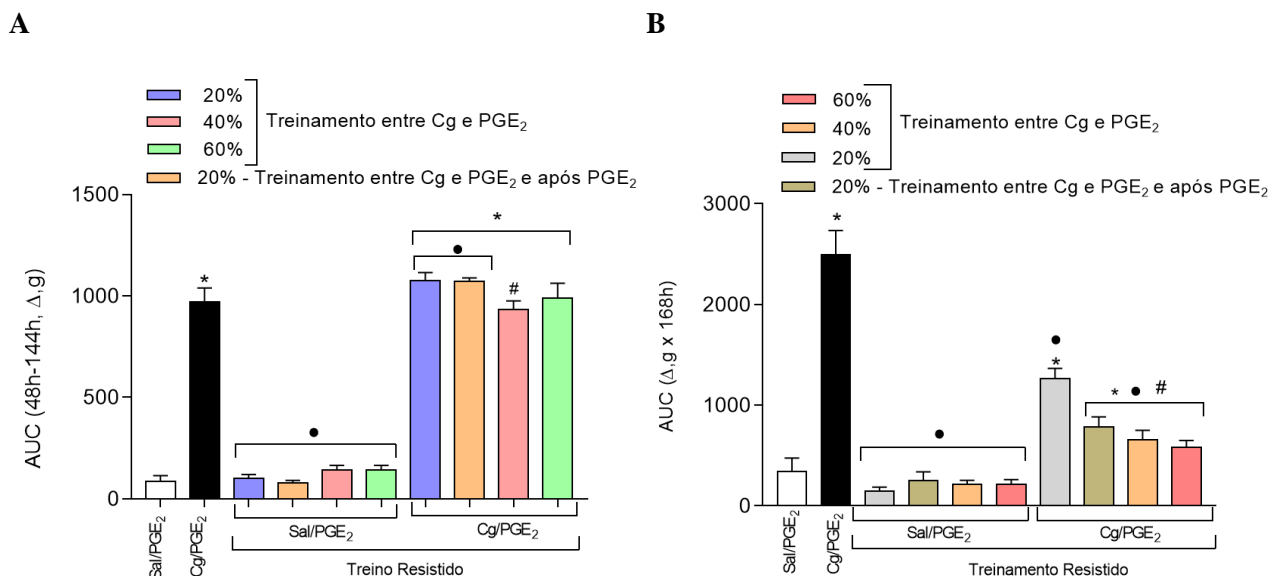


**Fig.1. Treinamento com natação reduz a hiperalgésia muscular crônica.** O Símbolo “\*” indica diferença com grupo salina sedentário, o símbolo “#” indica diferença com o grupo carragenina sedentário, o símbolo “§” indica que os grupos com cargas de 3 e 4% diferem de 1,5% e o símbolo “\*” indica diferença com grupo sem carga.

### Efeitos terapêuticos do protocolo de treinamento resistido sobre a dor muscular crônica

A análise da AUC no período agudo demonstrou que o treinamento resistido não reduziu a hiperalgésia muscular aguda com nenhuma carga (Figura 2A, one-way ANOVA, pós teste de Tukey,  $p > 0,05$ ). Já a análise da AUC no período crônico indicou que todas as cargas de exercício resistido diminuíram a hiperalgésia muscular crônica e que as cargas de 40% e 60% ou o treino mais longo com 20% são igualmente eficientes (figura 2B, one-way ANOVA, pós teste de Tukey,  $p < 0,05$ ).

**Figura 2**



**Fig.2. Treinamento de força reduz a hiperalgesia muscular crônica.** O Símbolo “\*” indica diferença com grupo salina sedentário, o símbolo “•” indica diferença com o grupo carragenina sedentário, o símbolo “#” indica diferença com o grupo 20%.

## DISCUSSÃO SUCINTA E CONCLUSÃO

Em suma, no presente estudo analisamos os efeitos terapêuticos do treinamento físico em um modelo de hiperalgesia muscular aguda e crônica. Observamos que tanto o treinamento de natação quanto o treinamento resistido foram eficientes em reduzir a hiperalgesia muscular crônica quando realizados após um insulto inflamatório capaz de gerar a dor muscular crônica. De forma geral, as cargas mais elevadas de natação não foram interessantes pois, embora tenham reduzido a dor crônica, induziram dor em animais que não haviam recebido o insulto inflamatório. Já no exercício resistido, as cargas mais elevadas ou a menor carga, cujo treinamento foi mais longo, foram mais eficientes em reduzir a dor muscular crônica do que a menor carga testada. Esses dados estão de acordo com trabalhos que demonstram que é importante considerar o volume da sessão de exercício quando o objetivo é a redução da sintomatologia dolorosa, uma vez que exercícios com menores cargas necessitam de maior tempo de execução para que a hipoalgesia aconteça (Mansi et al., 2014; Naugle et al., 2012, 2014; Vaegter et al., 2014; Hoeger Bement et al., 2008).

Uma limitação do presente estudo é que, até a finalização desse documento, não havíamos realizado a avaliação da concentração plasmática de corticosterona. Essa análise é importante pois o exercício pode ser um fator estressante e, portanto, induzir o fenômeno de Hipoalgesia induzida por estresse. Embora esse mecanismo seja possível, ele é improvável pois não houve alteração do limiar nociceptivo basal, os animais passaram por longo período de adaptação aos protocolos de treinamento e nossos experimentos paralelos com protocolos de treinamento semelhantes demonstram não haver alteração da concentração plasmática de corticosterona nos animais treinados quando comparados com animais sedentários.

Nesse estudo não avaliamos os mecanismos envolvidos nos efeitos terapêuticos do exercício sobre a dor muscular crônica. Entretanto evidências demonstram que a hipoalgesia induzida pelo exercício pode ser modulada por diferentes mecanismos, como: opióides, canabinóides, serotoninérgicos, purinérgicos, receptores PPAR gama e imunológicos. Portanto, novos estudos serão necessários para compreendermos os mecanismos inerentes a esse processo.

Assim sendo, sugerimos que a realização de treinamentos físicos após um estímulo inflamatório pode ser uma estratégia interessante para diminuir a intensidade das dores musculares crônicas.

**Suporte Financeiro:** FAPESP (17/17919-8), CNPq/UNICAMP.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida C, DeMaman A, Kusuda R, Cadetti F, Ravanelli MI, Queiroz AL, Sousa TA, Zanon S, Silveira LR, Lucas G. Exercise therapy normalizes BDNF upregulation and glial hyperactivity in a mouse model of neuropathic pain. *Pain*. 2015 Mar;156(3):504-13.
- Bement, MK; Sluka KA. Low-Intensity Exercise Reverses Chronic Muscle Pain in the Rat in a Naloxone-Dependent Manner. *Arch Phys Med Rehabil Vol 86*, September 2005, PP 1736-1740.
- Bement, MKH; Dicapo, J; Rasiarmos, R; Hunter, SK. Dose Response of Isometric Contractions on Pain Perception in Healthy Adults. *MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE*. 2008, PP 1880-1888.
- Borsook D, Becerra L, Hargreaves R. *Discov Med*. 2011; Mar; 11(58):197-207.
- Dina OA., Levine JD, Green PG. *J Pain*. 2008; 9(5): 457–462
- Gavi MBRO, Vassalo DV, Amaral FT, Macedo DCF, Gava PL, Dantas EM, et al. Strengthening Exercises Improve Symptoms and Quality of Life but Do Not Change Autonomic Modulation in Fibromyalgia : A Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 2014; 9(3)
- de Azambuja G, Botasso Gomes B, Messias LHD, Aquino BM, Jorge CO, Manchado-Gobatto FB, Oliveira-Fusaro MCG. Swimming Physical Training Prevented the Onset of Acute Muscle Pain by a Mechanism Dependent of PPAR $\gamma$  Receptors and CINC-1. *Neuroscience*. 2020 Feb 10;427:64-74.
- Hoeger Bement MK, Dicapo J, Rasiarmos R, Hunter SK. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1880-9.
- Hooten, WM; QU W; Townsend CO; Judd, JW. Effects of strength vs aerobic exercise on pain severity in adults with fibromyalgia: A randomized equivalence trial, nternational Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved, 153 (2012) 915–923.
- IBOPE. 2015; Disponível em: <http://www.ibope.com.br/pt-br/noticias/Paginas/28-dos-brasileiros-sequeixam-de-dores-ou-desconfortos-musculares.aspx>.
- Jorge, CO; Azambuja, G; Gomes, BB; Rodrigues, HL; Luchessi, AD; Fusaro, MCGO. P2X3 receptors contribute to transition from acute to chronic muscle pain. *Purinergic Signallind*. 2020, PP 1-24.
- Korb A, Bonetti LV, da Silva SA, Marcuzzo S, Ilha J, Bertagnolli M, Partata WA, Faccioni-Heuser MC. *Neurochem Res* 2010;35:380-9.
- Kuphal, KE; Fibuch, EE; Taylor BK. Extended Swimming Exercise Reduces Inflammatory and Peripheral Neuropathic Pain in Rodents, *The Journal of Pain*, Vol 8, 2007: pp 989-997.
- Landmark T, Romundstad P, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. *Pain* 2011;152:2241-7.
- Landmark T, Romundstad PR, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. *PLoS One* 2013;8:e65279
- Lentz TA, Barabas JA, Day T, Bishop MD, George SZ. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2009 Abril;39(4):270-7.
- Mansi S, Milosavljevic S, Baxter GD, Tumilty S, Hendrick P. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:231.
- Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA. *Pain physician*. 2009; 12:E35-70
- Naugle KM, Fillingim RB, Riley JL, 3rd. *J Pain* 2012;13:1139-50.
- Naugle, KM; Naugle, KE; Fillingim, RB; Riley, JL. Isometric exercise as a test of pain modulation: Effects of experimental pain test, psychological variables, and sex. *Pain Med*. 2014 April PP 692–701
- Newcomb, LW; Koltyn, KF; Morgan, WL; Cook, DB. Influence of Preferred versus Prescribed Exercise on Pain in Fibromyalgia. *MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE*. 2010 PP 1106-1112.
- Shankarappa SA, Piedras-Renteria ES, Stubbs EB, Jr. *J Neurochem* 2011;118:224-36.
- Sharma NK, Ryals JM, Gajewski BJ, Wright DE. *Phys Ther* 2010;90:714-25.
- Sherry, MA; Best, TM. A Comparison of 2 Rehabilitation Programs in the Treatment of Acute Hamstring Strains. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2004. PP 116-125.
- Steffens, RAK; Brandt, R; Felipe, IS; Andrade, A. Exercícios físicos diminuem a dor, a depressão e melhoram a qualidade de vida de pessoas com fibromialgia, *ConScientiae Saúde*, vol. 10, núm. 4, 2011, pp. 749-755.
- Treede, RD; Rief, W; Barke, A; Aziz, Q; Bennett, MI; Benoliel, R; Cohen, M; Evers, S; Finnerup, NB; First, MB; Giamberardino, MA; Kaasa, S; Korwisi, B; Kosek, E; Lavand, P; Nicholas, M; Perrot, S; Scholz, J; Chung, S; Smith, BH; Svensson, P; Vlaeyen, JWS; Whang, SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *PAIN* 160 (2019) 19–27.
- Vaegter HB, Handberg G, Graven-nielsen T. *Pain*. 2014;155:158-67.
- Wewege MA, Booth J, Parmenter BJ. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018;31(5):889-899.
- Zwolski C, Quatman-Yates C, Paterno MV. *Sports Health*. 2017 Set/Out;9(5):436-443.