



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Eduarda Gomes Ferrarini

**Investigação dos efeitos de diferentes modalidades de exercício físico no modelo
experimental de fibromialgia**

Araranguá
2020

Eduarda Gomes Ferrarini

Investigação dos efeitos de diferentes modalidades de exercício físico no modelo experimental de fibromialgia

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Cypriano Dutra.

Araranguá

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Ferrarini, Eduarda Gomes
INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DE DIFERENTES MODALIDADES DE
EXERCÍCIO FÍSICO NO MODELO EXPERIMENTAL DE FIBROMIALGIA /
Eduarda Gomes Ferrarini ; orientador, Rafael Cypriano
Dutra, 2020.
108 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós
Graduação em Neurociências, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Neurociências. 2. Dor crônica. 3. Mialgia. 4.
Exercício aeróbico . 5. Exercício de Força. I. Cypriano Dutra,
Rafael. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Neurociências. III. Título.

Eduarda Gomes Ferrarini

“Investigação dos efeitos de diferentes modalidades de exercício físico no modelo experimental de fibromialgia”

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Rafael Cypriano Dutra, Dr.
Orientador - UFSC

Prof. Aderbal Silva Aguiar Junior, Dr.
Membro Titular Interno – UFSC

Prof. Alessandro Haupenthal, Dr.
Membro Titular Externo - UFSC

Prof. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, Dr.
Coordenador do Programa
Membro Suplente – UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Neurociências.

Prof. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, Dr.
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Neurociências - UFSC

Prof. Rafael Cypriano Dutra, Dr.
Orientador - UFSC

Araranguá, 2020.

Este trabalho é dedicado aos meus amados familiares, colegas e professores.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, por Ele prover todas as minhas necessidades e também por me ensinar a lutar pelas coisas que gostaria de conquistar. Através dessas lutas cresço como pessoa e moldo minha essência.

Gostaria de agradecer também ao meu marido, que me apoiou em todos os momentos e me deu força para não desistir me mostrando que as conquistas mais brandas são as mais satisfatórias. Aos meus cunhados, Jaque e Carlos, que são mais que irmãos para mim e que sem eles não conseguiria residir em Florianópolis e realizar essa conquista.

A minha irmã e a minha mãe por entenderem minhas ausências neste período e por sempre se orgulharem de mim.

Ao meu orientador professor Rafael Cypriano Dutra, por ter paciência com minhas atrapalhadas, por me incentivar nos momentos de desânimo e por me desafiar a crescer sempre como profissional e como pessoa.

A professora Regina Vasconcellos que não só puxou minha orelha para realizar o mestrado, mas também sempre foi um exemplo de mulher determinada e guerreira. A professora Francielly Felipetti que me fez chorar de emoção quando me ensinou a processar um gânglio, foi uma conquista que imaginei não conseguir realizar. A professora Roberta Martins por me ajudar a realizar o sonho da biologia molecular.

Aos meus colegas de laboratório que me auxiliaram nos experimentos e que também me divertiram durante os dias de atividades do laboratório. Sem o auxílio deles eu não conseguiria realizar essa conquista, principalmente a Elaine, minha amiga e exemplo de vida que me auxiliou em cada linha dessa dissertação. Aos meus colegas da Igreja que me ajudaram em momentos aos quais achei que estava desamparada e sem perspectiva, mostrando que tenho pessoas boas caminhando ao meu lado.

Gostaria de agradecer também aos docentes e discentes do programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina, aos quais me encantavam com as novidades e conteúdos de Neurociências, vocês não só tornaram o mestrado encantador como também despertavam em mim e nos demais alunos uma ânsia de sabedoria.

Principalmente gostaria de agradecer aos animais que foram utilizados nos experimentos. Sem esse propósito não teríamos avanços tão significativos no âmbito das ciências e proporcionar tratamentos inovadores para diferentes doenças. Suas vidas foram e são muito importantes para o desenvolvimento da humanidade.

“Inteligência é a capacidade de se adaptar as mudanças.
A genialidade é antes de tudo a habilidade de aceitar a disciplina”.
(Stephen Hawking, 2014)

RESUMO

Introdução: A fibromialgia (FM) é caracterizada por dor crônica e por associação de sintomas como fadiga, ansiedade, depressão e distúrbios do sono. Ademais, sua etiologia ainda desconhecida e o efeito limitado/adversos dos tratamentos farmacológicos representam um desafio para a prática clínica. Nesse contexto, existe um grande número de evidências a respeito dos benefícios da prática de exercício físico no controle das dores crônicas. Associados a isso, o exercício físico tem demonstrado ter efeitos analgésicos atuando em diversos sistemas, principalmente nas vias ascendentes e descendentes nociceptivas. No entanto não existe consenso acerca de qual modalidade de exercício é mais indicada e os reais benefícios dessa intervenção para o tratamento dos sintomas da FM. Além disso, informações contraditórias sobre os efeitos do exercício aeróbico e do exercício de força dificultam sua prescrição para esses pacientes. **Objetivos:** O presente trabalho objetivou investigar os efeitos analgésicos, imunomoduladores e adaptadores morfofisiológicos induzidos por diferentes modalidades de exercício físico no modelo experimental de FM. **Metodologia:** Para tal foram utilizados camundongos *Swiss* fêmeas, com média de peso de 30 a 40 gramas e 8 a 10 semanas de idade. O modelo de mialgia induzida pela reserpina (RIM) foi utilizado através da administração de reserpina (0,25 mg/kg subcutânea – s.c. por três dias). Os tratamentos tiveram duração de duas e quatro semanas e os grupos experimentais consistiram em: (i) grupo naíve (sem indução e tratamento), (ii) grupo controle da FM (sem tratamento) (iii) grupo tratado com pregabalina (35 mg/kg via oral todos os dias – usado como controle positivo), (iv) grupo tratado com exercício aeróbico na esteira (velocidade 16,6 – 19,9 m/min, duração 20-30 min, três vezes na semana), (v) grupo tratado com exercício de força com escaladas verticais (3 séries de 4 repetições, peso variando de 5% até 75% do peso corporal dos animais, 3 vezes na semana) e (vi) grupo Sham (veículo ao invés da indução e tratados com os protocolos de exercício mencionados). As avaliações ocorreram semanalmente e consistiram na análise dos parâmetros de dor espontânea, hiperalgesia mecânica e alodínia térmica, comportamento tipo-depressivo e atividade locomotora, bem como dosagem de IL-1 β na medula espinhal e avaliação morfológica na medula espinhal e gânglio da raiz dorsal. **Resultados:** Os dados demonstraram reduções significativas nos escores de dor espontânea e alodínia térmica, além de diminuição na frequência de resposta no teste de nocicepção mecânica nos animais submetidos aos protocolos de exercício físico e tratados com pregabalina. As análises da atividade locomotora demonstraram que os protocolos de exercícios foram mais efetivos na reversão das alterações motores quando comparado ao grupo tratado com pregabalina. No comportamento tipo-depressivo somente o protocolo de força demonstrou melhora quando comparado ao grupo controle. Quanto aos níveis de IL-1 β na medula espinhal não se observou diferença significativa entre os grupos experimentais. As avaliações microscópicas da medula espinhal demonstraram que os grupos controle FM e FM + exercício aeróbico obtiveram maior área de edema intersticial, enquanto o grupo controle FM apresentou aumento da área de neurônios nos cornos ventrais. Nos gânglios da raiz dorsal observou-se aumento das células gliais no grupo exercício aeróbico, ao passo que o grupo controle FM obteve aumento da área de edema, número de vacúolos e redução nas áreas dos neurônios do tipo A e B. **Conclusão:** Neste estudo, as diferentes modalidades de exercício físico demonstraram serem alternativas não farmacológicas eficazes e seguras para o tratamento da FM. Entretanto algumas lacunas ainda devem ser estudadas quanto aos efeitos imunomoduladores e neuroadaptativos do exercício físico.

Palavras-chave: Dor crônica, Mialgia, Exercício aeróbico e Exercício de Força.

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia (FM) is a chronic widespread pain different symptoms, generally accompanied by symptoms including: fatigue, anxiety, depression and sleep disturbances. The widespread nature of the pain, its etiology unknown and the limited effect of pharmacological treatments represent a challenge for clinical practice. In this context, there is a large body of evidence about the beneficial role of physical exercise for the management of chronic pain symptoms. Associated with this, physical exercise has been shown to have analgesic effects acting in several systems, mainly in the ascending and descendants pathways of nociceptive. However there is no consensus about which exercise modality would be more indicated to the management of FM symptoms. In addition, contradictory information about the effects of aerobic exercise and strength exercise make it difficult for patients to prescribe it. **Objective:** Therefore, the present study aimed to investigate the analgesic, immunomodulatory and morpho-physiological responses to different modalities of physical exercise in the experimental model of FM. **Material and methods:** Female *Swiss* mice and with an average weight of 30 to 40 grams and 8 to 10 weeks of age, were administered with reserpine (0.25 mg/kg, subcutaneous (s.c.) injection during 3 days). The treatments lasted for four weeks and consisted of (i) naive group (without induction and treatment), (ii) FM control group (without treatment), (iii) group treated with pregabalin (35 mg/kg, by oral route (o.r.) twice a day during 28 days, positive control); (iv) group treated with aerobic exercise on the treadmill (speed 16.6 - 19.9 m / min, duration 20-30 min, three times a week); (v) group treated with strength exercise with vertical climbs (3 sets of 4 repetitions, weight ranging from 5% to 75% of the animals' body weight, 3 times in week) and (vi) Sham group (received a vehicle instead of induction and were treated with the mentioned exercise protocols). During the experiment were evaluated: spontaneous pain, mechanical hyperalgesia, cold allodynia, as well as locomotor behaviour and depressive-like symptoms. Additionally, we also performed an ELISA to verify the concentration of IL-1 β in the spinal cord and analysed the morpho-physiological alterations induced by physical exercise in the dorsal root ganglion (DRG) and spinal cord of mice. **Results:** Animals submitted to physical exercise presented lower spontaneous pain scores and cold thermal allodynia, as well as decreased mechanical hyperalgesia. Physical exercise and pregabalin treatment (this last at lesser extent), were able to revert the locomotor impairment induced by FM. Regarding type-depressive symptoms only the strength exercise was able to mitigate this behaviour. The IL-1 β levels were not significantly different between the groups. The microscopic evaluation of the spinal cord showed that control groups FM and FM + aerobic exercise had a greater area of interstitial edema, while the control group FM showed an increase in the area of neurons in the ventral horns. The DRG presented of animals exposed to aerobic exercise presented increased in glial cells, since control group FM showed increased interstitial edema, number of vacuoles as well as reduction in the areas of type A and B neurons. **Conclusion:** Altogether, it is possible suggest that both modalities were able to mitigate the symptoms of FM, presenting itself as an effective and safe alternative for the treatment of this chronic condition. Some gaps still need to be studied regarding the immunomodulatory and neuroadaptative effects of physical exercise.

Keywords: Chronic pain, Myalgia, Aerobic exercise and Strength exercise.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação da dor e mecanismos envolvidos no seu desenvolvimento.....	18
Figura 2 – Cronologia histórica da FM.....	19
Figura 3 – Mapa demonstrativo das taxas de prevalência da FM distribuída globalmente.....	20
Figura 4 – Quadro sintomático da FM e as comorbidades comumente vinculadas a doença.....	22
Figura 5 – Vias nociceptivas ascendente e descendente e os neurotransmissores envolvidos na propagação da resposta dolorosa.....	27
Figura 6 – Vias nociceptivas centrais e conexões corticais envolvidas no processamento da dor.....	29
Figura 7 – Sensibilização periférica decorrente do aumento no tônus muscular e da liberação de citocinas.....	30
Figura 8 – Mecanismos moleculares ativados em resposta aos exercícios aeróbico e de força na regulação das vias nociceptivas.....	36
Figura 9 – Modelo de indução de FM utilizando a reserpina subcutânea.....	42
Figura 10 – Desenho experimental do protocolo de exercício aeróbico.....	44
Figura 11 – Desenho experimental do protocolo de exercício de força.....	45
Figura 12 – Fotos dos animais durante as sessões de exercício.....	46
Figura 13 – Protocolo experimental realizado para coleta de tecidos da medula espinhal e dos gânglios da raiz dorsal.....	47
Figura 14 – Ilustração da expressão facial de camundongos submetidos à indução de FM no decurso do protocolo de tratamento com exercício aeróbico.....	48
Figura 15 – Fotos de microscopia óptica da medula espinhal e do gânglio da raiz dorsal.....	52
Figura 16 – Efeito do protocolo de exercício aeróbico na expressão da dor pela <i>Grimace Scale</i> no modelo de FM.....	53
Figura 17 – Manifestações da dor espontânea avaliada pela <i>Grimace Scale</i> no protocolo de exercício de força no modelo de FM.....	54
Figura 18 – Efeito da prática de exercício aeróbico na dor mecânica em camundongos expostos ao modelo experimental de FM.....	55
Figura 19 – Descrição da dor mecânica no modelo experimental de FM pelo <i>Von Frey</i> e os efeitos do protocolo de força.....	56
Figura 20 – Avaliação da hiperalgesia térmica ao frio via teste de instilação plantar de acetona no protocolo de exercício aeróbico após indução de FM.....	57

Figura 21 – Respostas dos modelos de FM a hiperalgesia térmica ao frio pelo teste de instilação plantar de acetona e os efeitos do protocolo de força.....	58
Figura 22– Efeito do modelo de indução de FM na atividade locomotora via <i>Open Field</i> e as repercussões do protocolo de exercício aeróbico.....	59
Figura 23 – Avaliação do protocolo de força na atividade locomotora no <i>Open Field</i>	60
Figura 24 – Avaliação do comportamento tipo depressivo através do tempo de latência para imobilidade no teste de suspensão pela cauda dos protocolos de exercício aeróbico e de força após indução de FM.....	61
Figura 25 – Efeito dos protocolos de exercícios no comportamento tipo depressivo induzido pelo modelo experimental de FM através do tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda.....	62
Figura 26 – Comportamento tipo depressivo através do número de imobilidade no teste de suspensão pela cauda dos protocolos de exercícios físicos após administração de reserpina..	63
Figura 27 – Avaliação dos níveis de IL-1 β do protocolo de exercício aeróbico após indução de FM.....	64
Figura 28 – Ilustrações da microscopia óptica da medula espinhal com coloração Hematoxilina e Eosina.....	65
Figura 29 – Avaliação morfológica da medula espinhal após indução de FM e tratamento com protocolo de exercício aeróbico.....	66
Figura 30 – Ilustrações da microscopia óptica da medula espinhal com coloração cresil violeta.....	67
Figura 31 – Efeitos neuromorfológicos da indução da FM e do exercício físico no corno dorsal da medula espinhal.....	68
Figura 32 – Avaliação neuromorfológica do corno ventral da medula espinhal após indução do modelo experimental de FM e tratamento com exercício aeróbico.....	68
Figura 33 – Ilustrações de microscopia óptica dos gânglios da raiz dorsal com coloração de hematoxilina e eosina.....	69
Figura 34 – Efeitos na morfologia dos gânglios da raiz dorsal após a prática de exercício aeróbico e as repercussões da indução de FM.....	70
Figura 35 – Ilustrações de microscopia óptica dos gânglios da raiz dorsal com coloração de cresil violeta.....	71
Figura 36 – Avaliação neuromorfológica dos neurônios do tipo A no gânglio da raiz dorsal após indução experimental da FM e os efeitos do protocolo de exercício aeróbico.....	72

Figura 37 – Avaliação neuromorfológica dos neurônios do tipo B no gânglio da raiz dorsal no protocolo de exercício aeróbico após administração de reserpina.....	73
Figura 38 – Comparação dos efeitos de diferentes veículos de diluições no modelo de FM...	74
Figura 39 – Protocolo de exercício não finalizado.....	85

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios de avaliação e diagnóstico da FM.	24
Quadro 2 – Lista de medicamentos recomendados pela <i>European League against Rheumatism</i> para o tratamento da FM.....	25
Quadro 3 – Caracterização das modalidades de exercício aeróbico e exercício de força.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR - *American College of Rheumatology*

ACC - córtex cingulado anterior

AEA - anandamida

Ca⁺⁺ - íon de cálcio

CC - córtex cingulado

CEUA - comitê de ética no uso de animais

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças

CI - córtex insular

CONCEA - Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

cm - centímetros

DAT - transportador de dopamina

EC - endocanabinóide

EDTA - ácido etileno diamino tetra acético

ELISA - ensaio de imunoabsorção enzimática

EUA - Estados Unidos da América

EULAR - *European League against Rheumatism*

EX - exercício

FDA - *Food and Drug Administration*

FM - fibromialgia

GABA - ácido γ aminobutírico

GRD - gânglio da raiz dorsal

HPA - hipófise-pituitária-adrenal

Kg - quilo

IL - interleucina

ISPA - *International Association for the Study of Pain*

m - metros

min - minutos

mg - miligrama

M2 - macrófago tipo 2

NE - noradrenalina

NGF - fator de crescimento do nervo

OP - opióide

OMS - Organização Mundial da Saúde

PBS - tampão fosfato

PMSF - fenilmetilsulfonilfluoreto

p-PKA - fosforilação da proteína quinase A

RIM - mialgia induzida por reserpina

s.c. - subcutâneo

SCP - substância cinzenta periarquedutal

SNS - sistema nervoso simpático

SS - escore de gravidade dos sintomas

TNF - fator de necrose tumoral

WPI - índice de dor generalizada

2-AG - 2 araquidonoilglicerol

5-HT - serotonina

μl - microlitros

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 FIBROMIALGIA (FM).....	18
1.2 EPIDEMIOLOGIA DA FM.....	20
1.3 SINTOMAS DA FM	21
1.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FM	22
1.4.1 Tratamento farmacológico da FM	25
1.5 FISIOPATOLOGIA DA FM.....	26
1.5.1 Hipótese da dor central na FM.....	26
1.5.2 Papel dos mecanismos periféricos no desenvolvimento de FM.....	29
1.6 EXERCÍCIO FÍSICO E FM	31
1.6.1 Efeitos do exercício aeróbico.....	32
1.6.2 Efeitos do exercício de força.....	32
1.6.3 Analgesia induzida pelo exercício.....	33
1.7 MODELO EXPERIMENTAL DE FM.....	37
2 JUSTIFICATIVA	38
3 OBJETIVOS.....	39
3.1 OBJETIVO GERAL.....	39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	41
4.1 ANIMAIS	41
4.2 MODELO EXPERIMENTAL.....	41
4.3 PROTOCOLOS DE TRATAMENTOS E AVALIAÇÕES.....	42
4.3.1 Protocolo de exercício aeróbico	42
4.3.2 Protocolo de exercício de força.....	44
4.3.3 Protocolo para coleta de tecidos	46
4.3.4 Protocolo controle do decurso da doença.....	47
4.4 AVALIAÇÕES DE NOCICEPÇÃO.....	48
4.4.1 Dor espontânea	48
4.4.2 Hiperalgesia mecânica.....	48
4.4.3 Teste de instilação plantar de acetona.....	49
4.5 AVALIAÇÕES COMPORTAMENTAIS.....	49
4.5.1 Teste de Suspensão pela Cauda.....	49

4.5.2 <i>Open field</i>	50
4.6 AVALIAÇÕES BIOQUÍMICAS E HISTOMORFOLÓGICAS.....	50
4.6.1 <i>Avaliação de citocinas na medula espinhal</i>	50
4.6.2 <i>Avaliações histomorfológicas da medula espinhal e dos gânglios da raiz dorsal</i>	51
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
5 RESULTADOS	52
5.1 EFEITOS DOS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO AERÓBICO E DO EXERCÍCIO DE FORÇA NA DOR ESPONTÂNEA APÓS A INDUÇÃO DA FM.....	52
5.2 EFEITOS DOS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO AERÓBICO E DO EXERCÍCIO DE FORÇA NA HIPERALGESIA MECÂNICA APÓS A INDUÇÃO DA FM.....	54
5.3 EFEITOS DOS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO AERÓBICO E DO EXERCÍCIO DE FORÇA NA HIPERALGESIA TÉRMICA AO FRIO APÓS A INDUÇÃO DA FM.....	56
5.4 EFEITOS DOS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO AERÓBICO E DO EXERCÍCIO DE FORÇA NA ATIVIDADE LOCOMOTORA APÓS A INDUÇÃO DA FM.....	58
5.4.1 <i>Efeitos dos protocolos de exercício aeróbico e do exercício de força no número de cruzamentos no teste de Open Field durante a indução da FM</i>	58
5.4.2 <i>Efeitos dos protocolos de exercício aeróbico e do exercício de força na quantidade de levantamentos no Open Field durante a indução da FM</i>	59
5.5 EFEITOS DOS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NO COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO APÓS A INDUÇÃO DA FM.....	60
5.5.1 <i>Efeitos dos protocolos de exercício aeróbico e de força na latência da imobilidade após indução da FM</i>	60
5.5.2 <i>Efeitos dos protocolos de exercício aeróbico e de força no tempo de imobilidade após indução da FM</i>	61
5.5.3 <i>Efeitos dos protocolos de exercício aeróbico e de força no número de imobilidades após indução da FM</i>	62
5.6 EFEITOS IMUNOMODULADORES DO PROTOCOLO DE EXERCÍCIO AERÓBICO APÓS A INDUÇÃO DA FM.....	63
5.6.1 <i>Efeitos imunomoduladores na quantidade de IL-1β do protocolo de exercício aeróbico após a indução da FM</i>	63
5.7 EFEITOS DO PROTOCOLO DE EXERCÍCIO AERÓBICO NAS ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DURANTE A INDUÇÃO DA FM.....	64

5.7.1 Efeitos do protocolo de exercício aeróbico nas alterações histológicas da medula espinhal durante a indução da FM.....	64
5.7.2 Efeitos do protocolo de exercício aeróbico nas alterações histológicas do gânglio da raiz dorsal após a indução da FM.....	69
5.8 EFEITOS DA INDUÇÃO DE FM COM RESERPINA UTILIZANDO ÁCIDO ACÉTICO E TWEEN 80.....	73
6 DISCUSSÃO.....	74
7 CONCLUSÃO.....	84
8 RESULTADOS NEGATIVOS E/OU INCONCLUSIVOS.....	84
REFERÊNCIAS.....	85
ANEXO.....	105

1 INTRODUÇÃO

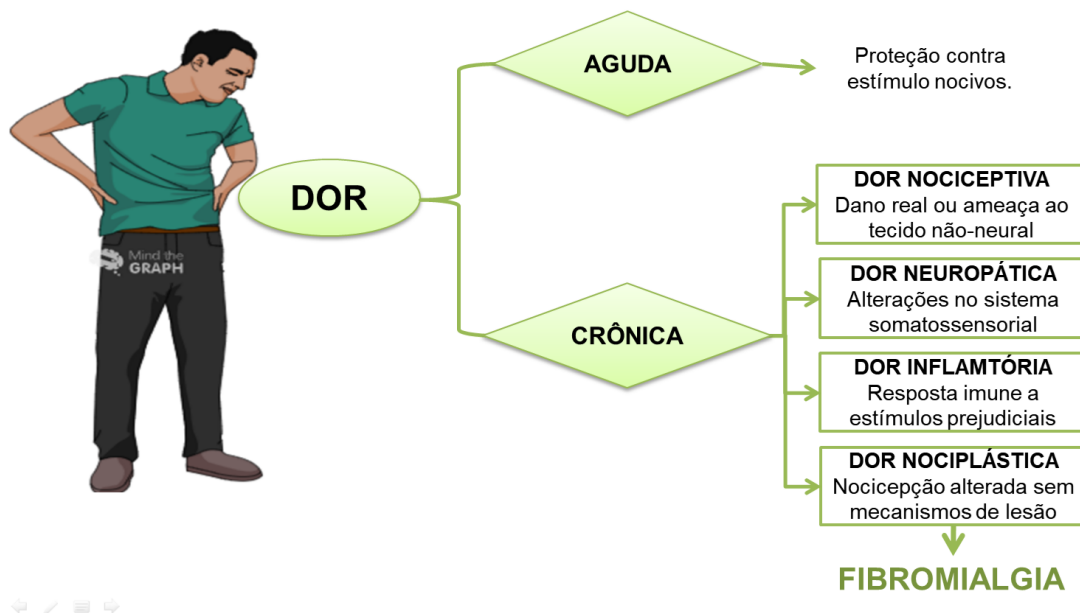
O conceito da dor denota de grande complexidade e gera amplas discussões no âmbito científico. Atualmente a dor é conceituada como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano” (IASP, 2019; TROUVIN; PERROT, 2019). Entretanto, muitas limitações têm sido apontadas ao conceito atual da dor, relacionadas à sua subjetividade e individualidade. Em convergência são desconsiderados ainda aspectos importantes os quais incluem o caráter cognitivo e social relacionado à dor (IASP, 1979; DERBYSHIRE, 1999; CRAIG; WILLIAMS, 2017; AYDEDE, 2019). Devido à complexa interação entre diferentes componentes sensoriais, afetivos e cognitivos, a dor constitui um tema de difícil compreensão. Adicionalmente faz-se necessário mencionar que o conceito da palavra dor engloba as experiências sensoriais e emocionais relacionadas ao sentimento desagradável desencadeado pela mesma. Em continuidade, é importante mencionar que é justamente essa característica que distingue o conceito de dor, de outra palavra importante nesse âmbito, a nocicepção, pontualmente caracterizada pela ativação dos nociceptores, sendo definida como “um processo neural de codificação de estímulos nocivos” (IASP, 2019; RIEČANSKÝ; LAMM, 2019).

Neste sentido a contextualização da dor tem papel imprescindível, uma vez que ela remete ao mecanismo defensivo crítico que culmina com a retirada comportamental dos perigos ambientais e dos estímulos nocivos. Tão logo, a dor pode ser dividida em aguda ou crônica (SCHOLZ; WOOLF, 2002; BARAL; UDIT; CHIU, 2019). A dor aguda representa um mecanismo protetor o qual visa evitar lesões teciduais, e mesmo representando um sentimento ou experiência física desagradável, tem fundamental importância na evolução e manutenção da vida (SCHOLZ; WOOLF, 2002; GAMAL-ELTRABILY; MANZANO-GARCÍA, 2018, BARAL; UDIT; CHIU, 2019). Em contrapartida, segundo a IASP, sigla do inglês *International Association for the Study of Pain*, a dor crônica é definida como uma dor que persiste por tempo superior ao curso normal de uma lesão aguda (IASP, 1994), perdurando por meses ou anos. Diferentemente da dor aguda, a dor crônica é considerada desadaptativa e patológica, e possui três aspectos relevantes para sua caracterização como doença: (i) o comprometimento das atividades funcionais normais do indivíduo; (ii) a presença de sintomatologia específica; (iii) etiopatogenia distinta (RAFFAELI; ARNAUDO, 2017). Adicionalmente é possível sugerir que a dor crônica decorra da ativação atípica de

múltiplos mecanismos neurofisiológicos no sistema somatossensorial, resultando em anormalidades na percepção da dor (BARAL; UDIT; CHIU, 2019; CIARAMELLA, 2019).

Nessa perspectiva, a dor crônica pode ser subdividida segundo seus mecanismos fisiopatológicos e neurobiológicos em (i) dor neuropática, (ii) dor inflamatória, (iii) dor nociceptiva e (iv) dor funcional ou nociplástica (Figura 1). Dentre estes, o conceito denominado dor nociplástica foi criado posteriormente para contemplar dores crônicas sem relação com traumas teciduais, doença e/ou lesões no sistema somatossensorial que conduzam a ativação de nociceptores periféricos, como no caso da fibromialgia (FM) (KOSEK et al., 2016; TROUVIN; PERROT, 2019; CIARAMELLA, 2019).

Figura 1 – Classificação da dor e mecanismos envolvidos no seu desenvolvimento.



(A dor pode ser classificada em aguda ou crônica. A dor aguda representa mecanismo de resposta a um estímulo nocivo e como consequência possui caráter protetivo. A dor crônica por sua vez, decorre de um processo desadaptativo e de acordo com o mecanismo fisiopatológico envolvido pode ser subdividida em: (i) dor nociceptiva, quando decorre de um dano real ou ameaça ao tecido não neural; (ii) dor neuropática, associada a alterações no sistema somatossensorial; (iii) dor inflamatória, derivada de ativação do sistema imune em resposta a trauma tecidual e/ou infecção; (iv) e dor nociplástica, sem associação com traumas/lesões teciduais ou doenças que afetem o sistema somatossensorial, tal como a fibromialgia.) Fonte: Ilustração elaborada pela autora, a partir de SCHOLZ; WOOLF, 2002; SCHMIDT-WILCKE; DIERS, 2017, CIARAMELLA, 2019 e BARAL; UDIT; CHIU, 2019.

1.1 FIBROMIALGIA (FM)

A FM ou síndrome da fibromialgia, por sua vez, é uma condição crônica reumática dolorosa e de etiologia desconhecida, caracterizada por dor generalizada e associada a diferentes sintomas, tais como fadiga, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, problemas cognitivos e psicológicos (MANNERKORPI et al., 2010, SOSA-REINA et al., 2017; FAVERO et al., 2019; ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019).

Historicamente os primeiros relatos compatíveis com o quadro clínico da FM datam de 1592 por Ruhman, e muito embora o termo “fibromialgia” tenha sido reconhecido e citado pela primeira vez na revisão de Hensch no ano de 1976, a legitimação da FM como uma síndrome ocorreu somente em 1981, após a publicação do trabalho de Yunus e colaboradores, responsável por caracterizar o quadro clínico da doença (RUHMAN, 1940; HENCH, 1976; YUNUS et al., 1981). Apesar disso, apenas em 1994, a FM foi reconhecida oficialmente como doença pela Organização Mundial da Saúde (OMS), na 10ª revisão da “Classificação Internacional de Doenças (CID-10)”, a qual listou a FM como uma das “doenças do sistema músculo-esquelético e tecido conjuntivo” (CID-10 versão 2015; TREEDE et al., 2015). A Figura 2 segue uma cronologia dos eventos marcantes no histórico da FM.

Figura 2 – Cronologia histórica da FM.



(A imagem cita em ordem cronológica os eventos históricos marcantes relacionados à FM desde a sua primeira descrição na literatura (1592) até a incorporação dos novos critérios para o seu diagnóstico.) Fonte: Imagem elaborada pela autora com base em RUHMAN, 1940; HENCH, 1976; YUNUS et al., 1981; CID-10 versão 2015; TREEDE et al., 2015; WOLFF et al., 2010.

Dentro desse contexto, nos últimos 30 anos, as publicações científicas acerca da FM aumentaram consideravelmente, o que pode ser explicado em parte, pela maior conscientização e interesse da área científica e médica pelo assunto, mas também pelo fato da temática ser amplamente discutível. As questões ainda conflitantes estão: (i) critérios de

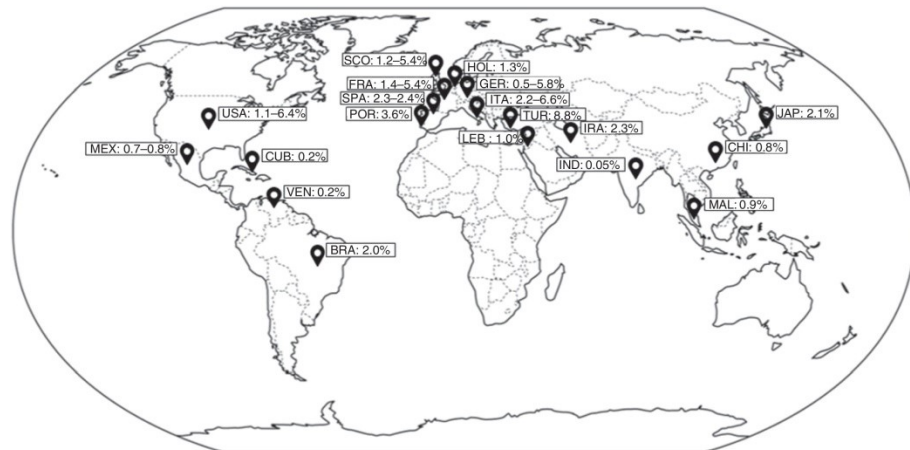
diagnóstico, (ii) etiologia, (iii) fisiopatologia e (iv) tratamento terapêutico (HÄUSER; FITZCHARLES, 2018; HÄUSER; SARZI-PUTTINI; FITZCHARLES, 2019).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA FM

Segundo a ACR, sigla do inglês *American College of Rheumatology*, aproximadamente 2 a 22% da população mundial já apresentaram alguns dos sintomas da FM (MCBETH; MULVEY, 2012). Dentro dessa mesma porcentagem, cerca de 3 a 10% foram diagnosticados com a doença cuja maior prevalência foi observada na Turquia (8,8%), na Itália (6,6%) e nos Estados Unidos (EUA) com uma taxa de 6,4% (VINCENT et al., 2013), sendo que no Brasil a taxa de prevalência pode chegar a 4,4% (MARQUES et al., 2017), como demonstrado na Figura 3.

Ademais, essa condição patológica tem maior prevalência sobre mulheres em comparação com homens, uma proporção de 3:1, e comumente afeta indivíduos na faixa etária entre 50 e 80 anos (CLAUW et al., 2017; SOSA-REINA et al., 2017; FAVERO et al., 2019; ARNOLD et al., 2019; SIECZKOWSKA et al., 2019, REZENDE et al., 2019).

Figura 3 – Mapa demonstrativo das taxas de prevalência da FM distribuída globalmente.



(O mapa demonstra as taxas de prevalência da FM distribuídas mundialmente. São observadas altas taxas de prevalência nos Estados Unidos, Itália e Turquia.) Fonte: MARQUES et al., 2017.

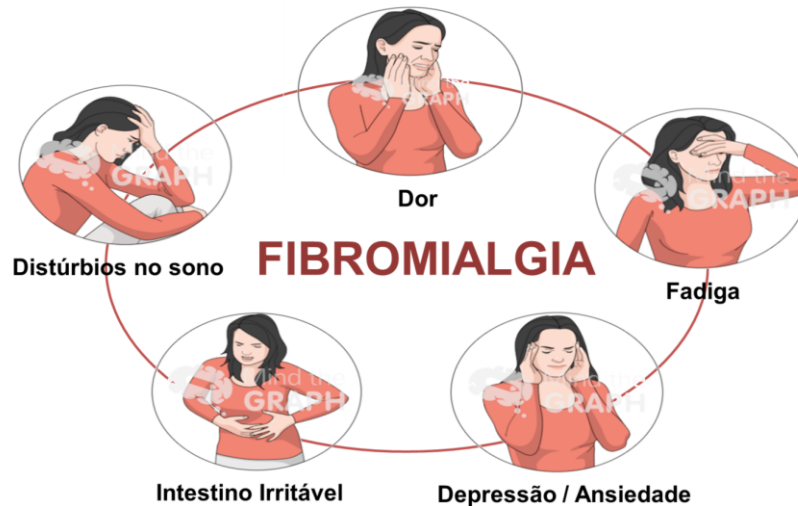
Perante os agravos demonstrados pelos sintomas da FM, são destacadas as importantes taxas de abstinência no trabalho e redução de produtividade em 65%, decorrentes da incapacidade física, social e psicológica (ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019). Ademais, no cenário socioeconômico, a Europa e EUA desembolsaram um custo anual

médico por paciente com FM de € 5.241 e \$ 9.573, respectivamente. Dentre esses gastos estão incluídas as despesas médicas diretas, o encaminhamento para cuidados secundários e exames para diagnóstico (CHOY, 2015). Logo a FM representa um problema não somente no contexto de saúde pública, mas também está associada a um grande ônus social e econômico, portanto faz-se necessária a investigação dos mecanismos relacionados ao seu desenvolvimento, bem como a busca por estratégias terapêuticas eficientes para o seu tratamento, visto que os medicamentos recomendados atualmente apresentam baixas taxas de sucesso na remissão dos sintomas.

1.3 SINTOMAS DA FM

Sendo a dor um sintoma subjetivo e a principal queixa entre os pacientes com FM, o diagnóstico e por sua vez o tratamento representam um desafio clínico (DUARTE et al., 2018). Além disso, a FM quase sempre está associada à comorbidades, entre as quais incluem: fadiga, nível de atividade física reduzida, depressão, ansiedade, distúrbios do sono, síndrome do intestino irritável e comprometimento de algumas funções corporais, como demonstrado na Figura 4 (MANNERKORPI et al., 2010, SOSA-REINA et al., 2017; FAVERO et al., 2019; ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019). Somado a isso, existe uma alta prevalência de distúrbios psicológicos, tais como os sintomas depressivos e transtornos de ansiedade, os quais afetam respectivamente cerca de 70% a 47% dessa população (ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019). Além disso, 70% dos pacientes apresentam FM combinada com a síndrome da fadiga crônica, tal associação desencadeia outras repercussões negativas para esses pacientes como o sedentarismo e a reclusão social (LIGHT et al., 2009). Em especial, os distúrbios no sono conduzem a uma exacerbação dos sintomas da FM impactando negativamente a qualidade de vida de cerca de 90% dos pacientes (CHOY, 2015; ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019).

Figura 4 – Quadro sintomático da FM e as comorbidades comumente vinculadas à doença.



(Comorbidades relacionadas à FM além dos sintomas dolorosos. Dentre aqueles comumente relatos estão: fadiga, depressão, ansiedade, distúrbios no sono, síndrome do intestino irritável e outros.) Fonte: Ilustração elaborada pela autora adaptada de MANNERKORPI et al., 2010, SOSA-REINA et al., 2017; FAVERO et al., 2019; ANDRADE; SIECZKOWSKA e VILARINO, 2019.

1.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FM

A grande variedade de sintomas associados à FM, soma-se ao desconhecimento dos fatores relacionados à sua etiologia e conseqüentemente seu desenvolvimento, dificultando o diagnóstico dos pacientes. Dentro dessa conjectura, atualmente o diagnóstico tem sido baseado na história e no exame clínico dos *tender points* (pontos dolorosos) e, através de cuidadosa avaliação clínica, pois ainda não há biomarcador ou exames de imagem específicos para a determinação da FM (WOLFE et al., 2010; ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019). Em continuidade, no ano de 2010 novos critérios, puramente baseados na história clínica foram propostos e são atualmente recomendados para uso clínico pela *ACR* (WOLFE et al., 2016). Estes novos critérios englobam a avaliação de (i) índice de dor generalizada (WPI) – o qual divide o corpo em 19 regiões e pontua o número de regiões relatadas como dolorosas – e (ii) escore de gravidade dos sintomas (SS), o qual avalia a severidade da fadiga, sono não reparador e sintomas cognitivos (WOLFE et al., 2013). No quadro 1 estão demonstrados os itens a serem investigados no exame clínico para o diagnóstico da FM.

Em vista a complexidade no diagnóstico, algumas tentativas foram realizadas para determinar biomarcadores usando a expressão gênica em pequenas populações de pacientes com FM, mas os resultados até o momento são inconclusivos. Segundo Light e colaboradores, a explicação para isso pode advir da diferença entre os perfis de expressão gênica entre esses pacientes, o que impossibilita a determinação de marcadores específicos para a FM (LIGHT et al., 2009).

Uma vez que até o momento não há cura para a FM, existe grande busca por estratégias de tratamento sintomatológico paliativos, entre as quais incluem: o uso de medicamentos como antidepressivos, analgésicos e anticonvulsivantes, além de alternativas não-farmacológicas como: (i) exercício físico, (ii) hidroterapia, (iii) massagem, (iv) ioga, (v) terapia cognitivo-comportamental, (vi) fisioterapia e (vii) acupuntura (MACFARLANE et al., 2016, LIMA; ABNER; SLUKA, 2017; SOSA-REINA et al., 2017; SIECZKOWSKA et al.; 2019; KAUR et al ., 2019).

Quadro 1 – Critérios para avaliação e diagnóstico da FM.

CRITÉRIO	
Paciente satisfaz os critérios de diagnóstico de FM se as três condições a seguir forem atendidas:	
1) Índice de dor generalizada (WPI) ≥ 7 e escore de gravidade de sintomas (SS) ≥ 5 ou WPI 3-6 e escore de SS ≥ 9 .	
2) Os sintomas estão presentes em um nível semelhante há pelo menos 3 meses.	
3) O paciente não possui distúrbio que explicaria a dor.	
VERIFICAÇÃO	
1) WPI: número de áreas nas quais o paciente teve dor na última semana. Em quantas áreas o paciente teve dor? A pontuação será entre 0 e 19.	<input type="checkbox"/> Ombro esquerdo <input type="checkbox"/> Ombro direito <input type="checkbox"/> Braço esquerdo <input type="checkbox"/> Braço direito <input type="checkbox"/> Antebraço esquerdo <input type="checkbox"/> Antebraço direito <input type="checkbox"/> Quadril esquerdo (nádega e trocânter) <input type="checkbox"/> Quadril direito (nádega e trocânter) <input type="checkbox"/> Perna esquerda <input type="checkbox"/> Perna direita <input type="checkbox"/> Panturrilha esquerda <input type="checkbox"/> Panturrilha direita <input type="checkbox"/> Mandíbula (lateral) <input type="checkbox"/> Mandíbula (centro) <input type="checkbox"/> Peito <input type="checkbox"/> Abdômen <input type="checkbox"/> Parte superior das costas <input type="checkbox"/> Pescoço <input type="checkbox"/> Lombar
2) Escore SS:	<input type="checkbox"/> Fadiga <input type="checkbox"/> Distúrbios do sono <input type="checkbox"/> Sintomas cognitivos <input type="checkbox"/> Sintomas somáticos*
Para cada um dos três sintomas acima, indique o nível de gravidade da última semana usando a seguinte escala: 0 = sem problemas 1 = problemas leves, geralmente leves ou intermitentes 2 = problemas consideráveis moderados, frequentemente presentes e/ou em nível moderado 3 = grave: problemas generalizados, contínuos e perturbadores da vida	
Considerando os sintomas somáticos em geral, indique se o paciente tem: 0 = sem sintomas 1 = poucos sintomas 2 = um número moderado de sintomas 3 = muitos sintomas	
O escore da escala SS é a soma da gravidade dos três sintomas (fadiga, distúrbios do sono, sintomas cognitivos) mais a extensão (gravidade) dos sintomas somáticos em geral. A pontuação final é entre 0 e 12.	
*Sintomas somáticos que podem ser considerados: dor muscular, síndrome do intestino irritável, fadiga / cansaço, problema de raciocínio ou lembrança, fraqueza muscular, dor de cabeça, dor / câimbras no abdômen, dormência / formigamento, tontura, insônia, depressão, constipação, dor no abdome superior, náusea, nervosismo, dor no peito, visão turva, febre, diarreia, boca seca, coceira, chiado no peito, fenômeno de Raynaud, urticária / vergões, zumbido nos ouvidos, vômitos, azia, úlceras orais, perda de / alteração do paladar, convulsões, olhos secos, falta de ar, perda de apetite, erupção cutânea, sensibilidade ao sol, dificuldades auditivas, contusões fáceis, perda de cabelo, micção frequente, micção dolorosa e espasmos na bexiga.	

Fonte: Quadro adaptado pela autora de WOLFE et al., 2010.

1.4.1 Tratamento farmacológico da FM

O número de medicamentos indicados para o tratamento da FM aumentou constante e substancialmente na última década. Dentre os medicamentos amplamente citados na literatura estão: amitriptilina, pregabalina / gabapentina, ciclobenzaprina, duloxetina / milnacipran e tramadol (Quadro 2). Entretanto, apenas três fármacos dentre esses foram aprovados pela FDA, sigla do inglês *Food and Drug Administration*, para o tratamento da FM, sendo eles a pregabalina, duloxetina e milnacipran (SIDHU; SADHOTRA, 2016; OLIVEIRA et al., 2017; SAEKI et al., 2019).

Quadro 2 – Lista de medicamentos recomendados pela EULAR, do inglês *European League against Rheumatism*, para o tratamento da FM.

Medicamentos recomendados para o tratamento da FM pela <i>European League against Rheumatism</i> (EULAR)				
Nome	Classe da substância	Mecanismo de ação	Dose Recomendada	Grau de recomendação*
Amitriptilina	Antidepressivos tricíclicos	Inibição do transportador pré-sináptico de serotonina e noradrenalina; Antagonista de receptores 5-HT 2A, 5-HT 2C, 5-HT 6, 5-HT 7	10–50 mg/dia	Fraco
Ciclobenzaprina	Relaxante muscular, derivado antidepressivo tricíclico	Inibição do transportador pré-sináptico de serotonina e noradrenalina; Antagonista do receptor 5-HT _{2A}	10-40 mg/dia	Fraco
Duloxetina	Inibidor da recaptação de catecolaminas	Inibição seletiva da recaptação de serotonina e noradrenalina	20-120 mg/dia	Fraco
Milnacipran	Inibidor da recaptação de catecolaminas	Inibição seletiva da recaptação de serotonina e noradrenalina	100–200 mg/dia	Fraco
Pregabalina	Anticonvulsivante	Modulação da subunidade $\alpha_2\delta$ do canal de cálcio pré-sináptico	300-450 mg/dia	Fraco
Gabapentina	Anticonvulsivante	Modulação da subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio pré-sinápticos; aumento do GABA	1200 mg/dia	Fraco
Tramadol	Opióide fraco	Agonista fraco do receptor μ , inibição da recaptação de noradrenalina	150 mg/dia	Fraco

* Segundo recomendações europeias - *European League against Rheumatism* (EULAR). 5-HT = serotonina. GABA = ácido γ -aminobutírico.

Fonte: Quadro adaptada pela autora de SCHMIDT-WILCKE; DIERS, 2017.

No que concerne a pregabalina, esse fármaco pertence à classe dos gabapentinóides e representa uma importante ferramenta no tratamento da FM. Por sua vez, a pregabalina foi originalmente desenvolvida e licenciada como medicamento antiepilético. No entanto esse medicamento possui diferentes ações, tais como: atividade analgésica, ansiolítica e antidepressiva, as quais vão além da atividade anticonvulsivante (STAHL et al., 2013).

Dentro desse contexto, considerando o potencial da pregabalina como fármaco analgésico, esta vem sendo recomendado como tratamento de primeira linha para pacientes com FM (MACFARLANE et al., 2017). Entretanto, a pregabalina, assim como os demais medicamentos atualmente disponíveis não são totalmente eficazes no combate aos sintomas da FM e, geralmente seu uso desencadeia a ocorrência de efeitos colaterais importantes (FAVERO et al., 2019). Esses efeitos colaterais englobam o desenvolvimento de náuseas, constipação, boca seca, dor de cabeça, insônia, ondas de calor, visão turva, diminuição do apetite, fraqueza generalizada, tontura, sonolência, palpitações, tremores, diminuição do desejo sexual, inchaço e demais sintomas (BIDARI et al., 2019). Além disso, outro grande viés no tratamento em longo prazo utilizando a pregabalina está nos seu potencial cardiotoxíco, existem fortes correlações entre sua administração e surgimento de alterações deletérias cardíacas por regulações negativas do sistema renina-angiotensina (TZADOK; ABLIN, 2020; AWWAD et al., 2019). Nesse sentido, uma vez que a FM é uma doença na qual até o presente momento não possui resolução e seu tratamento consiste no controle dos sintomas, a utilização da pregabalina por longo tempo pode acarretar em repercussões negativas.

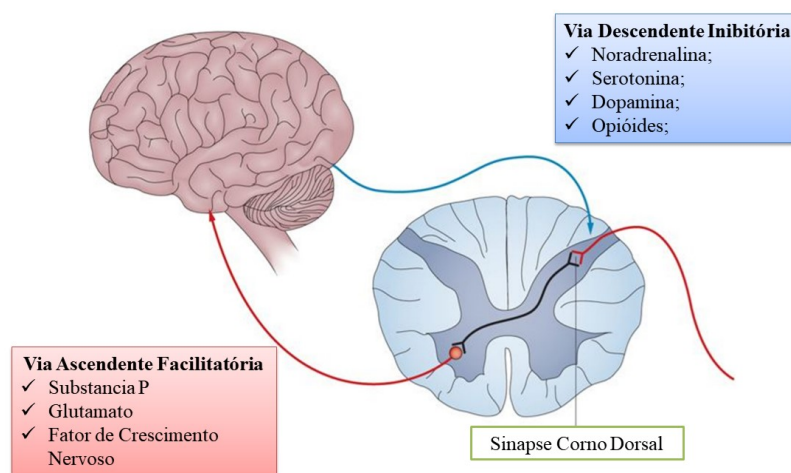
1.5 FISIOPATOLOGIA DA FM

A etiologia da FM é complexa, e como descrita acima, não está claramente compreendida. No entanto, é possível mencionar alguns fatores etiológicos importantes, os quais podem estar diretamente relacionados ao desenvolvimento da doença. Dentre eles pode-se mencionar: suscetibilidade genética, trauma físico, idade, especificidade de gênero e dano psicológico (STAUD; RODRIGUEZ, 2006; MCBETH; MULVEY, 2012). Tais fatores podem desencadear alterações nas vias periféricas e centrais relacionadas à dor, levando a redução dos limiares nociceptivos e conseqüentemente a dor de natureza generalizada, principal característica da FM (REZENDE et al., 2019). Além disso, os mesmos fatores mencionados anteriormente também podem contribuir para o desencadeamento de alterações no sistema nervoso simpático (KAUR et al., 2019). Por conseguinte, esse conjunto de modificações patológicas compreende as principais hipóteses associadas à patogênese da FM e são discutidos abaixo (REZENDE et al., 2019; KAUR et al., 2019).

1.5.1 Hipótese da dor central na FM

Para entender a fisiopatologia da FM é necessário primeiramente pensar além do fato de que essa é uma doença musculoesquelética e logo seria predominantemente periférica. Pelo contrário, as investigações acerca do desenvolvimento da doença têm partido principalmente da hipótese de um estado de dor central (ELLER-SMITH; NICOL; CHRISTIANSON, 2018). Em concordância, a localização espacial inespecífica da dor somada à ausência de trauma tecidual como causa primária de hiperalgesia corroboram essa hipótese (MEEUS; NIJS, 2006). Neste contexto, a FM parece ser resultante de modificações desadaptativas, as quais culminam em processamento anormal dos estímulos dolorosos (CHOY, 2015; ANDRADE et al., 2019). Logo, os pacientes com FM apresentam aumento dos níveis de neurotransmissores na via nociceptiva ascendente (incluindo: glutamato, substância P e fator de crescimento do nervo) (Figura 5) (TODD; KOERBER, 2006; CHOY, 2015), bem como ativação exacerbada da matriz da dor no SNC o que ocasiona redução do limiar doloroso e deficiência no sistema descendente de modulação (inibição) da dor, estado caracterizado por redução nos níveis de neurotransmissores, tais como: noradrenalina, serotonina, dopamina e opióides (SIECZKOWSKA et al., 2019; ANDRADE et al., 2019).

Figura 5 – Vias nociceptivas ascendente e descendente e os neurotransmissores envolvidos na propagação da resposta dolorosa.

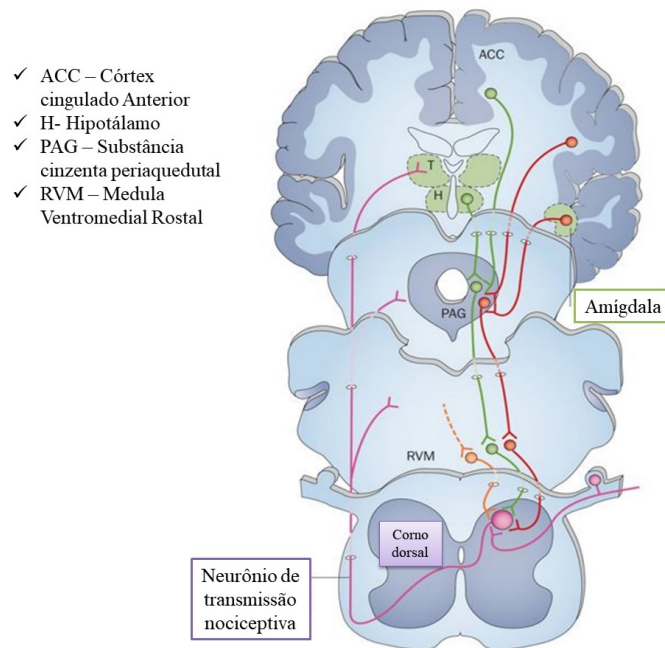


(Vias nociceptivas ascendentes (linha vermelha) e descendentes (linha azul). Nas vias ascendentes nociceptivas o estímulo oriundo da periferia faz comunicação no corno dorsal da medula espinhal e leva informações para o córtex através de neurotransmissores como substância P e glutamato. O estímulo após ser processado no córtex envia informações inibitórias descendentes, através de neurotransmissores como noradrenalina, serotonina, dopamina e opióides, que retornam informações do córtex para o corno dorsal da medula espinhal.) Fonte: Ilustração adaptada pela autora de CHOY, 2015.

Haja vista o envolvimento das áreas corticais no desenvolvimento e na manutenção dos sintomas hiperálgicos na FM, áreas importantes tais como: córtex insular (CI), giro frontal medial, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal (SCP) e o córtex cingulado (CC) (Figura 6), apresentam aumento entre suas conectividades. Logo, o CI, por exemplo, está relacionado à discriminação sensorial e aspectos afetivo-motivacionais da dor (LU et al., 2016), enquanto a SCP tem papel essencial na modulação descendente da dor (HEMINGTON et al., 2015). Em continuidade, a hiperatividade do córtex cingulado anterior foi identificada como essencial na impulsão do impacto emocional promovido pela dor neuropática (SELLMEIJER et al., 2018). Tendo isso em vista, é possível concluir que alterações nessas áreas, tais como aumento de conectividade e nos níveis de neurotransmissores, estão intimamente vinculadas ao desenvolvimento de dor crônica. Em concordância, pacientes com FM apresentam maiores níveis de neurotransmissor glutamato na região da ínsula posterior quando comparados a indivíduos controles, assim as maiores concentrações de glutamato vistas na ínsula parecem contribuir para a fisiopatologia da FM (KIM et al., 2015; SCHMIDT-WILCKE; DIERS, 2017). Sabendo-se que os níveis de neurotransmissores encontram-se alterados em pacientes com FM, existem ainda evidências acerca da incompatibilidade entre as concentrações de glutamato e ácido γ -aminobutírico (GABA) nas regiões de processamento da dor, caracterizadas por aumento nos níveis de glutamato e diminuição nas concentrações de GABA (NAPADOW; HARRIS, 2014; SCHMIDT-WILCKE e DIERS 2017). Em conjunto essas informações sugerem que as modificações nesses circuitos cerebrais contribuem para o processamento anormal da dor na FM.

Ademais, há duas vias descendentes principais as quais se originam na medula espinhal e no tronco cerebral superior, respectivamente. A primeira é a via medial que se origina nos neurônios serotoninérgicos e contém neurotransmissores como glutamato e GABA, enquanto a via lateral se origina de neurônios noradrenérgicos. Os neurônios descendentes dessas vias inibem a transmissão da dor atuando através do corno dorsal (CHOY, 2015; PAREDES et al., 2019). Uma vez que os níveis reduzidos de monoaminas no cérebro representam uma característica marcante não somente da FM, mas também do transtorno depressivo maior, pode haver estreita relação entre o desenvolvimento de hiperalgesia e de sintomas depressivos. Isso se justifica haja visto que tanto a depressão quanto a FM apresentam modificações neuroquímicas semelhantes, caracterizadas pela depleção de aminas biogênicas, ocasionando depressão associada ao aumento da dor (KAUR et al., 2019).

Figura 6 – Vias nociceptivas centrais e conexões corticais envolvidas no processamento da dor.



(As vias nociceptivas tem projeções em áreas como amígdala (linha vermelha), córtex cingulado anterior (ACC), hipotálamo (H – linha verde) e tálamo (T- linha rosa). Em pacientes com FM ocorrem aumento das conexões entre essas estruturas.) Fonte: Ilustração adaptada pela autora de CHOY, 2015.

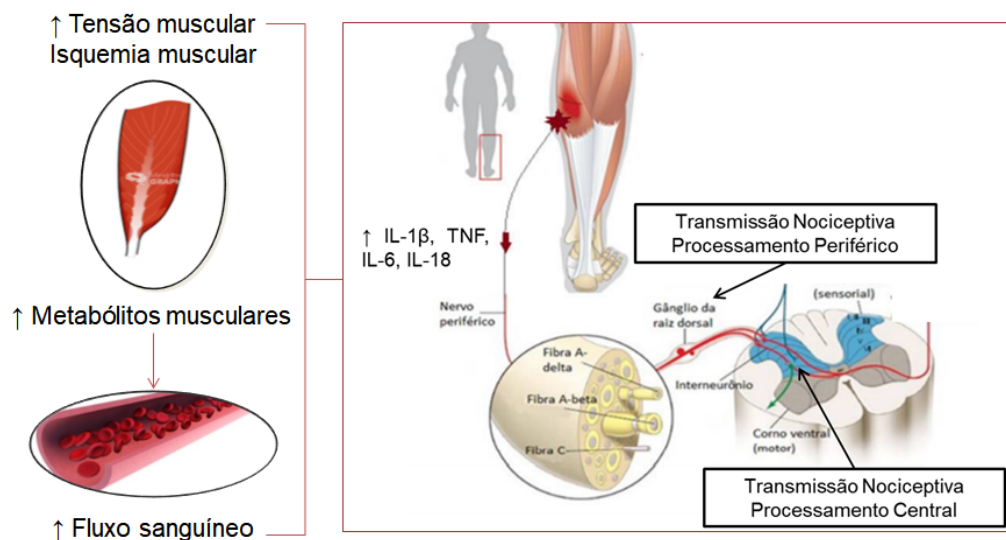
1.5.2 Papel dos mecanismos periféricos no desenvolvimento de FM

Outra hipótese que norteia o desenvolvimento da FM tem como base as modificações no sistema nervoso simpático (SNS) e o processo de sensibilização periférica. Dentro desse contexto, existem estudos citando a relação entre as alterações na microcirculação e no metabolismo energético muscular a modificações no sistema nociceptivo (STAUD; RODRIGUEZ, 2006). Logo, o aumento do tônus muscular presente nos pacientes com FM desencadeia importantes regulações do fluxo sanguíneo regional causando isquemias musculares e respostas subjacentes ao acúmulo de metabólitos nos músculos em trabalho (WYLLER et al., 2007). Associado a isso, juntamente a atividade do sistema imunológico ocorrem alterações na sensibilidade tanto das vias sensoriais periféricas quanto das vias centrais, como previamente citadas. Em conjunto essas alterações conduzem a um processamento nociceptivo anormal (Figura 7) (LIGHT et al., 2009; HARBECK et al., 2013; REZENDE et al., 2019).

Através do processo inflamatório, diferentes substâncias químicas são produzidas para modular as via nociceptivas tais como, prostaglandinas, citocinas, bradicinina, aminas biogênicas, fatores neurotróficos e substância P, as quais podem sensibilizar diretamente as fibras terminais, tornando-as mais responsivas aos estímulos nocivos (CIARAMELLA, 2019). Tão logo, em pacientes com FM são observadas variações no sistema inflamatório e no SNS, exibindo altos níveis circulantes de cortisol e noradrenalina, bem como um aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF, IL-6, IL-18) pelos monócitos e diminuição de citocinas anti-inflamatórias como IL-4 e IL-13. Assim, tais citocinas parecem estar envolvidas na regulação do SNS e relacionam-se intimamente à sintomatologia dolorosa na FM (REZENDE et al., 2019; BOTE et al., 2012; ROSS et al., 2010; STURGILL; MCGEE; MENZIES, 2014).

Figura 7 – Sensibilização periférica decorrente do aumento no tônus muscular e da liberação de citocinas.

SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA



(O aumento da ativação do sistema nervoso autônomo repercute em maiores tónus musculares e consequentemente no aumento de metabólitos e de fluxo sanguíneo local. Tais alterações levam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, as quais sensibilizam as vias nociceptivas conduzindo ao quadro de hiperalgesia.)

Fonte: Ilustração adaptada pela autora de ROSS et al., 2010; BOTE et al., 2012; STURGILL; MARTINEZ-LAVIN, 2013 e STURGILL; MCGEE; MENZIES, 2014 e REZENDE et al., 2019.

Associado a isso, o gânglio da raiz dorsal representa outro componente importante no processamento da dor em nível periférico. Nele estão os corpos celulares das fibras sensoriais que recebem informações oriundas dos receptores sensoriais periféricos e que transmitem

informações para a medula espinhal e conseqüentemente para o córtex. Neste sentido, alterações importantes foram relatadas em pacientes com FM, tais como a canalopatia de sódio (resultantes de canais iônicos disfuncionais e aumento da taxa de disparo) nos gânglios da raiz dorsal, e que por sua vez podem contribuir para alterações nas transmissões sinápticas nociceptivas uma vez que tornam os neurônios dos gânglios da raiz dorsal hiperexcitáveis (MARTINEZ-LAVIN, 2013, NAM et al., 2019; HUANG et al., 2019).

1.6 EXERCÍCIO FÍSICO E FM

Apesar da adesão a terapias farmacológicas ser amplamente encorajada/recomendada na prática clínica, as despesas médicas para o tratamento da FM são altas tanto para os pacientes quanto para o sistema público de saúde, além de estarem associadas a efeitos colaterais previamente descritos. Dessa forma, a prática regular de exercício físico se apresenta como uma alternativa eficaz no tratamento da FM, além de fácil adequação e com impactos positivos na qualidade de vida desses pacientes (ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019).

A prática do exercício físico, independente da modalidade tem demonstrado ser não só uma opção terapêutica para diversas doenças como também tem se relacionado a comportamentos saudáveis que refletem a adaptações no estilo de vida que agregam impactos positivos na qualidade de vida (SENER et al., 2013). Neste contexto, o conceito de exercícios terapêuticos descreve-o com um treinamento planejado e sistemático de movimentos corporais, posturas e atividades físicas aos quais tem como finalidade (i) tratar ou prevenir comprometimentos, (ii) melhorar, restaurar ou potencializar a função física, (iii) prevenir ou reduzir fatores de risco ligados à saúde e (iv) otimizar o estado de saúde geral, proporcionando melhor preparo físico e sensação de bem estar. Para tal, os protocolos de exercícios devem ser individualizados com atenção nas necessidades particulares de cada paciente (KISNER, 2015).

Para tais resultados, o exercício físico proporciona plasticidade muscular e ativa vias de sinalização intracelular, as quais culminam em adaptações na (i) estrutura e função das proteínas contráteis, (ii) células satélites e mionúcleos, (iii) homeostase mitocondrial, (iv) perfil metabólico e (v) densidade capilar muscular. Dentro desse contexto, há diferentes modalidades de exercício, as quais variam dependendo do tipo, intensidade e duração da

contração, o que pode influenciar diretamente a plasticidade muscular (QAISAR; BHASKARAN; VAN REMMEN, 2016).

Dentro dessa perspectiva, para o desenvolvimento de tais adaptações os programas de exercícios devem prover frequências e durações das sessões de forma específica, além de adequações no tipo de treinamento, intensidade, duração, repetições da atividade e intervalos de repouso. Essas características definem e diferenciam as modalidades de exercício físico e dependendo dos protocolos terapêuticos propostos apresentam efeitos diversificados (KISNER, 2015).

1.6.1 Efeitos do exercício aeróbico

Neste sentido, existem dois tipos de exercício que são amplamente estudados, sendo eles os exercícios aeróbicos e os exercícios de força. Logo, exercício aeróbico atua através da contração de fibras do tipo I com alta capacidade oxidativa e densidade de capilares adequadas para exercícios de contrações lentas, repetidas, sustentadas e de baixa intensidade, sem causar fadiga (RUSSELL et al., 2003; QAISAR; BHASKARAN; VAN REMMEN, 2016). Além disso, outro aspecto que difere as modalidades de exercício aeróbico e de força corresponde ao sistema energético utilizado durante o metabolismo muscular. Tendo isso em vista, o exercício aeróbico proporciona maior atuação nas adaptações do metabolismo, para tal ocorrem melhorias na capacidade do controle respiratório no músculo esquelético, proporcionando mitocôndrias maiores e em maior quantidade nos músculos em trabalho. Associado, o exercício aeróbico tem potencial de aumentar a oxidação de ácidos graxos para a obtenção de energia durante o exercício e em consequência também durante o repouso (MCARDLE, 2017).

Dentre as adaptações descritas em resposta ao exercício aeróbico podem ser destacadas (MCARDLE, 2017):

- Aumento do fluxo sanguíneo;
- Aumento das enzimas para o catabolismo de gordura;
- Aprimoramento da capacidade mitocondrial respiratório;
- Maior liberação de catecolaminas.

1.6.2 Efeitos do exercício de força

Em contra partida, o exercício de força ativa as fibras do tipo IIb com baixa capacidade oxidativa e pouca densidade capilar, ideais para atividades que requeiram contrações rápidas e com alta força (FRY, 2004; QAISAR; BHASKARAN; VAN REMMEN, 2016). Outro ponto interessante é o fato do exercício de força requerer maior utilização das vias anaeróbicas e proporcionar três importantes alterações decorrentes desse sistema. A primeira refere-se à presença de maiores níveis de substratos anaeróbicos após o treinamento de resistência, com maior disponibilidade de ATP, creatina livre e glicogênio. Tais efeitos proporcionam um aprimoramento do sistema anaeróbico. Além disso, a segunda adaptação observada são as maiores atividades das enzimas que controlam as vias glicolíticas nas fibras de contração rápida. E por fim, são demonstrados aumentos nas capacidades dos níveis de lactato sanguíneo durante o exercício, tal efeito foi associado por prover maior tolerância a dor (MCARDLE, 2017). Outras principais diferenças entre as modalidades de exercício estão listadas no Quadro 3.

Quadro 3 – Caracterização das modalidades de exercício aeróbico e exercício de força.

Adaptações induzidas pela prática de exercício físico	Tipos de exercício	
	Exercício aeróbico	Exercício de força
Hipertrofia muscular	↔	↑↑
Força muscular	↔	↑↑
Tamanho da fibra muscular	↑↑	↑↑
Síntese de proteínas miofibrilares	↑	↑↑
Contagem de células satélite	↑	↑↑
Contagem de mionúcleos	↑↑	↑↑
Tolerância ao lactato	↑↑	↑↑
Função glicolítica	↑	↑↑
Volume mitocondrial	↑↑	↑
Síntese de proteínas mitocondriais	↑↑	↑↑
Densidade capilar	↑↑	↔
Função oxidativa	↑↑	↑↑
Capacidade de resistência	↑↑	↑↑

(Respostas adaptativas do músculo esquelético perante o exercício aeróbico e de força. ↔ sem alteração; ↑ pequeno efeito; ↑↑ proeminente efeito). Fonte: Quadro adaptado pela autora de QAISAR; BHASKARAN; VAN REMMEN, 2016

1.6.3 Analgesia induzida pelo exercício

Além dos efeitos metabólicos do exercício, outra principal adaptação está na sua capacidade de modular diversos sistemas endógenos e ativar diferentes vias moleculares, culminando com o efeito analgésico derivado do exercício. Dentro desse contexto, existem diferentes hipóteses acerca dos mecanismos relacionados ao efeito analgésico induzido pela prática regular de exercício físico (SLUKA et al., 2013; SANTOS; GALDINO, 2018).

Dentre as hipóteses amplamente aceitas estão à ativação de sistemas endógenos, tais como: opioidérgico, nitrérgico, serotoninérgico, noradrenérgico e endocanabinoidérgico, bem como a modulação da expressão de citocinas. Hipóteses adicionais incluem: (i) ativação de unidades motoras de alto limiar, (ii) ativação do córtex motor primário e tratos corticoespinhais, bem como (iii) papel do sistema cardiovascular na modulação da dor (Figura 8) (SANTOS; GALDINO, 2018). No entanto, poucos estudos se concentraram no SNC para elucidar os mecanismos subjacentes aos efeitos do exercício físico, muito embora pacientes com dor crônica demonstrem disfunções graves em diferentes regiões cerebrais relacionadas à percepção, emoção, cognição e comportamento, como já descrito anteriormente (KAMI; TAJIMA; SENBA, 2018).

Dentre os sistemas regulatórios nociceptivos, o sistema opióide representa importante papel na modulação da dor. Isso ocorre uma vez que seus receptores estão localizados em importantes áreas do SNC envolvidas na analgesia, tais como: tronco cerebral, tálamo medial, medula espinhal, hipotálamo e sistema límbico. Nesse sentido, o exercício físico induz efeitos analgésicos via aumento dos níveis de opióides endógenos, como as β -endorfinas e as met-enkefalinas (COLT; WARDLAW; FRANTZ, 1981; GALDINO; DUARTE; PEREZ, 2010, SANTOS; GALDINO, 2018). Por conseguinte, a liberação das β -endorfinas está diretamente relacionada com o aumento da intensidade do exercício aeróbico (corrida e caminhada) e do exercício resistido (levantamento de pesos) (KRAEMER et al., 1993; PIERCE et al., 1994). Tal efeito é comprovado com a administração de naloxona (antagonista não seletivo dos receptores de opióides), a qual promove a reversão dos efeitos analgésicos induzidos pelas modalidades de exercícios citadas (JANAL et al., 1984; BEMENT; SLUKA, 2005; SANTOS; GALDINO, 2018).

Além do sistema opióide, o sistema serotoninérgico também está diretamente implicado na regulação descendente inibitória nociceptiva, através da liberação de serotonina (5-HT) no núcleo *magna da rafe* e no corno dorsal da medula espinhal (HOYER; HANNON; MARTIN, 2002; LIANG; LI; CLARK, 2011). Ainda dentro desse contexto, o exercício com esteira proporciona efeito analgésico via liberação de 5-HT nas camadas II, III, IV e V do

corno dorsal da medula espinhal e no núcleo *magno da rafe*, ativando a via moduladora descendente da dor, por sua vez promovendo analgesia (GERIN et al., 2008; KORB et al., 2009; SANTOS; GALDINO, 2018).

O sistema noradrenérgico é essencialmente ativado durante o exercício para exercer funções importantes, tais como o controle cardiovascular, mobilização energética e liberação de hormônios e neurotransmissores (catecolaminas) (YAKSH, 1985; NICHOLAS; HÖKFELY; PIERIBONE, 1996, SANTOS; GALDINO, 2018). Sua participação na analgesia induzida pelo exercício está relacionada à liberação de catecolaminas que se ligam aos receptores α -2 adrenérgicos presentes na substância cinzenta periaquedutal, *locus coeruleus* e gânglio da raiz dorsal (GRD), responsáveis pelo controle da dor. Seus efeitos foram descritos em protocolos de exercícios aeróbicos e resistidos, além de demonstrarem reversão do quadro analgésico após administração de ioimbina (bloqueador α -adrenérgico) (SOUZA; DUARTE; PEREZ, 2013; SANTOS; GALDINO, 2018).

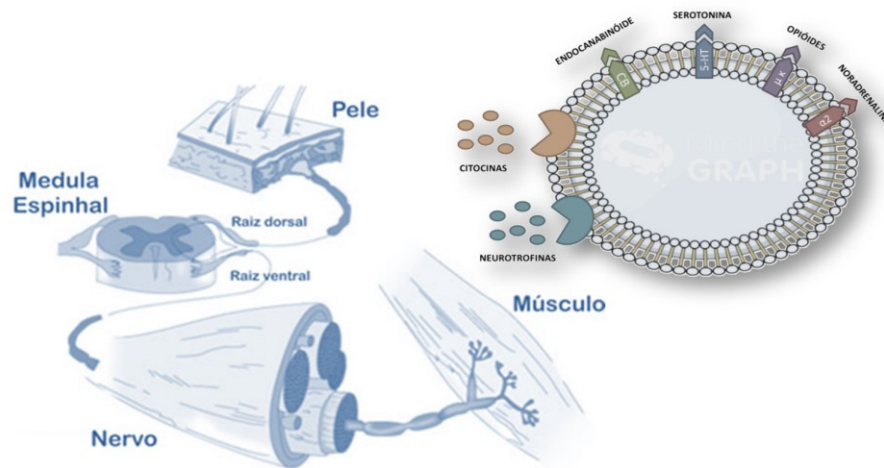
Outro sistema que atua no controle descendente da dor é o sistema endocanabinóide, ao qual apresenta receptores CB1 e CB2 nas vias descendentes nociceptivas (substância cinzenta periaquedutal, núcleo magno da rafe, corno dorsal da medula espinhal, nervos periféricos, GRD e células imunes) (MARZO; BIFULCO; PETROCELLIS, 2004; FAN et al., 2011; RAWLS; BENAMAR, 2011). Associado a isso, altos níveis de seus ligantes endógenos como a anandamida (AEA) e 2 araquidonoilglicerol (2-AG) foram observados após a prática de corrida, ciclismo e exercícios isométricos. Além disso, significativo aumento da expressão de receptores CB1 na substância cinzenta periaquedutal após a prática de exercício resistido foi detectado (KEENEY et al., 2008; RAICHLLEN et al., 2012; GALDINO et al., 2014; CROMBIE et al., 2017).

O processo inflamatório, como já descrito, é capaz de regular a resposta nociceptiva através de imunomodulação. Neste contexto, as citocinas anti-inflamatórias tais como: IL-4, IL-10, IL-11 e IL-13, demonstram em maiores níveis após a prática de exercício, reduzindo os processos inflamatórios no SNC e diminuindo os níveis de citocinas pró-inflamatória, tal como a IL-1 β (MOTA et al., 2011; LEUNG et al., 2016; BOBINSKI et al., 2018). Além disso, a atividade física regular altera o fenótipo dos macrófagos (aumento do perfil M2) na presença de IL-4 e IL-10 e assim previne a dor muscular crônica em camundongos (LEUNG et al., 2016; BOBINSKI et al., 2018).

Além da modulação das vias nociceptivas, outros objetivos do tratamento com o exercício incluem a prevenção ao desenvolvimento de disfunções, restauração ou manutenção

da força, resistência aeróbica, mobilidade, flexibilidade, coordenação, equilíbrio e habilidades funcionais (SOSA-REINA et al., 2017).

Figura 8 – Mecanismos moleculares ativados em resposta aos exercícios aeróbicos e de força na regulação das vias nociceptivas.



(O exercício físico atua através de diferentes sistemas endógenos para proporcionar uma recuperação da homeostase. Portanto é capaz de induzir aumento na liberação de neurotransmissores, tais como serotonina, noradrenalina, endocanabinóides, opióides, bem como regular a liberação de citocinas e neurotrofinas.) Fonte: Ilustração adaptada pela autora de SANTOS; GALDINO, 2018.

Neste contexto, existem diferentes modalidades de exercícios que repercutem em efeitos diversificados para os pacientes com FM. Entretanto, os estudos têm demonstrado efeitos discordantes, uma vez que protocolos de exercícios de fortalecimento muscular apresentaram recorrência dos sintomas hiperálgicos. Segundo Busch et al., 17% dos participantes relataram piora do quadro álgico durante o período de intervenção, sendo que os protocolos de exercícios agravaram a sensibilidade, a dor e o cansaço, impedindo a finalização e a adesão ao tratamento (BUSCH et al., 2007; SOSA-REINA et al., 2017). Em contrapartida, os demais estudos manifestaram efeitos positivos na dor, fadiga e depressão com treino de força muscular (KAYO et al., 2011; SOSA-REINA et al., 2017, ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019). Portanto, a partir disso é possível enfatizar a necessidade de estudos mais aprofundados relacionando as diferentes modalidades de exercício e seus efeitos sistêmicos nessa população em específico.

Cabe ressaltar que, importante efeito analgésico induzido pelo exercício tem sido relatado durante e após a prática de diferentes modalidades de exercício, como aeróbico, resistido e isométrico. Em contrapartida, a analgesia parece mais proeminente após a

realização de exercícios aeróbicos e isométricos em comparação com os demais tipos de exercício (SANTOS; GALDINO 2018). Porém, apesar dos resultados favoráveis, grande parte dos estudos investigam somente os efeitos do exercício aeróbico, com poucos estudos avaliando o treinamento de força (ANDRADE et al., 2019). A comparação entre essas duas modalidades de exercício pode contribuir para o estabelecimento de protocolos destinados ao tratamento de pacientes com FM dentro do contexto de atividade física, bem como acerca dos benefícios individuais obtidos através da prática de exercício de força *versus* exercício aeróbico.

Outro ponto importante quando se descreve exercício físico se refere à intensidade. No caso da FM, baixas intensidades são consideradas formas terapêuticas seguras, porém devem obrigatoriamente ser ajustadas de acordo com as limitações do paciente (MANNERKORPI et al., 2010). Ademais, exercício de média e alta intensidade tem apresentado dados divergentes. Por exemplo, Martins e colaboradores demonstraram que a natação de alta intensidade melhorou a dor através da atividade do sistema glutamatérgico e da diminuição de fosforilação da proteína quinase A (p-PKA), além da ativação do sistema opióide (BUSCH et al., 2007; MARTINS et al., 2016). Em contrapartida, Mannerkorpi e colegas relataram que a mesma intensidade de exercício impediu que pacientes concluíssem os protocolos de exercícios com caminhadas (duas vezes/semana, durante 15 semanas) em vista do agravamento da dor (MANNERKORPI et al., 2010, LIGHT et al., 2009).

Neste sentido, o exercício físico parece ser eficaz, mas não há consenso sobre o tipo, frequência, duração e intensidade da atividade física que seja benéfico para essa população (ARNOLD et al., 2012). Além disso, existem diferentes condições dolorosas, com características por vezes muito distintas e, portanto, os benefícios da prática de exercício físico, incluindo a analgesia, podem não se aplicar a todas elas (SANTOS; GALDINO, 2018), motivos nos quais as pesquisas acerca do exercício físico se fundamentam principalmente nos pacientes com FM.

1.7 MODELO EXPERIMENTAL DE FM

Uma importante ferramenta para os estudos acerca da FM consiste na utilização de modelos animais. No entanto, ao contrário dos modelos animais para dor nociceptiva e neuropática, os quais são amplamente reproduzidos na literatura, a FM ainda não possui um modelo animal considerado padrão ouro para mimetização das características fisiopatológicas

da doença em animais. Apesar disso, existem alguns modelos experimentais, dentre eles: dor induzida por solução salina ácida, dor muscular aumentada por fadiga, depleção de aminas biogênicas, assim como estresse induzido pelo frio e pelo som. Esses modelos produzem hiperalgesia crônica e generalizada, sem danos associados ao tecido periférico, mimetizando os sinais clínicos da doença em humanos (NAGAKURA et al., 2012; SAEKI et al., 2019).

O modelo de mialgia induzida por reserpina (RIM) além de desenvolver um quadro doloroso também mimetiza algumas das características clínicas relacionadas à FM, tais como comportamento tipo-depressivo e tipo-ansioso (NAGAKURA et al., 2009; FAVERO et al., 2019). Para tal, foram observadas manifestações como aumento no tempo de imobilidade no teste de nado forçado, um teste que avalia o comportamento tipo-depressivo (NAGAKURA; OE; AOKI; MATSUOKA, 2009). Comprovando assim, a validade do modelo RIM para o desenvolvimento não somente de dor generalizada como também na manifestação de comorbidades presentes na FM.

Além disso, o modelo RIM demonstra correspondência com o perfil farmacológico presentes nos pacientes com FM, para tal foram observados que a hiperalgesia mecânica associada ao modelo pode ser revertida com a administração de anticonvulsivantes e antidepressivos, bem como não respondem aos anti-inflamatórios não esteroidais (ARNOLD, 2010).

Para tais repercussões a reserpina (droga utilizada para indução) se liga irreversivelmente ao transportador de amina vesicular, sendo capaz de conduzir à diminuição de aminas biogênicas no local sináptico. Secundariamente, acredita-se que esse modelo promova aumento do catabolismo oxidativo dependente da monoamina oxidase e dos níveis de dopamina e serotonina citosólicos, caracterizando assim um modelo de dor crônica por aminas biogênicas disfuncionais (KAUR et al., 2019).

Por fim, dado que a FM ocorre predominantemente em mulheres, os estudos devem ser realizados preferencialmente em animais fêmeas e se possível devem comparar os dados entre machos e fêmeas. Como já descrito na literatura as diferenças entre os sexos são importantes no desenvolvimento, bem como na manutenção de sintomas do tipo fibromiálgico (DESANTANA; CRUZ; A SLUKA, 2013).

2 JUSTIFICATIVA

Além do quadro doloroso, a FM está comumente associada a deficiências físicas nas atividades cotidianas básicas como caminhar, levantar e transportar objetos, isso contribui para impactos negativos na qualidade de vida. Associado a tais repercussões, consequências graves na função física são observadas mediante reduções significativas da força muscular e dispneia (LATORRE-ROMÁN et al., 2015; CAMPOS et al, 2020).

Para tal, opções terapêuticas são prescritas para o tratamento da FM e dentre elas os métodos farmacológicos são os mais indicados. Porém esses apresentam grandes limitações por agirem somente na sintomatologia e por repercutirem em efeitos colaterais indesejáveis (ANDRADE; SIECZKOWSKA; VILARINO, 2019). Relatos tem demonstrado que, a maioria dos pacientes com FM não são compatíveis com farmacoterapia a longo prazo e muitos deles são tratados erroneamente com várias combinações ineficazes de medicamentos, que não conferem alívio da dor e não controlam os demais sintomas (TZADOK; ABLIN, 2020).

Dentro desta temática, o exercício físico surge como uma importante ferramenta não farmacológica, visto que modula a sensação de dor e atua no aumento e/ou manutenção das habilidades funcionais, bem como na redução de outros sintomas relacionados à FM (SOSA-REINA et al., 2017). Ademais, existem evidências suficientes de que o exercício físico é um instrumento eficaz para melhora da aptidão física, saúde e qualidade de vida nessa população (ROMÁN; CAMPOS; GARCÍA-PINILLOS, 2015). No entanto, apesar desses benefícios, uma alta taxa de abandono nos programas de atividade física é comumente observada em alguns pacientes com FM, sendo principalmente relacionados aos agravos nos sintomas após a prática do exercício físico (BARDAL; ROELEVELD; MORK, 2015; CAMPOS et al, 2020).

Nesse sentido, os mecanismos subjacentes à analgesia induzida pelo exercício precisam ser melhores investigados e principalmente se faz necessário o esclarecimento dos efeitos da analgesia induzida pelo exercício físico no decurso da FM, uma vez que seus mecanismos ainda não estão bem estabelecidos para essa doença.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho foi investigar os efeitos analgésicos, imunomoduladores e as adaptações morfofisiológicas induzidas por diferentes modalidades de exercício físico no modelo experimental de FM.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Avaliar os efeitos do exercício aeróbico e resistido na expressão facial de dor induzida pelo modelo de FM;
- 2- Avaliar os efeitos dos protocolos de exercício na alodínia mecânica induzida pelo modelo de FM;
- 3- Analisar a resposta analgésica do exercício aeróbico e de força na sensibilidade térmica induzida após administração da reserpina;
- 4- Investigar os efeitos dos protocolos de exercício no comportamento tipo depressivo após indução da FM;
- 5- Analisar a ação do exercício aeróbico e resistido na atividade locomotora durante o modelo de FM;
- 6- Investigar o efeito anti-inflamatório e imunomodulador do exercício físico no decurso do modelo de FM;
- 7- Avaliar o papel modulador morfológico do exercício físico após a indução da FM com administração de reserpina;
- 8- Analisar o decurso do modelo de indução de FM e as progressões dos sintomas de hipersensibilidade entre dois tipos diferentes de veículos

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 ANIMAIS

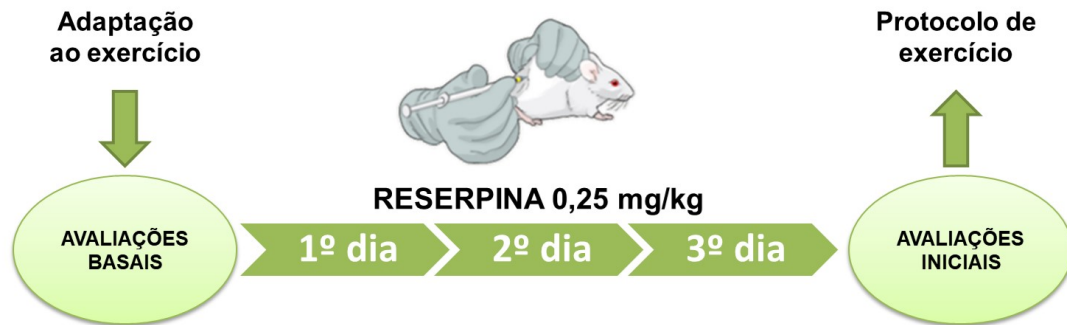
Foram utilizados camundongos *Swiss* fêmeas (30-40 g), entre 8 e 10 semanas de idade, obtidos do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os animais foram alojados em gaiolas coletivas de plástico (máximo 15 animais/gaiola, dimensões 49 x 34 x 16 cm ou máximo 05 animais/gaiola dimensões 32 x 20 x 21), localizadas no biotério setorial BIO ARA de camundongos do Departamento de Ciências da Saúde/CTS/ARA/UFSC, que possui ambiente climatizado – ar condicionado *split* – ajustado para $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e ciclo claro/escuro de 12 horas (07h00min/19h00min). A água potável e ração comercial foram oferecidas *ad libitum*. Foi utilizada maravalha fornecida pelo Biotério Central da UFSC. Os procedimentos empregados no presente estudo tiveram aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais/UFSC (CEUA nº 2572210218 – Anexo I). O número de animais utilizados e a intensidade dos estímulos nocivos foram os mínimos necessários para demonstrar a instalação dos processos álgicos. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos conforme a normatização atual do CONCEA e da CEUA/UFSC, assim como está embasado no princípio dos 3Rs (substituição, redução e refinamento). Os experimentos foram conduzidos sempre nos mesmos horários (entre 7:00 da manhã e 17:00 da tarde) para redução do estresse e ambientação do animais aos protocolos propostos. Os procedimentos seguiram as diretrizes de manejo animal “*Laboratory Guidelines for Animal Care*” (COUTO; CATES, 2019). A pontuação da condição corporal de camundongos (ULLMAN-CULLERÉ; FOLTZ, 1999) e o *Grimace Scale* (MILLER; LEACH, 2016) foram utilizados para o controle do bem-estar animal, assim como avaliação de dor espontânea.

4.2 MODELO EXPERIMENTAL

A indução da FM foi realizada através do modelo RIM com a administração de reserpina (Sigma – Aldrich, St. Louis, MO, EUA), inicialmente dissolvida em ácido acético glacial, diluída para uma concentração final de 0,5% de ácido acético com tampão fosfato (PBS) e injetada uma vez ao dia por via subcutânea (s.c.) (0,25 mg/kg), durante três dias consecutivos. Esse modelo de indução foi proposto inicialmente por Nagakura et al. (2009) e como já descrito tem como mecanismo principal a depleção das aminas biogênicas causando

hiperalgesia mecânica e térmica associada ao comportamento tipo-depressivo (KAUR et al., 2019).

Figura 9 – Modelo de indução de FM utilizando a reserpina subcutânea.



(O modelo de indução da FM foi realizado durante três dias consecutivos nos quais foi efetuada administração de reserpina 0,25 mg/kg, s.c., uma vez ao dia. Antes e após a indução da FM foram realizadas avaliações para o controle do desenvolvimento dos sintomas hiperalgésicos) Fonte: Ilustração elaborada pela autora.

4.3 PROTOCOLOS DE TRATAMENTOS E AVALIAÇÕES

A divisão dos animais ocorreu de forma aleatória, em diferentes grupos experimentais, sendo que os protocolos de exercícios tiveram duração de duas ou quatro semanas. As avaliações de dor mantiveram-se antes e depois da indução e ao final de cada semana de exercício aeróbico e de força. Já as avaliações comportamentais foram executadas um dia após a indução e no final do protocolo experimental. Para a realização dos testes experimentais propostos foram obedecidos os períodos de ambientação (mais ou menos 30 minutos antes dos testes). Determinou-se a quantidade de animais por grupo utilizando os parâmetros do estudo de Kaur et al. (2019), o qual realizou mensurações de dor, depressão e atividade locomotora semelhantes aos propostos neste estudo, neste sentido, foram estabelecidos 6 animais por grupos experimental.

4.3.1 Protocolo de exercício aeróbico

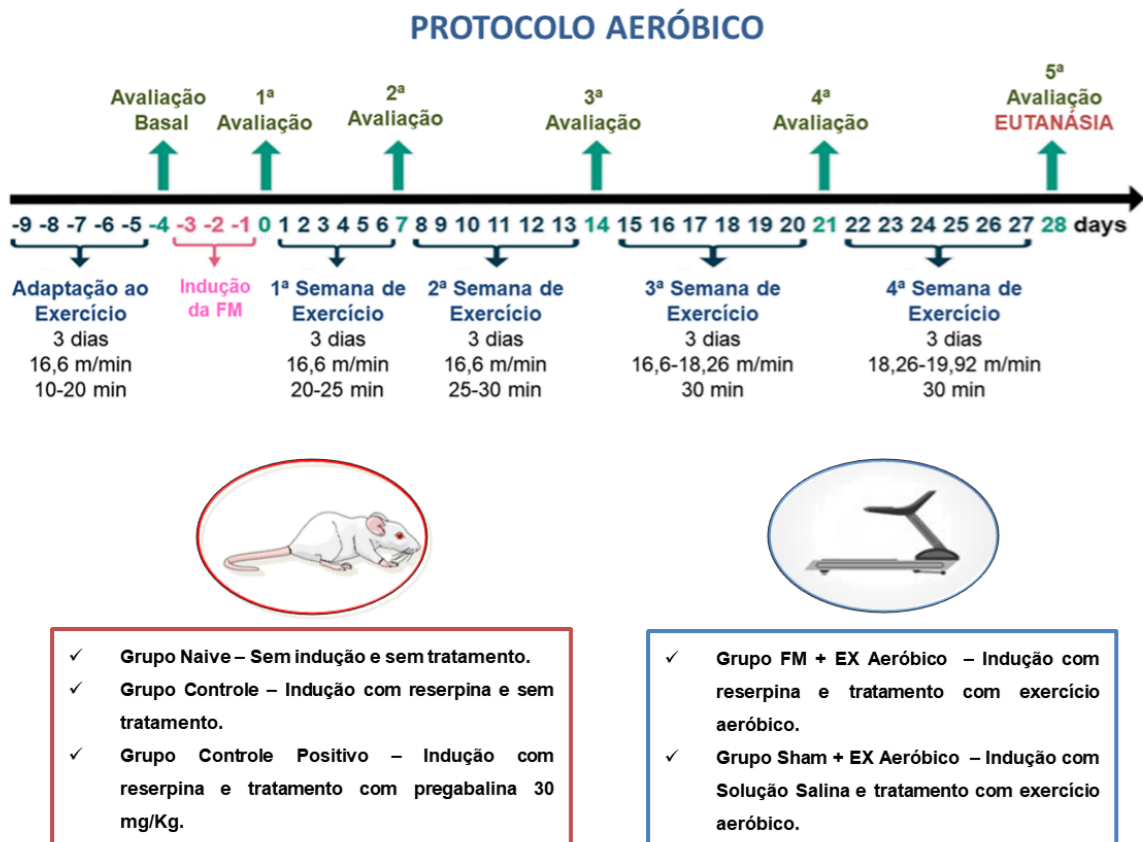
O protocolo de exercício aeróbico ocorreu separadamente do protocolo de exercício de força. As avaliações comportamentais e de dor foram executadas conforme será descrito posteriormente e cada experimento contava com grupos independentes para naive, controle, controle positivo e sham. Os animais que passaram por treinamento em esteira, seguiram o

protocolo de Tanimura et al. (2019) modificado para quatro semanas (Esteira Ergométrica Elétrica, modelo Caloi Premium CLE 30 (Figura 12-A). Os animais foram alocados em seis baias separadas através de caixa acrílica com divisórias e adaptada na esteira. Uma semana de adaptação foi executada antes da indução, na qual foi realizada caminhada de 16,6 m/min durante 10 - 20 minutos, em três dias na semana, de forma intercalada. Após a indução, a primeira semana de tratamento consistiu de caminhadas de 16,6 m/min com duração de 20 - 25 minutos, em três dias na semana com intervalo entre os dias. Posteriormente, na segunda, terceira e quarta semanas, as sessões consistiram de caminhadas 16,6 - 19,92 m/min com duração de 25-30 minutos, realizadas em três dias na semana com intervalos entre eles (Figura 10). A velocidade e a duração da corrida foram acrescentadas conforme as adaptação dos animais ao exercício.

Os animais foram separados em cinco grupos experimentais, contendo 6 animais por grupo, conforme descrição abaixo:

- Grupo naive - Não recebeu nenhum tipo de intervenção.
- Grupo controle sedentário de FM - Grupo FM sem intervenção;
- Grupo controle positivo - Grupo FM + Pregabalina (30 mg/kg, via oral), uma vez ao dia, durante quatro semanas (VERMA, SINGH e JAGGI, 2014);
- Grupo FM + EX Aeróbico - Grupo FM + exercício aeróbico (esteira);
- Grupo Sham + EX Aeróbico - Grupo veículo (s.c.) durante 3 dias, uma vez ao dia + exercício aeróbico (esteira).

Figura 10 – Desenho experimental do protocolo de exercício aeróbico.



(Cronograma das atividades realizadas no protocolo de exercício aeróbico). Fonte: Ilustração realizada pela autora.

4.3.2 Protocolo de exercício de força

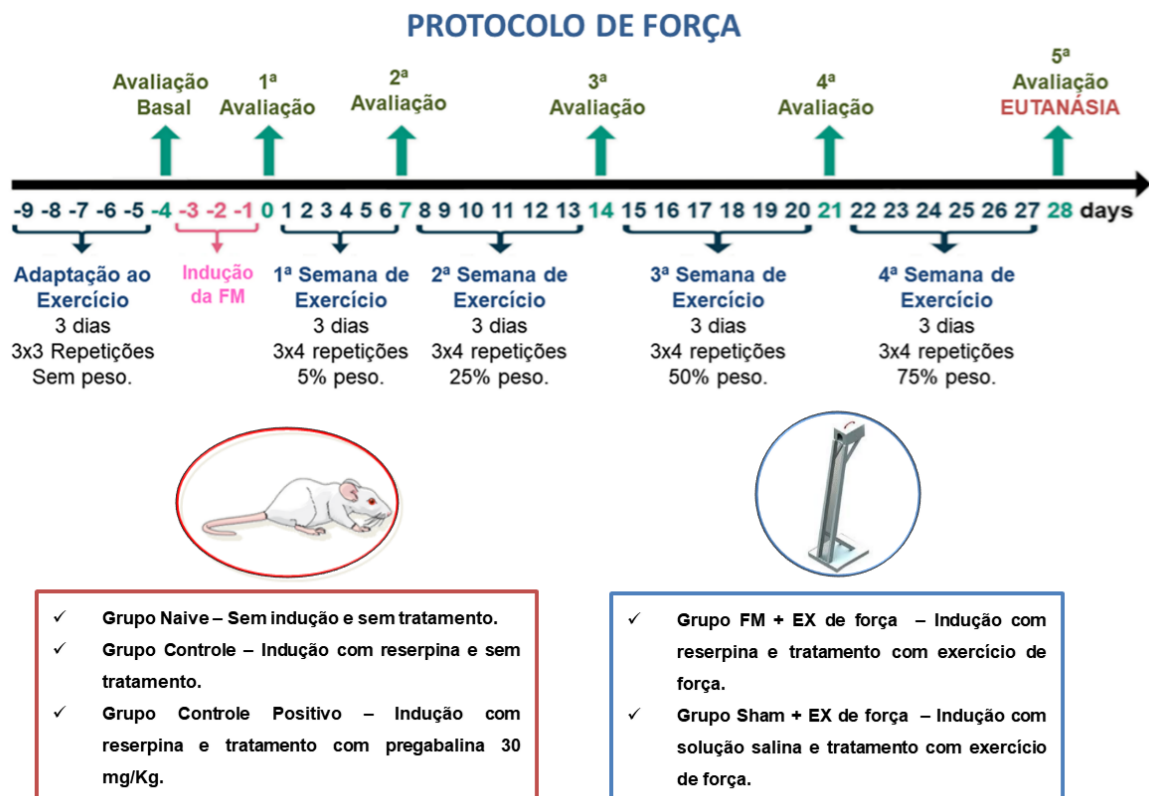
Para a avaliação dos efeitos do exercício de força nos parâmetros nociceptivos e comportamentais, os animais foram submetidos a quatro semanas de exercício de força e as avaliações ocorreram conforme descrição abaixo. Dessa forma, os animais inicialmente executaram uma semana de adaptação ao exercício e posteriormente, os animais foram expostos a indução da FM. O exercício consistiu na subida de escada vertical (110 de altura x 18 de largura, grade de 2 cm, 80° de inclinação), com uma câmara de alojamento (20 x 20 x 20 cm) localizada no topo da escada para o abrigo e descanso dos animais. A partir da indução, iniciou-se o protocolo de tratamento, tendo sido fixados pesos nas caudas dos animais com auxílio de fita adesiva (Figura 12-B). A intensidade do exercício, por sua vez, foi calculada através da porcentagem da massa corporal (5, 25, 50 e 75%), o que determinou a progressão de carga. As sessões consistiram de 3 séries de 4 repetições com intervalo de 60

minutos entre as séries. A progressão de peso foi efetuada respectivamente para a primeira, segunda, terceira e quarta semana de exercício. Os protocolos foram realizados em três dias das respectivas semanas, com intervalo para descanso entre os dias, seguindo o protocolo de exercício de força descrito por Kan et al. (2018).

Os animais foram separados em cinco grupos experimentais contendo 6 animais por grupo, conforme descrição abaixo:

- Grupo naive - Não recebeu nenhum tipo de intervenção.
- Grupo controle sedentário de FM - Grupo FM sem intervenção;
- Grupo controle positivo - Grupo FM + Pregabalina (30 mg/kg, via oral), uma vez ao dia, durante quatro semanas (VERMA, SINGH e JAGGI, 2014);
- Grupo FM + EX de Força - Grupo FM + exercício de força (escada);
- Grupo Sham + EX de Força - Grupo veículo (s.c.) durante 3 dias, uma vez ao dia + exercício de força (escada).

Figura 11 – Desenho experimental do protocolo de exercício de força.



(Cronograma das atividades realizadas no protocolo de exercício de força). Fonte: Ilustração realizada pela autora.

Figura 12 – Fotos dos animais durante as sessões de exercício.

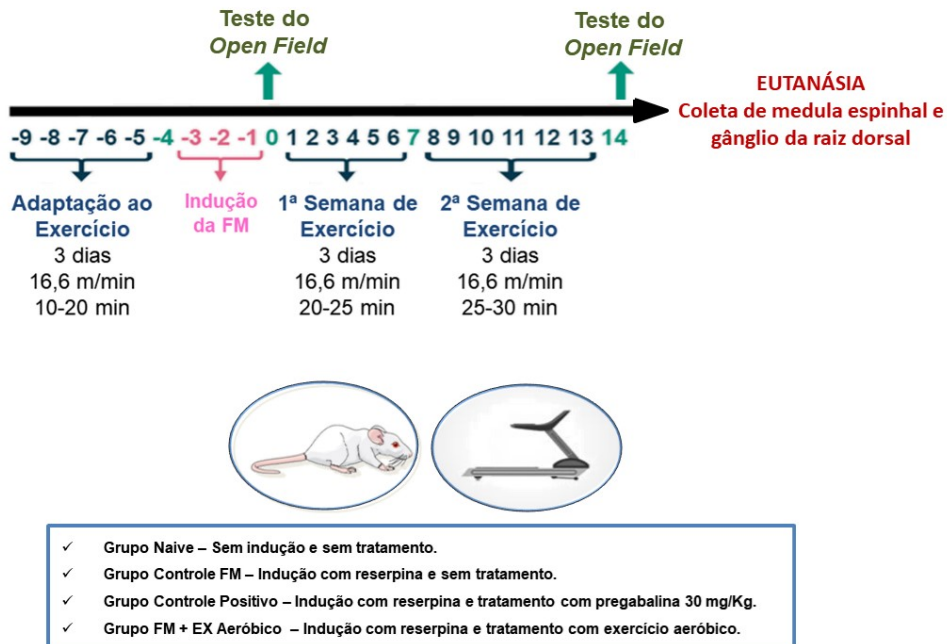


(Painel A ilustra os camundongos realizando exercício aeróbico com corrida na esteira adaptada, seis animais executaram os exercício simultaneamente separados por baias. Painel B ilustra o camundongo realizando exercício de força subindo a escada com peso fixado na cauda.) Fonte: fotos realizadas durante os protocolos de experimentação pela autora.

4.3.3 Protocolo para coleta de tecidos

Experimento individual e paralelo com o protocolo de exercício aeróbico foi realizado para a coleta dos tecidos de medula espinhal e dos gânglios da raiz dorsal e, posterior análise bioquímica e histopatológica. Neste, os protocolos experimentais mantiveram os mesmos parâmetros, porém com duração de duas semanas (período em que os animais demonstraram respostas aos tratamentos nos parâmetros dolorosos). O desenho experimental realizado pode ser observado na Figura 13. Além das coletas, realizaram-se avaliações de atividade locomotora um dia após a indução e ao final das duas semanas de tratamento.

Figura 13 – Protocolo experimental realizado para coleta de tecidos da medula espinhal e dos gânglios da raiz dorsal.



(Cronograma das atividades realizadas no experimento para coleta de tecidos com duração de duas semanas).

Fonte: ilustração produzida pela autora.

4.3.4 Protocolo controle do decurso da doença

Protocolo paralelo foi realizado para a avaliação do decurso da doença no modelo de indução de FM por reserpina. Método alternativo a diluição da reserpina proposta por Nagakura et al. (2009) foi avaliado utilizando o veículo Tween 80, nas mesmas concentrações das utilizadas na diluição com ácido acético (veículo originalmente proposto). Os animais foram divididos em dois grupos, contendo 5 animais por grupo e nenhum tratamento foi realizado, conforme descrição abaixo:

- Modelo RIM com ácido acético – Reserpina (0,25 mg/kg) + ácido acético glacial (0,5%) + veículo (solução salina), injetada uma vez ao dia por via s.c., durante três dias consecutivos.
- Modelo RIM com Tween 80 – Reserpina (0,25 mg/kg) + Tween 80 (0,5%) + veículo (solução salina), injetada uma vez ao dia por via s.c., durante três dias consecutivos.

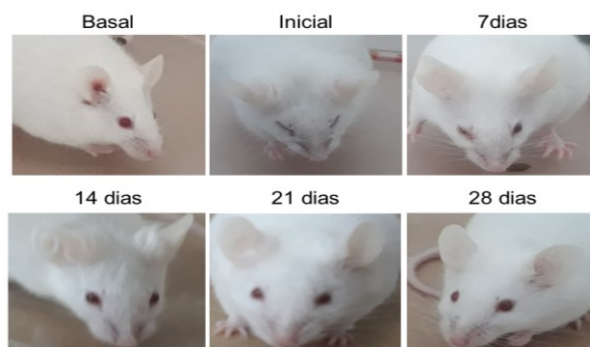
As avaliações advieram para o controle do desenvolvimento da hiperalgesia mecânica e térmica ao frio, bem como dor espontânea para ambos os modelos de indução. Para tal, foram realizadas avaliações antes da indução (basal) e após a mesma (inicial), assim como a cada semana até que o comportamento nociceptivo retornasse aos parâmetros basais.

4.4 AVALIAÇÕES DE NOCICEPÇÃO

4.4.1 Dor espontânea

A avaliação de dor espontânea ocorreu através do *Grimace Scale*, a qual avalia subjetivamente a intensidade da dor, através das expressões faciais dos animais. O camundongo foi mantido dentro do recipiente de acrílico (9 x 5 x 5 cm) e permaneceu por 45 minutos (período de ambientação). Em seguida, com câmera Olympus Pen E-pl8, uma foto de perfil e uma de frente foram obtidas para avaliação dos seguintes parâmetros: estreitamento dos olhos, arqueamento do nariz, arqueamento do rosto, posição das orelhas e posição das vibrissas (Figura 14). Para todos os parâmetros o seguinte escore foi adotado: 0 (normal), 1 (dor moderada) e 2 (dor severa), e o resultado final obtido com o somatório dos parâmetros (LANGFORD et al., 2010), conforme tabela anexada (ANEXO II).

Figura 14 – Ilustração da expressão facial de camundongos submetidos à indução da FM no decurso do protocolo de tratamento com exercício aeróbico.



(A ilustração demonstra a evolução das expressões faciais de um animal no decurso do protocolo experimental, previamente a indução e após 28 dias de tratamento) Fonte: Fotos realizadas durante o protocolo experimental pela autora.

4.4.2 Hiperalgesia mecânica

A avaliação da hipersensibilidade mecânica consistiu na utilização dos filamentos de *Von-Frey*, no qual o limiar nociceptivo das patas traseiras foi mensurado. Para isso, os

animais foram colocados em gaiolas de teste com um piso aramado e foram mantidos nesse local para habituação durante pelo menos 30 minutos. Foram utilizados os filamentos de Von Frey (avaliadores sensoriais *Touch-Test®*, NC12775-99, *North Coast Medical Inc*, San Jose, CA, EUA) de 0,4g na pata traseira esquerda. A avaliação consistiu no método de frequência de retirada (BORTALANZA et al., 2002), no qual, são realizados dez estímulos na pata do animal (com 3 segundos de intervalo entre eles) gerando valor percentual de retirada da pata.

4.4.3 Teste de instilação plantar de acetona

A avaliação da alodínia ao frio ocorreu através do teste de instilação plantar de acetona, na qual os camundongos foram colocados em caixas de acrílico com assoalho aramado e respeitado o tempo de ambientação de 15 a 20 minutos ou até cessarem os comportamentos exploratórios. Em seguida, um jato de 20 µl de acetona foi instilado na pata traseira esquerda do animal com auxílio de seringa de insulina a uma distância de aproximadamente 5 mm da pata, por entre a malha da caixa de observação. A avaliação consistiu em quantificar durante 20 s o número de sacudias (*flinches*), em resposta ao resfriamento da pele induzido pela acetona, os primeiros 5 segundos foram descartados para diminuir o viés do susto inicial a instilação. Esse teste foi repetido três vezes em cada dia de avaliação e um escore foi determinado (DEUIS; DVORAKOVA; VETTER, 2017).

4.5 AVALIAÇÕES COMPORTAMENTAIS

4.5.1 Teste de Suspensão pela Cauda

O comportamento tipo-depressivo foi avaliado através do teste da suspensão pela cauda, o qual consistiu em suspender o animal pela cauda, com o auxílio de uma fita adesiva, na bancada de experimentos a uma altura de 1,5 m do chão, de maneira que o animal permaneceu com a porção ventral do corpo voltada para a câmera de registros. Cada animal foi mantido nesta posição durante 6 minutos sendo filmado por uma câmera posicionada a 40 cm na frente do animal (Câmera Olympus Pen E-pl8). Dentro desse contexto foram avaliados os seguintes parâmetros: (i) tempo de latência (que se refere ao tempo gasto entre o início do teste); (ii) a frequência de imobilidade (a qual reflete o número de vezes que o animal ficou imóvel) e (iii) o tempo total de imobilidade (o qual reflete a soma de tempo gasto em todos os episódios de imobilidade) (SHAKIBA et al., 2019).

4.5.2 *Open field*

O teste de campo aberto, traduzido do inglês *open field*, foi utilizado para avaliar a atividade locomotora dos animais. Para isso foi utilizado um campo aberto de 40 x 40 cm, delimitado por quatro paredes com 20 cm de altura, com piso dividido em 16 quadrados iguais. Os animais foram cuidadosamente colocados no quadrado do canto posterior esquerdo do aparelho, a partir do qual pode explorar livremente o ambiente por 5 minutos. Os números de cruzamentos e levantamentos (atividade exploratório) foram quantificados (BASHIR et al., 2019).

4.6 AVALIAÇÕES BIOQUÍMICAS E HISTOMORFOLÓGICAS

Após duas semanas de exercício aeróbico, os animais foram anestesiados com cetamina (100 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) e, posteriormente eutanasiados por decapitação, seguida de extrusão hidráulica da medula espinhal e coleta dos gânglios da raiz dorsal. As medulas espinhais utilizadas para análise de citocinas foram congeladas até o momento da análise. Os gânglios da raiz dorsal e as medulas espinhais utilizadas nas análises histológicas foram acondicionados em paraformaldeído 10% por 48 horas e após foram acondicionados em álcool 50% para posterior análise.

4.6.1 Avaliação de citocinas na medula espinhal

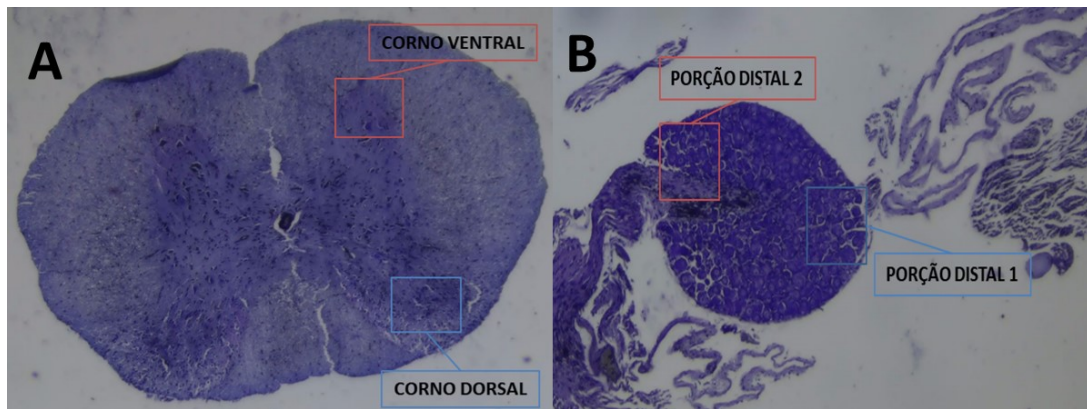
Para análise das concentrações de IL-1 β na medula espinhal foi realizado o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). As medulas previamente congeladas foram homogeneizadas com tampão de amostra na proporção de 20% peso/volume (tampão fosfato PBS contendo: Tween 20 (0,05%), fenilmetilsulfonilfluoreto (PMSF) (0,1 mM), ácido etileno diamino tetra acético (EDTA) (10 mM), aprotinina (2 ng/ml) e cloreto de benzametônio (0,1 mM). Posteriormente, as amostras foram centrifugadas a 6900 rpm por 10 minutos (4 °C) e o sobrenadante foi coletado e estocado a -20°C para posterior análise. O conteúdo proteico total foi mensurado do sobrenadante pelo método de Bradford, utilizando uma curva padrão de calibração com albumina sérica bovina (BSA) (0,05 a 0,5 mg/ml). Aliquotas de 100 μ l foram utilizadas para avaliar os níveis proteicos de IL-1 β , através de kits de ELISA DuoSet para

camundongos (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA), segundo instruções do fabricante. O nível da citocina IL-1 β foi mensurado pela interpolação da curva padrão por mensuração colorimétrica a 450 nm (corrigidas pela subtração da leitura a 550 nm) no leitor de placas (Berthold Technologies, Apollo 8 LB 912, KG, Alemanha), e os valores finais foram expressos como pg/mg de proteína.

4.6.2 Avaliações histomorfológicas da medula espinhal e dos gânglios da raiz dorsal

As amostras de medula espinhal e dos gânglios da raiz dorsal após serem armazenadas em álcool 50% foram desidratadas usando uma série de lavagens com etanol. Os tecidos foram então incorporados a parafina e cortados em seções de 6 μ m. Para o preparo das lâminas optou-se pela colocação de quatro cortes consecutivos por lâmina, as quais foram em seguida desparafinizadas em xileno e hidratadas usando uma série de lavagens com etanol antes de serem coradas. A partir disso, duas técnicas de coloração foram aplicadas: Hematoxilina e Eosina e Violeta de Cresil Acetato (INLAB CAS - 10510-54-0). Por sua vez, as lâminas coradas com Hematoxilina e Eosina foram utilizadas para analisar números de vacúolos, números de células gliais e área de edema intersticial. Enquanto, as lâminas com coloração Cresil violeta foram analisadas quanto ao número e tamanho dos corpos celulares. As lâminas foram analisadas em microscópio óptico com câmera acoplada e foram registradas duas fotos de cada amostra com aumento de 100x. Na medula espinhal foram analisadas as porções do corno dorsal direito e do corno ventral direito correspondente às lâminas I e II sensitivas e lâminas IX e X motoras, respectivamente (Figura 15-A). No gânglio da raiz dorsal foram analisadas as porções distais de cada amostra (Figura 15-B). Finalizada a captura das imagens, as fotos foram analisadas utilizando o programa Image J 1.36 (NIH,USA).

Figura 15 – Fotos de microscopia óptica da medula espinhal e do gânglio da raiz dorsal.



(A imagem A apresenta microscopia óptica com aumento de 40x da medula espinhal de animal do protocolo experimental com destaque para as áreas nas quais foram realizadas as avaliações. A Imagem B demonstra microscopia óptica com aumento de 40x de gânglio da raiz dorsal de animal do protocolo experimental com destaque para as áreas nas quais foram realizadas as avaliações). Coloração: Cresil Violeta. Ampliação: 40x. Fonte: Foto microscópica realizada pela autora.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como média +/- erro padrão da média (EPM). A avaliação estatística dos resultados foi realizada através da análise de variância (ANOVA) de uma ou duas vias, adequadas ao protocolo experimental. Posteriormente, os grupos foram comparados entre si empregando-se o teste de múltiplas comparações de Bonferroni's ou Tukey's. Valores de P menores a 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados estatisticamente significantes. As análises estatísticas foram realizadas usando o software Graphpad Prism 6 (GraphPad Software Inc., San Diego, EUA).

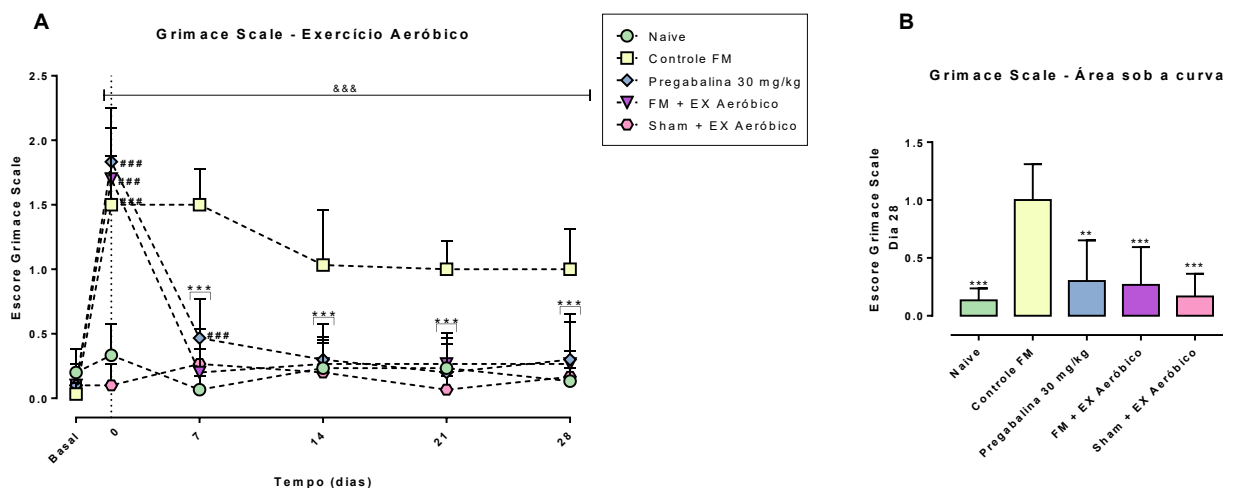
5 RESULTADOS

5.1 EFEITOS DOS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO AERÓBICO E DO EXERCÍCIO DE FORÇA NA DOR ESPONTÂNEA APÓS A INDUÇÃO DA FM.

Inicialmente, para avaliar a resposta de quatro semanas de exercício aeróbico e força nos parâmetros de dor espontânea durante o modelo de FM, foram analisadas as expressões faciais dos animais através da *Grimace Scale* ao final de cada semana. Os protocolos de exercícios foram realizados separadamente e com grupos independentes, conforme

representado nas Figuras 16 e 17. Um dia após a indução (dia 0 do tratamento), os grupos controle FM, pregabalina 30 mg/kg e FM + EX (força e aeróbico) manifestaram dor espontânea quando comparados aos grupos naive e sham (Figuras 16-A e 17-A). Em contrapartida, uma semana após o início dos protocolos todos os grupos tratados demonstraram melhora nos parâmetros de dor espontânea quando comparados ao grupo controle FM. Por outro lado, o grupo pregabalina mesmo tendo manifestado melhora nos parâmetros de dor, quando comparado ao grupo naive ainda apresentou quadro álgico na primeira semana. Após duas semanas, todos os animais tratados já manifestavam reversão do quadro doloroso quando comparados aos animais controle FM. Ao comparar os escores iniciais de dor espontânea com os escores finais ao término de quatro semanas de exercícios, constatou-se que ambos os protocolos foram efetivos na reversão dos sintomas dolorosos induzidos pela FM. A avaliação da área sob a curva no 28º dia constatou-se que todos os grupos apresentaram redução do quadro álgico quando comparados ao grupo controle FM (Figuras 16-B e 17-B). Outro aspecto avaliado foi a porcentagem de inibição, calculada tendo em vista a relação entre o dia 0 (após a indução) e o 28º dia de tratamento. Neste parâmetro, o protocolo de exercício aeróbico apresentou uma inibição de 84,12% sobre o comportamento nociceptivo, enquanto o exercício de força apresentou resultado mais abrangente com uma inibição dos sintomas dolorosos de 92,77%.

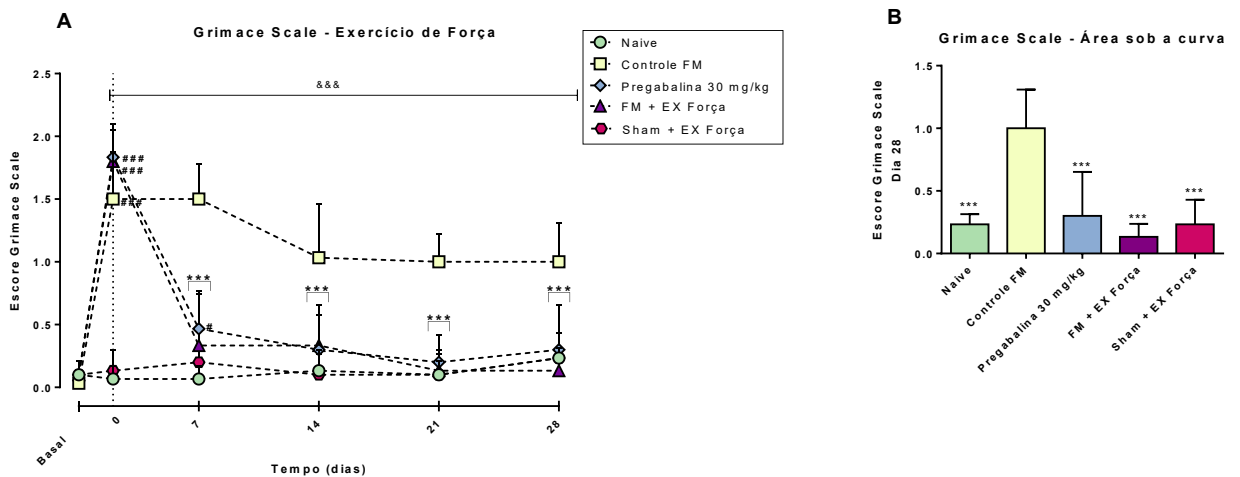
Figura 16 – Efeito do protocolo de exercício aeróbico na expressão da dor pela *Grimace Scale* no modelo de FM.



Avaliação da dor espontânea através da *Grimace Scale* no protocolo de exercício aeróbico (A) e análise da área sob a curva do dia 28 (B). Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo. ## p<0,01, ###

$p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Naive. ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Controle FM. &&& $p < 0,001$ - representa diferença significativa do dia 0 ao dia 28 do grupo FM + EX.] - representa todos os grupos. Linha pontilhada no dia 0 marca o primeiro dia após a indução. (ANOVA de duas vias seguidas pelo teste post-hoc de Bonferroni e ANOVA de uma via seguida pelo post-hoc de Tukey's).

Figura 17 – Manifestações de dor espontânea avaliada pela *Grimace Scale* no protocolo de exercício de força no modelo de FM.



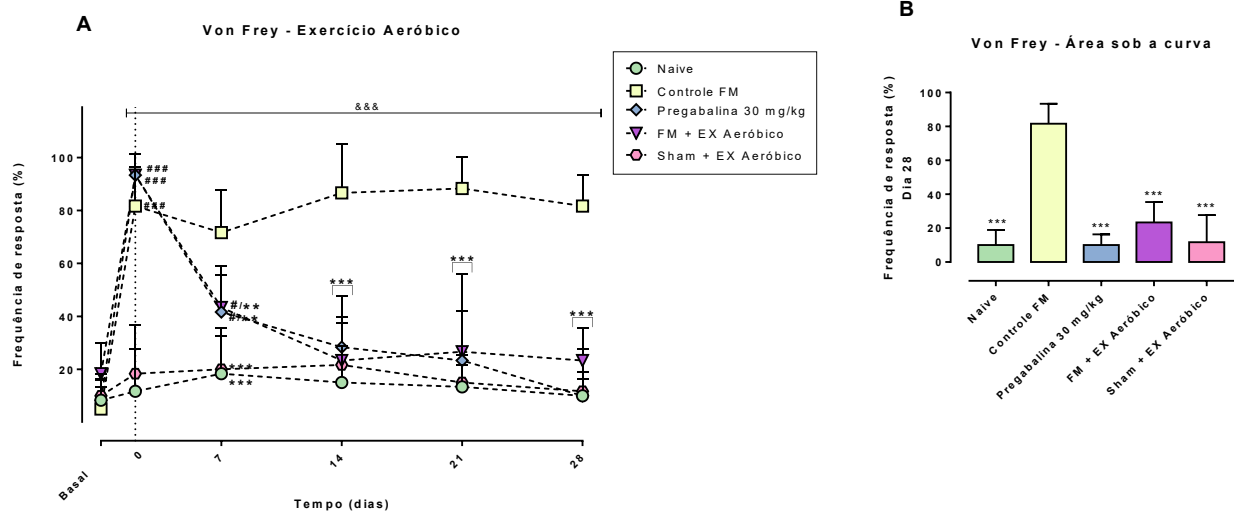
Avaliação da dor espontânea pela *Grimace Scale* no protocolo de exercício de força (A) e análise da área sob a curva do dia 28 (B). Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Naive. *** $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Controle FM. &&& $p < 0,001$ - representa diferença significativa do dia 0 ao dia 28 do grupo FM + EX.] - representa todos os grupos. Linha pontilhada no dia 0 marca o primeiro dia após a indução. (ANOVA de duas vias seguidas pelo teste post-hoc de Bonferroni e ANOVA de uma via seguida pelo post-hoc de Tukey's).

5.2 EFEITOS DOS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NA HIPERALGESIA MECÂNICA APÓS A INDUÇÃO DA FM.

Outro componente importante a ser avaliado no modelo de FM se refere à hiperalgesia mecânica, uma vez que reflete um dos sintomas clínico mais relevante da doença. Dentro deste contexto, um dia após a indução todos os grupos que receberam reserpina apresentaram hiperalgesia mecânica quando comparados aos controles naive e sham. Já ao final da primeira semana, observou-se que os grupos submetidos aos protocolos de exercício e ao tratamento medicamentoso obtiveram redução no quadro álgico quando comparados ao grupo controle

(Figura 18-A e 19-A). No entanto, essa redução no quadro álgico dos grupos pregabalina 30mg/kg e FM + EX Aeróbico não foram similar ao grupo Naive. Isso sugere que somente uma semana de exercício bem como o tratamento com a droga padrão-ouro não foram capazes de reestabelecer o limiar nociceptivo aos níveis basais, diferentemente do grupo exercício de força (Figura 19-A). Após 14 dias de tratamento ambos os protocolos de exercício apresentaram redução do quadro doloroso de forma semelhante aos animais saudáveis, o que se manteve até o final do experimento. Após comparação da área sob a curva do dia 28 pode-se observar que todos os grupos apresentaram reversão dos sintomas dolorosos quando comparados ao grupo controle FM (Figura 18-B e 19-B). Por conseguinte, pode-se concluir que o exercício físico, independente da modalidade, apresentou resultados importantes na redução do limiar nociceptivo mecânico. Entretanto, quando analisadas em separado as porcentagens de inibição de cada protocolo, o exercício aeróbico apresentou uma redução da hiperalgesia de 75,27%, enquanto o exercício de força proporcionou uma inibição álgica de 93,59%.

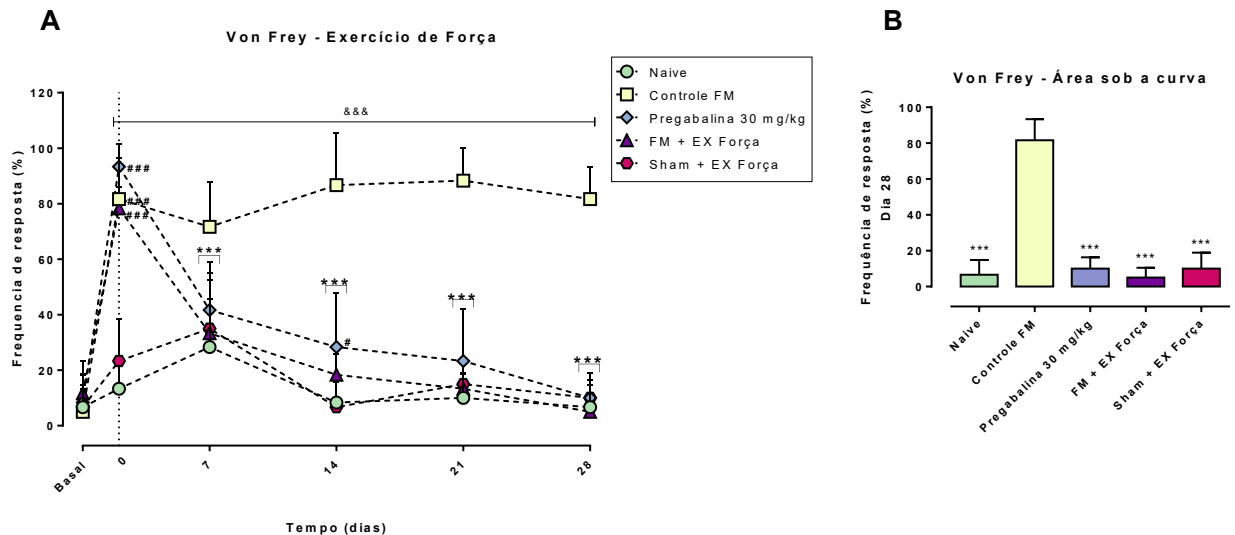
Figura 18 – Efeito da prática de exercício aeróbico na dor mecânica em camundongos expostos ao modelo experimental de FM.



Avaliação da hiperalgesia mecânica pelo método de *Von Frey* no protocolo de exercício aeróbico (A) e análise da área sob a curva do dia 28 (B). Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Naive. ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Controle FM. &&& $p < 0,001$ - representa diferença significativa do dia 0 ao dia 28 do grupo FM + EX.] - representa todos os grupos. Linha pontilhada no dia 0 marca o

primeiro dia após a indução. (ANOVA de duas vias seguidas pelo teste post-hoc de Bonferroni e ANOVA de uma via seguida pelo post-hoc de Tukey's).

Figura 19 – Descrição da dor mecânica no modelo experimental de FM pelo *Von Frey* e os efeitos do protocolo de força.



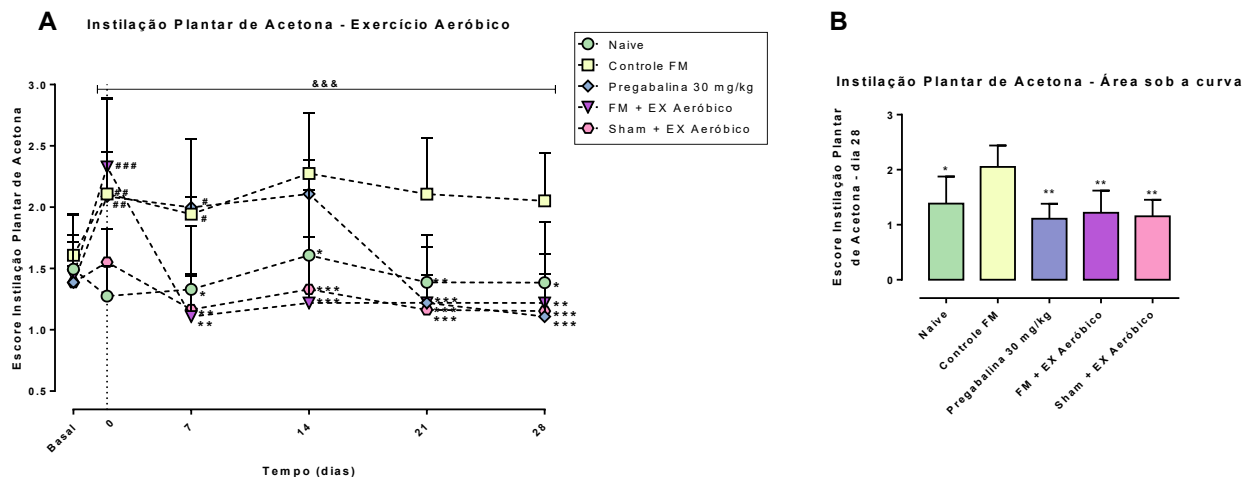
Avaliação da hiperalgesia mecânica pelo *Von Frey* no protocolo de exercício de força (A) e análise da área sob a curva do dia 28 (B). Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Naive. *** $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Controle FM. &&& $p < 0,001$ - representa diferença significativa do dia 0 ao dia 28 do grupo FM + EX.] - representa todos os grupos. Linha pontilhada no dia 0 marca o primeiro dia após a indução. (ANOVA de duas vias seguidas pelo teste post-hoc de Bonferroni e ANOVA de uma via seguida pelo post-hoc de Tukey's).

5.3 EFEITOS DOS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NA HIPERALGESIA TÉRMICA AO FRIO APÓS A INDUÇÃO DA FM.

A hiperalgesia térmica ao frio, como descrito anteriormente, é um componente marcante do modelo de FM. Para a avaliação dessa alteração sensorial foi realizado o teste de instilação plantar de acetona. Como esperado, após a administração da reserpina os grupos controle FM, pregabalina 30 mg/kg e FM + EX (aeróbico e de força) obtiveram aumento dos escores no teste de instilação plantar de acetona. Uma semana após a exposição dos animais ao exercício, somente o tratamento com o protocolo aeróbico apresentou redução no parâmetro de hiperalgesia ao frio (Figura 20-A), enquanto o tratamento medicamentoso

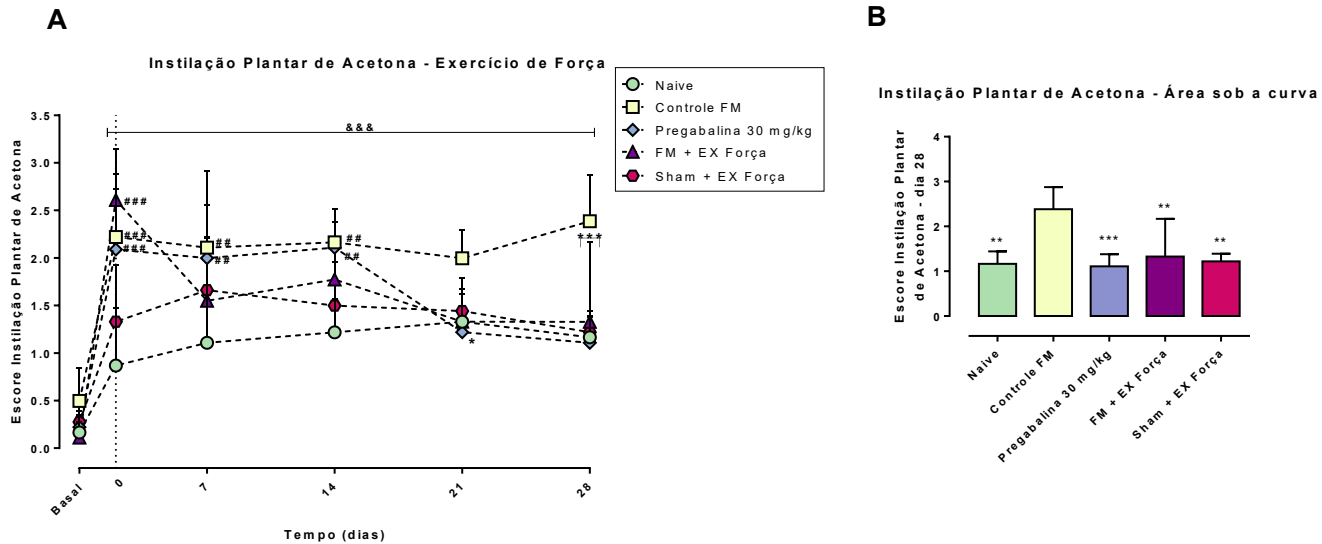
demonstrou efeito significativo a partir da terceira semana (Figura 20-A e 21-A). Já o protocolo de força foi capaz de induzir analgesia apenas na quarta semana pós-indução (Figura 21-A). Após comparações dos escores de hiperalgisia térmica ao frio pós-indução (dia 0) *versus* escores obtidos ao final das quatro semanas de exercício, observou-se que ambas as modalidades de exercício repercutiram em redução significativa na alodínia ao frio. Na análise da área sob a curva do dia 28, pode-se observar que todos os grupos apresentaram reversão do quadro algico quando comparados ao grupo controle FM (Figura 20-B e 21-B). Quando calculadas as porcentagens de inibição da hiperalgisia térmica ao frio, os resultados demonstraram que os protocolos de exercício aeróbico e força apresentaram inibição de 47,84% e 49,04%, respectivamente.

Figura 20 – Avaliação da hiperalgisia térmica ao frio via teste de instilação plantar de acetona no protocolo de exercício aeróbico após indução de FM.



Avaliação da hiperalgisia térmica ao frio pelo teste de instilação plantar de acetona no protocolo de exercício aeróbico (A) e análise da área sob a curva do dia 28 (B). Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Naive. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Controle FM. &&& $p < 0,001$ - representa diferença significativa do dia 0 ao dia 28 do grupo FM + EX.] - representa todos os grupos. Linha pontilhada no dia 0 marca o primeiro dia após a indução. (ANOVA de duas vias seguida pelo teste post-hoc de Bonferroni e ANOVA de uma via seguida pelo post-hoc de Tukey's).

Figura 21 – Respostas dos modelos de FM a hiperalgesia térmica ao frio pelo teste de instilação plantar de acetona e os efeitos do protocolo de força.



Avaliação da hiperalgesia térmica ao frio pelo teste de instilação plantar de acetona no protocolo de exercício de força (A) e análise da área sob a curva do dia 28 (B). Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Naive. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Controle FM. &&& $p < 0,001$ - representa diferença significativa do dia 0 ao dia 28 do grupo FM + EX.] - representa todos os grupos. Linha pontilhada no dia 0 marca o primeiro dia após a indução. (ANOVA de duas vias seguidas pelo teste post-hoc de Bonferroni e ANOVA de uma via seguida pelo post-hoc de Tukey's).

5.4 EFEITOS DOS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO AERÓBICO E DO EXERCÍCIO DE FORÇA NA ATIVIDADE LOCOMOTORA APÓS A INDUÇÃO DA FM.

5.4.1 Efeitos dos protocolos de exercício aeróbico e do exercício de força no número de cruzamentos no teste de Open Field durante a indução da FM.

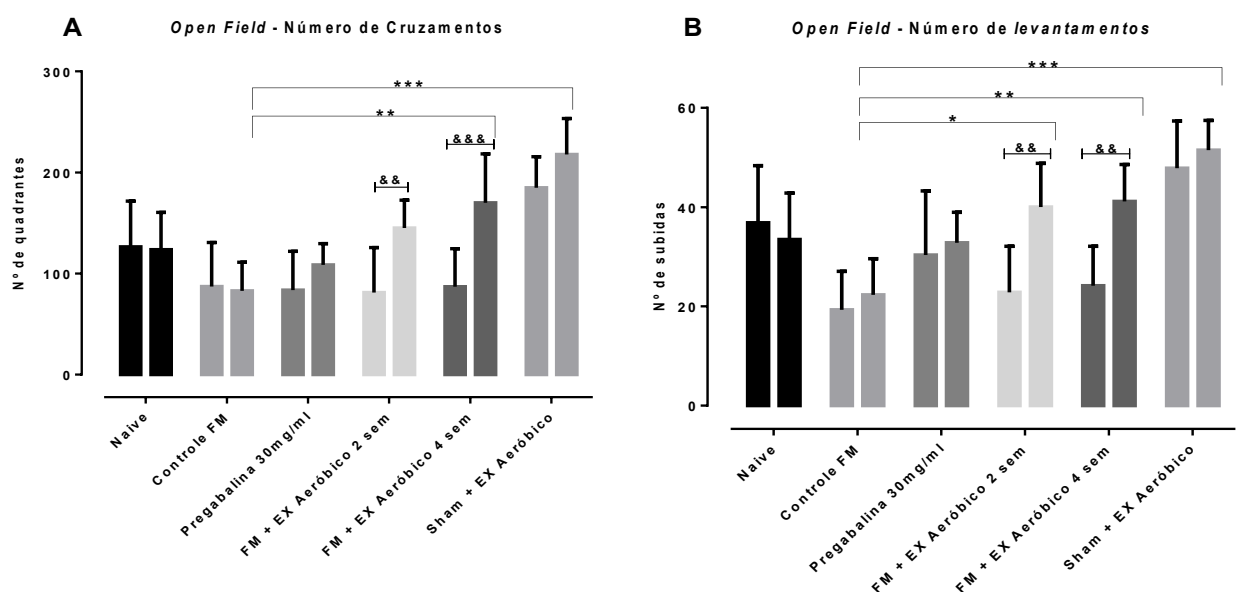
No que concerne à atividade locomotora, os animais expostos ao exercício aeróbico demonstraram melhora da atividade locomotora em comparação ao grupo controle FM (Figura 22- A), caracterizada pelo acréscimo no número de quadrantes percorridos no teste do *Open Field*. O efeito do exercício de força mostrou-se similar aos animais submetidos ao protocolo de exercício aeróbico, com acréscimo significativo nas médias dos números de quadrantes percorridos no teste do *Open Field* entre os animais expostos ao protocolo de força (Figura 23-A). Quando realizada comparação entre os grupos observou-se que os grupos sham e EX nos protocolos de força apresentaram diferenças significativas quando comparados ao

grupo controle FM. Surpreendentemente os grupos tratados com pregabalina não apresentaram efeito nos parâmetros motores em nenhum dos protocolos avaliados.

5.4.2 Efeitos dos protocolos de exercício aeróbico e do exercício de força na quantidade de levantamentos no *Open Field* durante a indução da FM.

A atividade locomotora foi avaliada também através do número de levantamentos realizados pelos animais durante o teste *Open Field*. Através disso, quantificou-se o aumento na atividade exploratória do grupo FM + EX aeróbico após duas e quatro semanas de exercício. Comparando-se as médias finais entre os grupos, observou-se que os animais dos grupos com exercício aeróbico apresentaram diferença significativa na atividade exploratória quando comparados com o grupo controle FM (Figuras 22-B e 23-B). Os animais submetidos ao exercício em escada demonstraram melhora significativa na atividade exploratória quando comparados os resultados obtidos no início e no final do tratamento (Figura 23-B). Adicionalmente, constatou-se que os grupos FM + EX força e sham + EX força apresentaram diferenças quando comparados com o grupo controle FM. Ainda, o exercício de força mostrou-se efetivo na reversão dos déficits locomotores induzidos pela FM, diferentemente do tratamento com a pregabalina que não apresentou melhoras significativas.

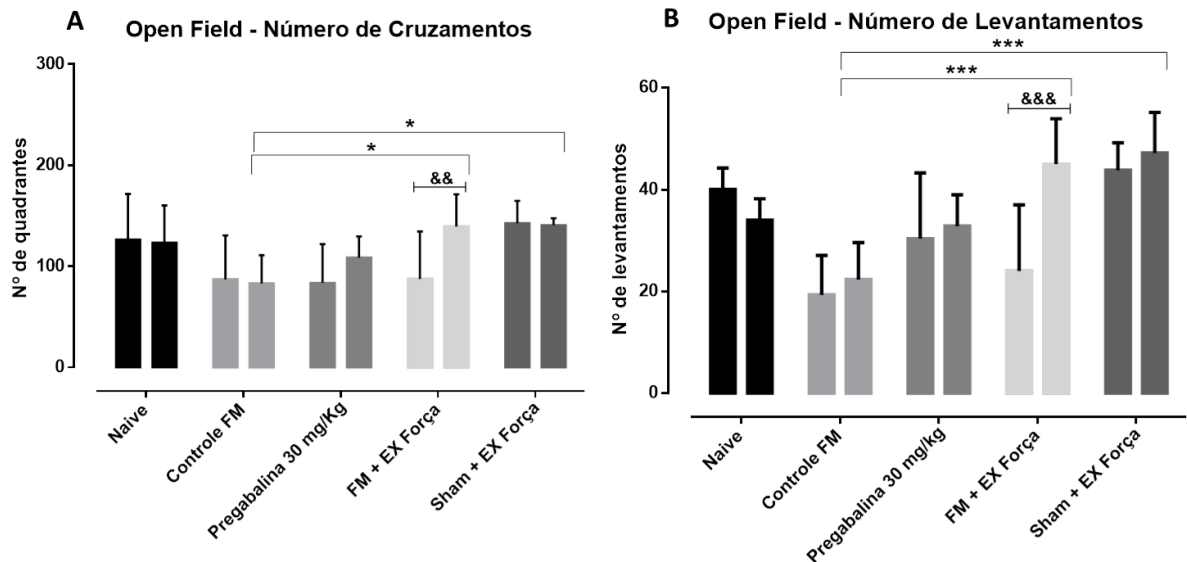
Figura 22 – Efeito do modelo de indução de FM na atividade locomotora via *Open Field* e as repercussões do protocolo de exercício aeróbico.



Avaliação da atividade locomotora através da contagem de números de quadrantes (A) e pelo número de

levantamentos (B) no *Open Field* do protocolo de exercício aeróbico. Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Controle FM. && $p < 0,01$, &&& $p < 0,001$ - representa diferença significativa do dia 0 ao dia 28 do grupo FM + EX] – representa diferença entre os grupos. (ANOVA de duas vias seguidas pelo teste post-hoc de Bonferroni).

Figura 23 – Avaliação do protocolo de força na atividade locomotora no *Open Field*.



Avaliação da atividade locomotora através da contagem de números de quadrantes percorridos (A) e de levantamentos (B) no *Open Field* do protocolo de exercício de força. Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo. * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Controle FM. && $p < 0,01$, &&& $p < 0,001$ - representa diferença significativa do dia 0 ao dia 28 do grupo FM + EX.] – representa diferença entre os grupos (ANOVA de duas vias seguidas pelo teste post-hoc de Bonferroni).

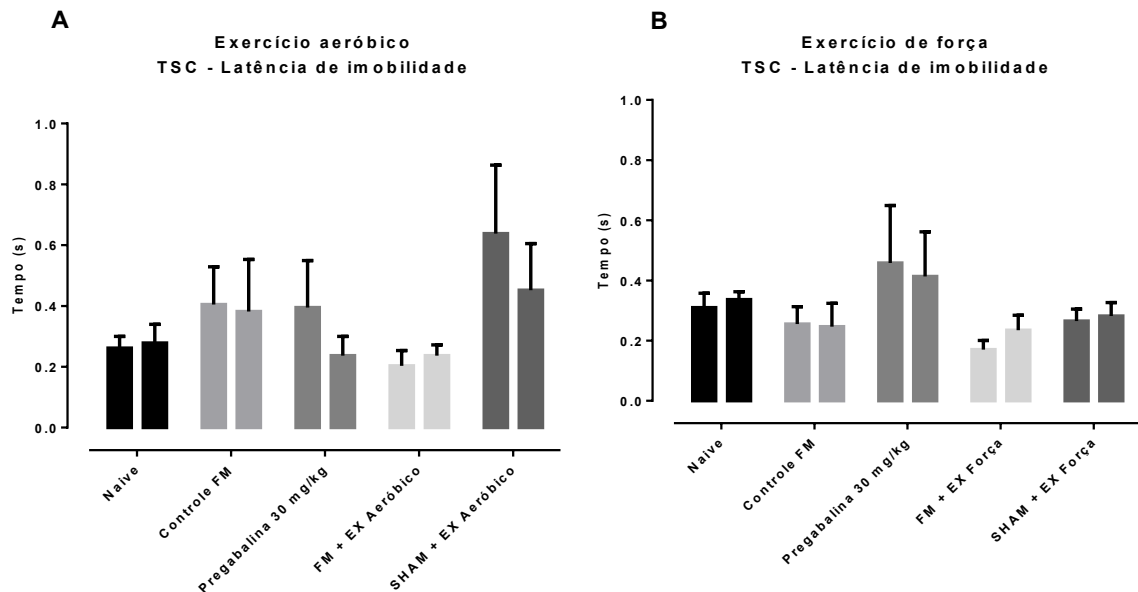
5.5 EFEITOS DOS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO AERÓBICO E DE FORÇA NO COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO APÓS A INDUÇÃO DA FM.

5.5.1 Efeitos dos protocolos de exercício aeróbico e de força na latência da imobilidade após indução da FM

A presença de sintomas depressivos é uma das comorbidades mais expressivas na FM, visto que impacta negativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Assim como na clínica, o modelo experimental de FM deve mimetizar essa condição. Os resultados do presente trabalho, no entanto, evidenciam que nenhuns dos grupos apresentaram diferenças significativas no tempo de latência para a imobilidade, entre o início da indução e o final do protocolo de tratamento (dias 0 e dia 28). Demonstrando que tanto o protocolo de exercício

aeróbico (Figura 24-A) quanto o de força (Figura 24-B) não apresentaram efeitos após quatro semanas de tratamento no tempo de latência para a imobilidade.

Figura 24 - Avaliação do comportamento tipo depressivo através do tempo de latência para imobilidade no teste de suspensão pela cauda dos protocolos de exercício aeróbico e de força após indução da FM.

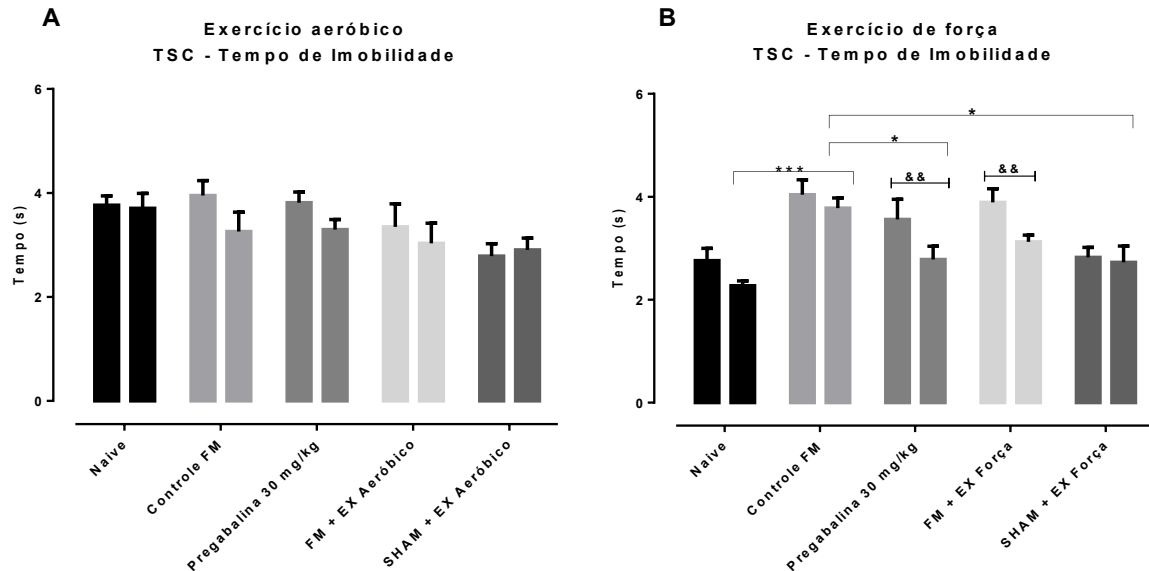


Avaliação do comportamento tipo depressivo através da latência de imobilidade no teste de suspensão pela cauda no protocolo de exercício aeróbico (A) e de força (B). Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo.

5.5.2 Efeitos dos protocolos de exercício aeróbico e de força no tempo de imobilidade após indução da FM

Outro método de avaliação do comportamento tipo depressivo consiste na quantificação do tempo total de imobilidade durante os cinco minutos que o animal permanece suspenso pela cauda. Nesse sentido, quanto maior o tempo de imobilidade maior a relação com o comportamento tipo-depressivo. Dessa forma, os resultados propõem reduções nos tempos totais de imobilidade dos grupos pregabalina e exercício de força (inicial e final), sugerindo assim que ambos os tratamentos foram efetivos na reversão do comportamento tipo-depressivo (Figura 25-B). Em contrapartida, não foram observados efeitos significativos nos grupos experimentais expostos ao exercício em esteira (Figura 25-A).

Figura 25 – Efeitos dos protocolos de exercícios no comportamento tipo depressivo induzido pelo modelo experimental de FM através do tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda.

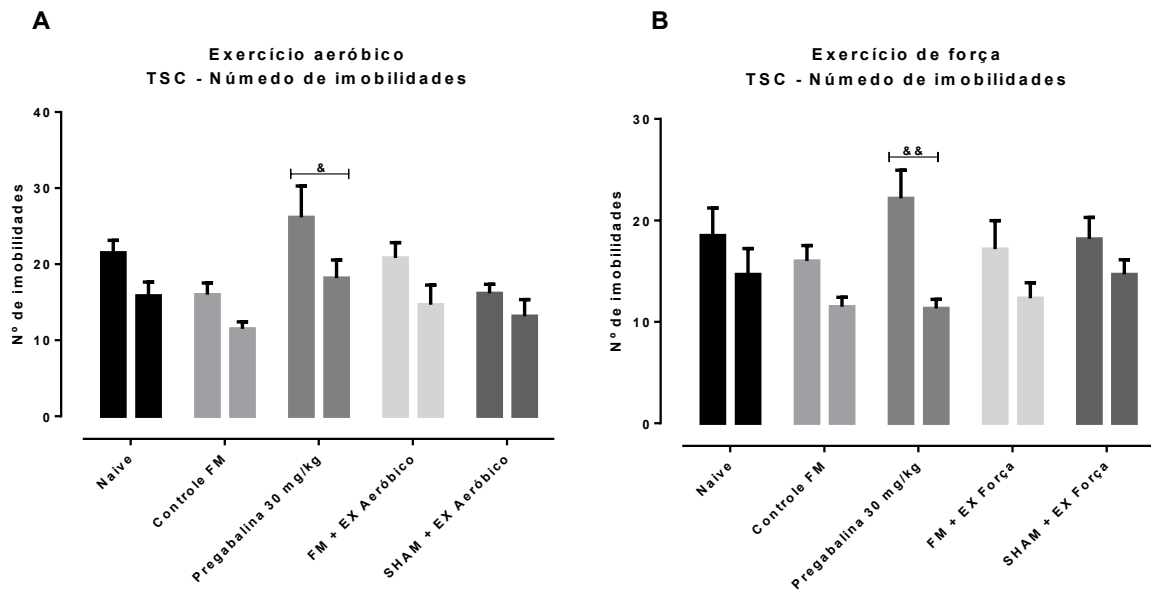


Avaliação do comportamento tipo depressivo através do tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda nos protocolos de exercício aeróbico (A) e de força (B). Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo. * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo Controle FM. && $p < 0,01$ - representa diferença significativa do dia 0 ao dia 28 do grupo FM + EX.] - representa diferença entre os grupos. (ANOVA de duas vias seguidas pelo teste post-hoc de Bonferroni).

5.5.3 Efeitos dos protocolos de exercício aeróbico e de força no número de imobilidades após indução da FM

Por fim, analisou-se o número de episódios de imobilidade durante o teste de suspensão pela cauda. Para tal avaliação não foram observadas diferenças entre os testes iniciais (dia 0) e os testes finais (dia 28) entre os grupos tratados com exercício aeróbico (Figura 26-A) e de força (Figura 26-B), entretanto o tratamento com a pregabalina demonstrou redução no número de imobilidades.

Figura 26 - Comportamento tipo depressivo através do número de imobilidade no teste de suspensão pela cauda dos protocolos de exercícios físicos após administração de reserpina.



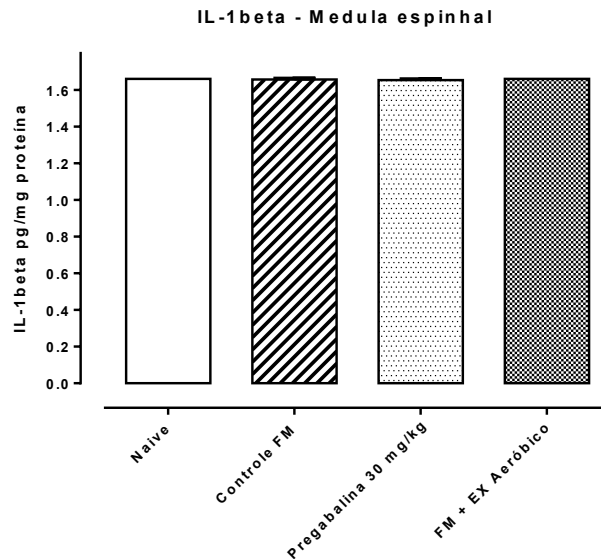
Avaliação do comportamento tipo depressivo através do tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda nos protocolos de exercício aeróbico (A) e de força (B). Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo. & $p < 0,05$, && $p < 0,01$ - representa diferença significativa do dia 0 ao dia 28 do grupo FM + EX.] – representa diferencia entre os grupos. (ANOVA de duas vias seguidas pelo teste post-hoc de Bonferroni).

5.6 EFEITOS IMUNOMODULADORES DO PROTOCOLO DE EXERCÍCIO AERÓBICO APÓS A INDUÇÃO DA FM

5.6.1 Efeitos imunomoduladores na quantidade de $IL-1\beta$ do protocolo de exercício aeróbico após a indução da FM

Conforme descrito anteriormente, a $IL-1\beta$ é uma citocina pró-inflamatória conhecida por estar elevada em pacientes com FM. Dessa forma, através do método de ELISA, objetivou-se quantificar os níveis de $IL-1\beta$ na medula espinhal após duas semanas de exercício aeróbico. No entanto, considerando o modelo experimental proposto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos avaliados (Figura 27).

Figura 27 - Avaliação dos níveis de IL-1 β do protocolo de exercícios aeróbico após indução da FM.



Análise dos níveis teciduais de IL-1 β na medula espinhal dos animais naive, controle FM, Pregabalina e FM + EX Aeróbico. Os dados são apresentados como média \pm EPM de 3 animais/grupo.

5.7 EFEITOS DO PROTOCOLO DE EXERCÍCIO AERÓBICO NAS ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DURANTE A INDUÇÃO DA FM.

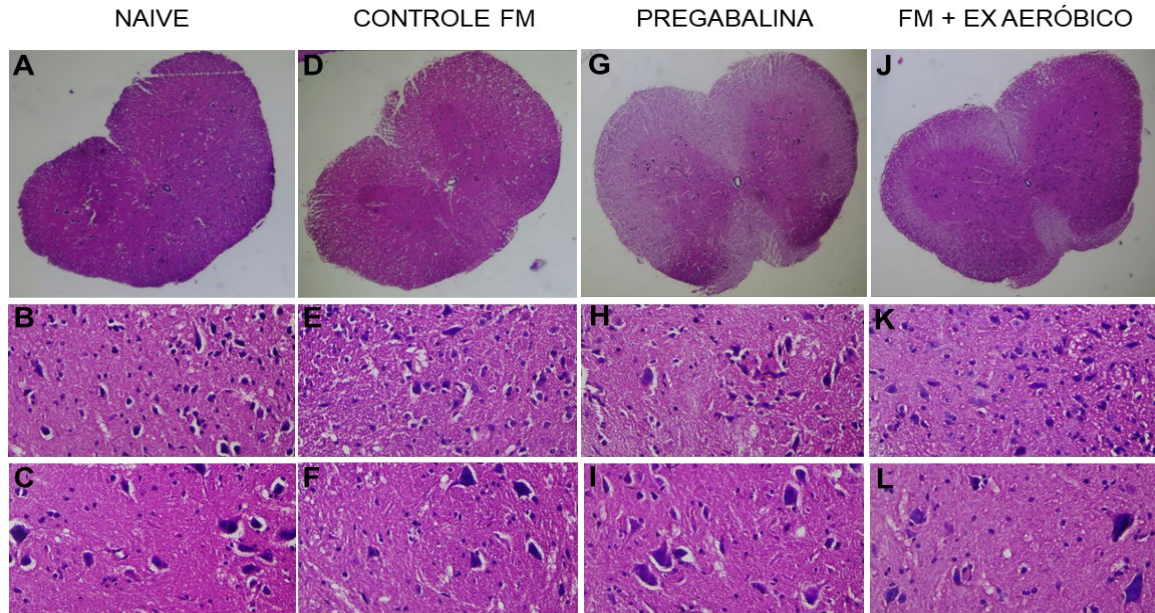
As alterações histológicas foram avaliadas após duas semanas de exercícios aeróbicos (conforme demonstrado na Figura 13). Para a avaliação de componentes nociceptivos do sistema nervoso central e periférico foram utilizados tecidos da medula espinhal e gânglios da raiz dorsal, respectivamente.

5.7.1 Efeitos do protocolo de exercício aeróbico nas alterações histológicas da medula espinhal durante a indução da FM.

Como demonstrado anteriormente, para a avaliação do número de células gliais, números de vacúolos e área de edema na medula espinhal foram utilizados a coloração de hematoxilina e eosina, a qual possibilita avaliar os componentes químicos específicos das células e fornecer informações estruturais subcelulares aos tecidos e lesões (LI et al., 2018). Na Figura 28 estão ilustrados os cortes das medulas espinhais obtidos dos grupos naive

(Figura 28-A, B, C), controle FM (Figura 28-D, E, F), FM + pregabalina (Figura 28-G, H, I) e FM + EX aeróbico (Figura 28-J, K, L).

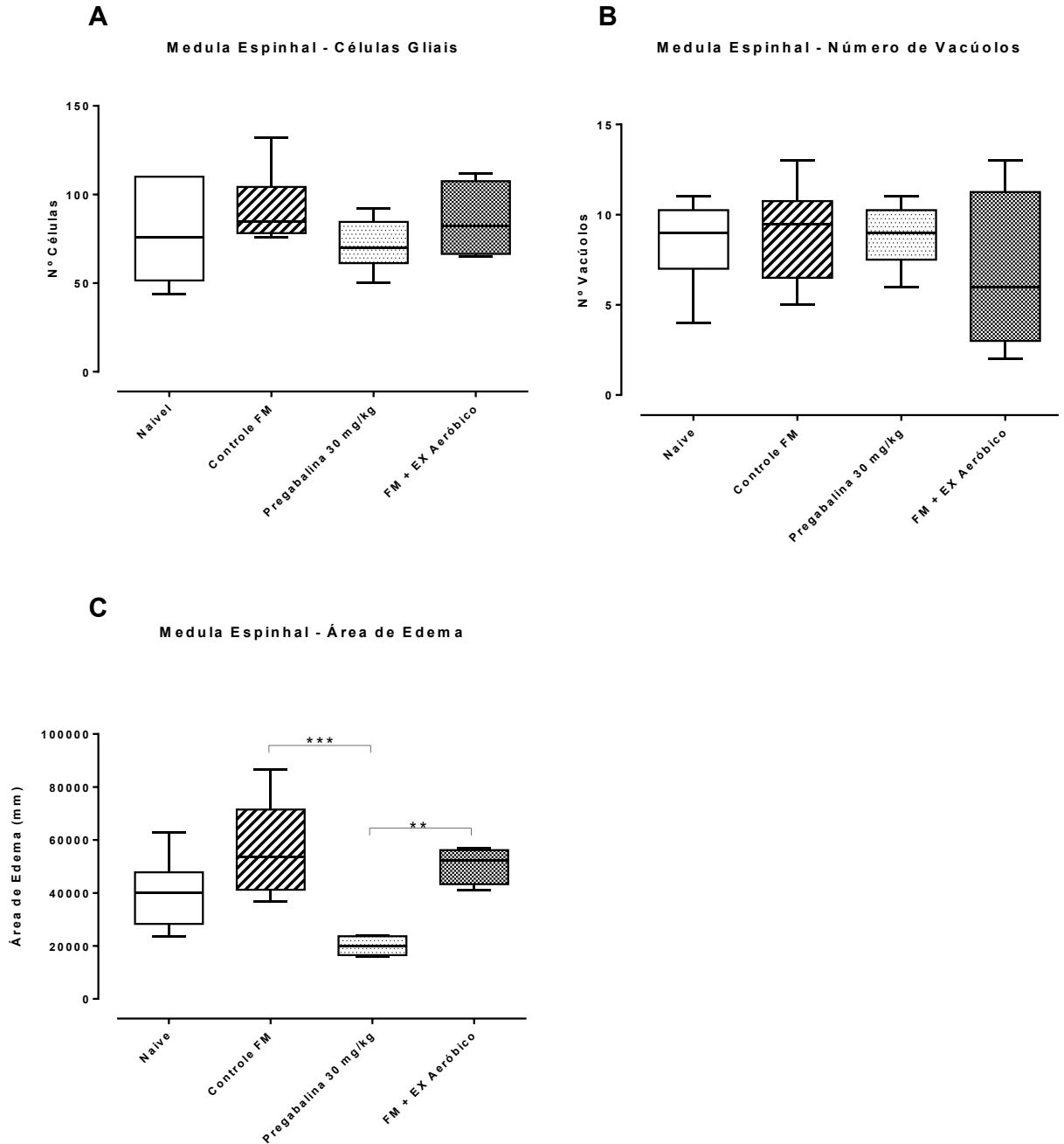
Figura 28 – Ilustração da microscopia óptica da medula espinhal com coloração Hematoxilina e Eosina.



As imagens foram obtidas por microscopia óptica dos grupos naive (A), controle FM (D), pregabalina (G) e FM + EX aeróbico (J) da medula espinhal dos animais. As imagens representam, respectivamente, o corno dorsal com ampliação de 100x (B,E,H,K) e o corno ventral com ampliação de 100x (C,F,I,L) para cada grupo experimental. Coloração: Hematoxilina e eosina. Ampliação: 40x e 100x, respectivamente.

Nesse sentido, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no número de células gliais e vacúolos (Figura 29-A e B). Entretanto, analisando as áreas de edema tecidual, pode-se observar que o grupo pregabalina obteve menor área de edema em comparação com os grupos controle FM e FM + Exercício aeróbico (Figura 29-C).

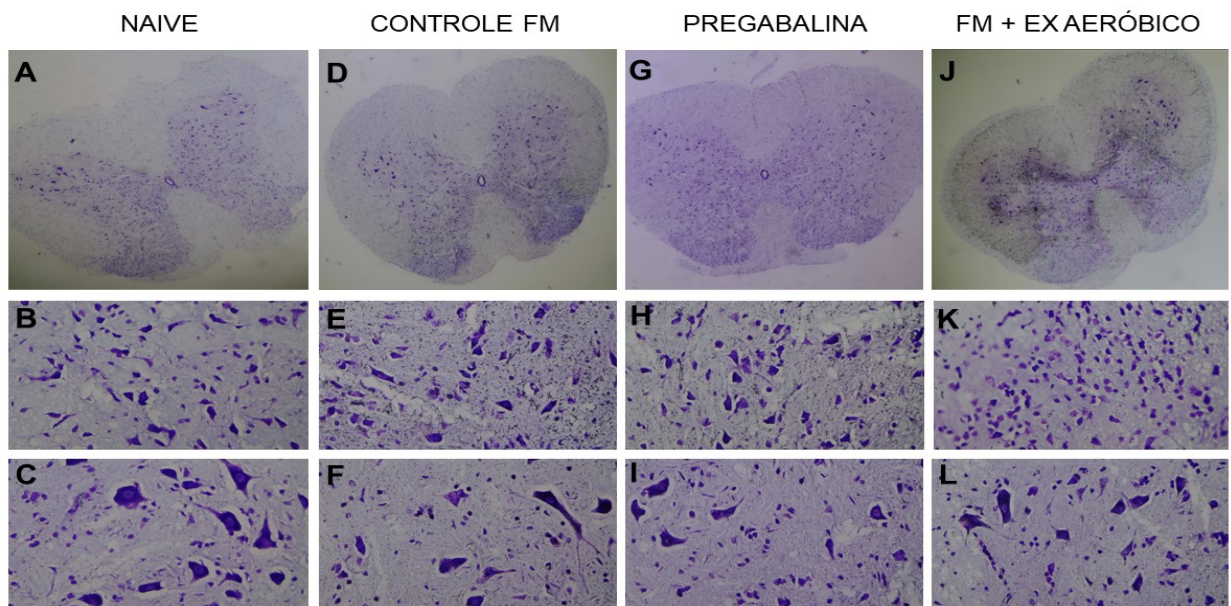
Figura 29 - Avaliação morfológica da medula espinhal após indução da FM e tratamento com protocolo de exercícios aeróbico.



Análise das células gliais (A), do número de vacúolos (B) e da área de edema (c) da medula espinhal dos animais naive (n-3), controle FM (n-3), Pregabalina (n-3) e FM + EX Aeróbico (n-3). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ representa a diferença estatística entre os grupos (ANOVA de uma via seguida pelo post-hoc de Tukey's).

Para a avaliação dos números de neurônios e área total dos corpos de neurônios utilizou-se a coloração com o cresil violeta, a qual evidencia os corpúsculos de Nissl no citoplasma neuronal (YU et al., 2018). Na Figura 30 estão representados os cortes realizados para cada grupo experimental da medula espinhal, além disso é possível visualizar fotos de regiões específicas do corno dorsal (lâminas I e II) e do corno ventral (lâminas IX e X).

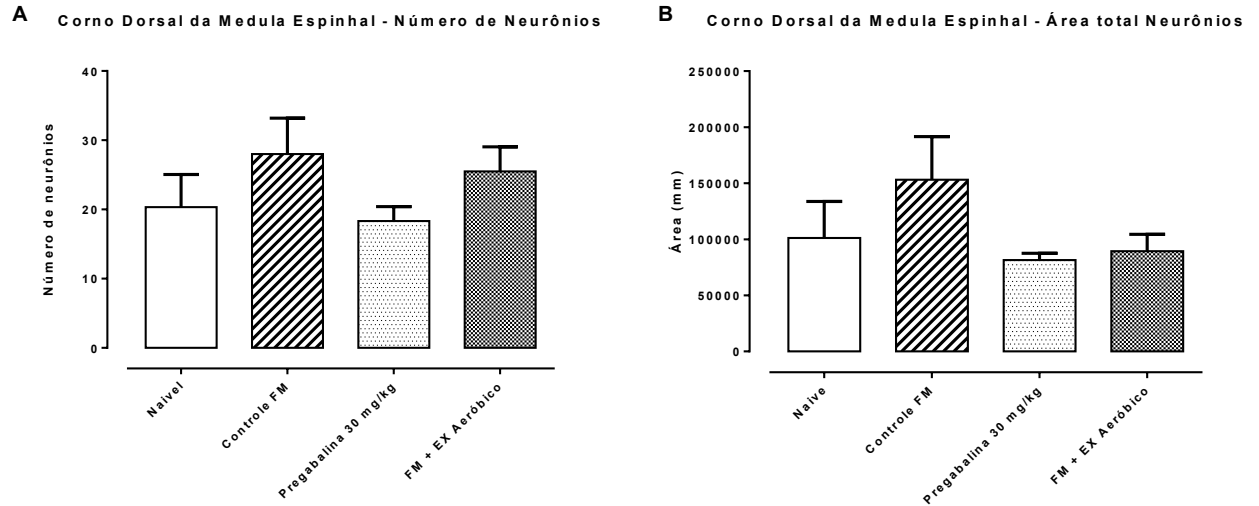
Figura 30 – Ilustrações da microscopia óptica da medula espinhal com coloração cresil violeta.



As imagens foram obtidas por microscopia óptica dos grupos naive (A), controle FM (D), pregabalina (G) e FM + EX Aeróbico (J) da medula espinhal dos animais. As imagens representam, respectivamente, o corno dorsal com ampliação de 100x (B,E,H,K) e o corno ventral com ampliação de 100x (C,F,I,L) para cada grupo experimental. Coloração: Cresil Violeta. Ampliação: 40x e 100x, respectivamente.

As análises das imagens microscópicas do corno dorsal não representaram diferenças significativas com relação ao número de neurônios e áreas dos neurônios dorsais (Figura 31-A e B).

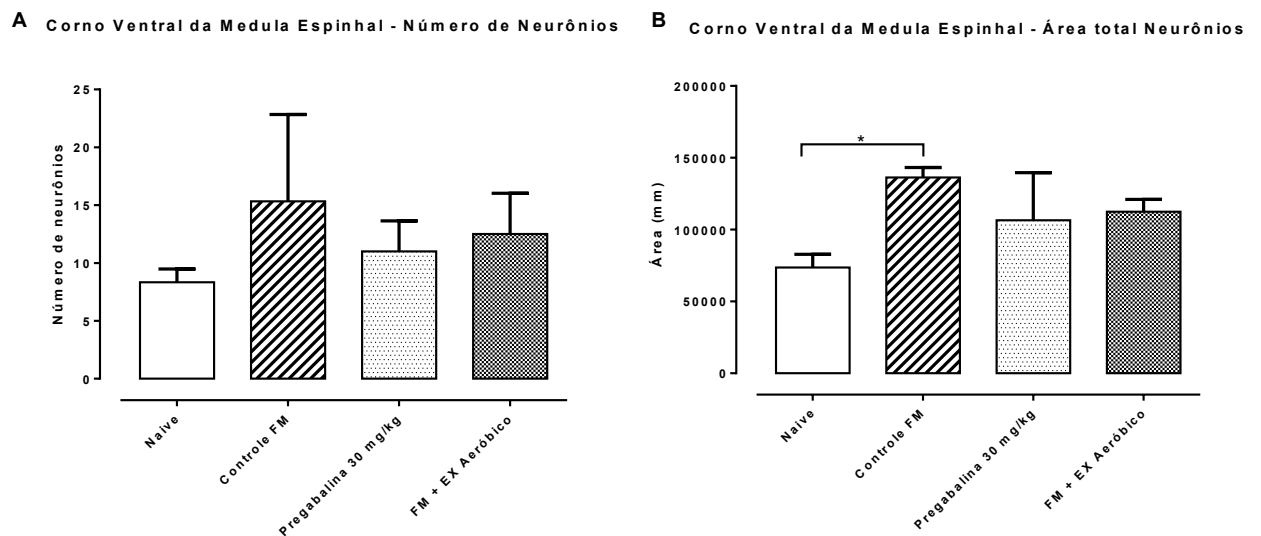
Figura 31 - Efeitos neuromorfológicos da indução da FM e do exercício físico no corno dorsal da medula espinal.



Análise do número de neurônios (A) e da área dos neurônios (B) no corno dorsal da medula espinal dos animais naive (n-3), controle FM (n-3), Pregabalina (n-3) e FM + EX Aeróbico (n-3).

Após análise das lâminas obtidas no corno ventral da medula espinal (Figura 32-A e B) não se evidenciou diferenças significativas em relação à quantidade de neurônios nos grupos tratados. Em contraste, a administração de reserpina promoveu alterações morfológicas nos corpos neuronais do grupo FM.

Figura 32 - Avaliação neuromorfológica do corno ventral da medula espinal após indução do modelo experimental de FM e tratamento com exercícios aeróbico.



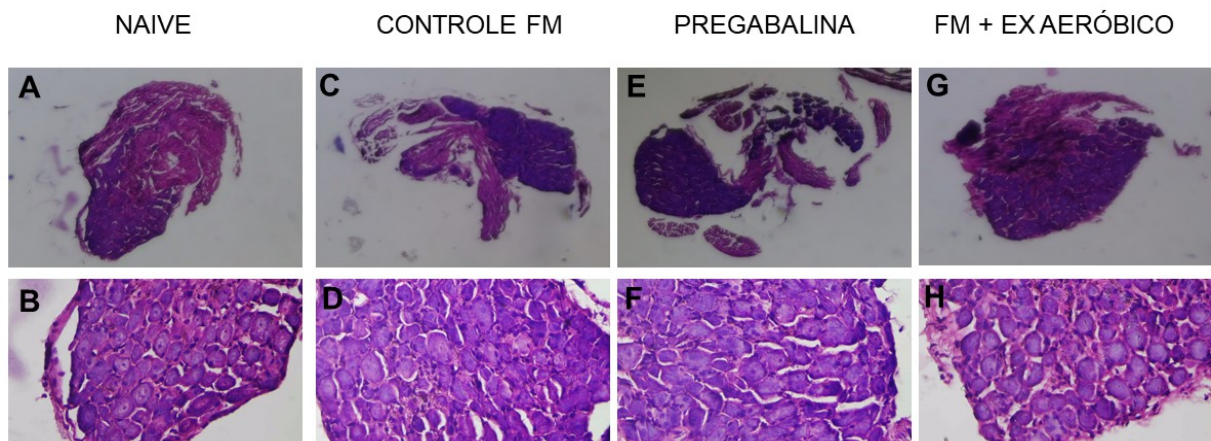
Análise do número de neurônios (A) e da área dos neurônios (B) no corno ventral da medula espinal dos animais

naive (n-3), controle FM (n-3), Pregabalina (n-3) e FM + EX Aeróbico (n-3). * $p < 0,05$ representa a diferença estatística entre os grupos (ANOVA de uma via seguida pelo post-hoc de Tukey's).

5.7.2 Efeitos do protocolo de exercício aeróbico nas alterações histológicas do gânglio da raiz dorsal após a indução da FM.

Os gânglios da raiz dorsal são estruturas periféricas que contêm corpos celulares responsáveis pela transmissão de informação nociceptiva, o que se dá pela presença de neurônios sensoriais e componentes que atuam na aferência do arco reflexo (KISHI et al., 2002). Logo, neste estudo foram avaliados componentes fisiológicos envolvidos na transmissão nociceptiva, tais como: (i) número de células gliais, (ii) número de vacúolos e (iii) área de edema intersticial, utilizando a coloração com hematoxilina e eosina (Figura 33).

Figura 33 – Ilustração de microscopia óptica dos gânglios da raiz dorsal com coloração de Hematoxilina e Eosina.

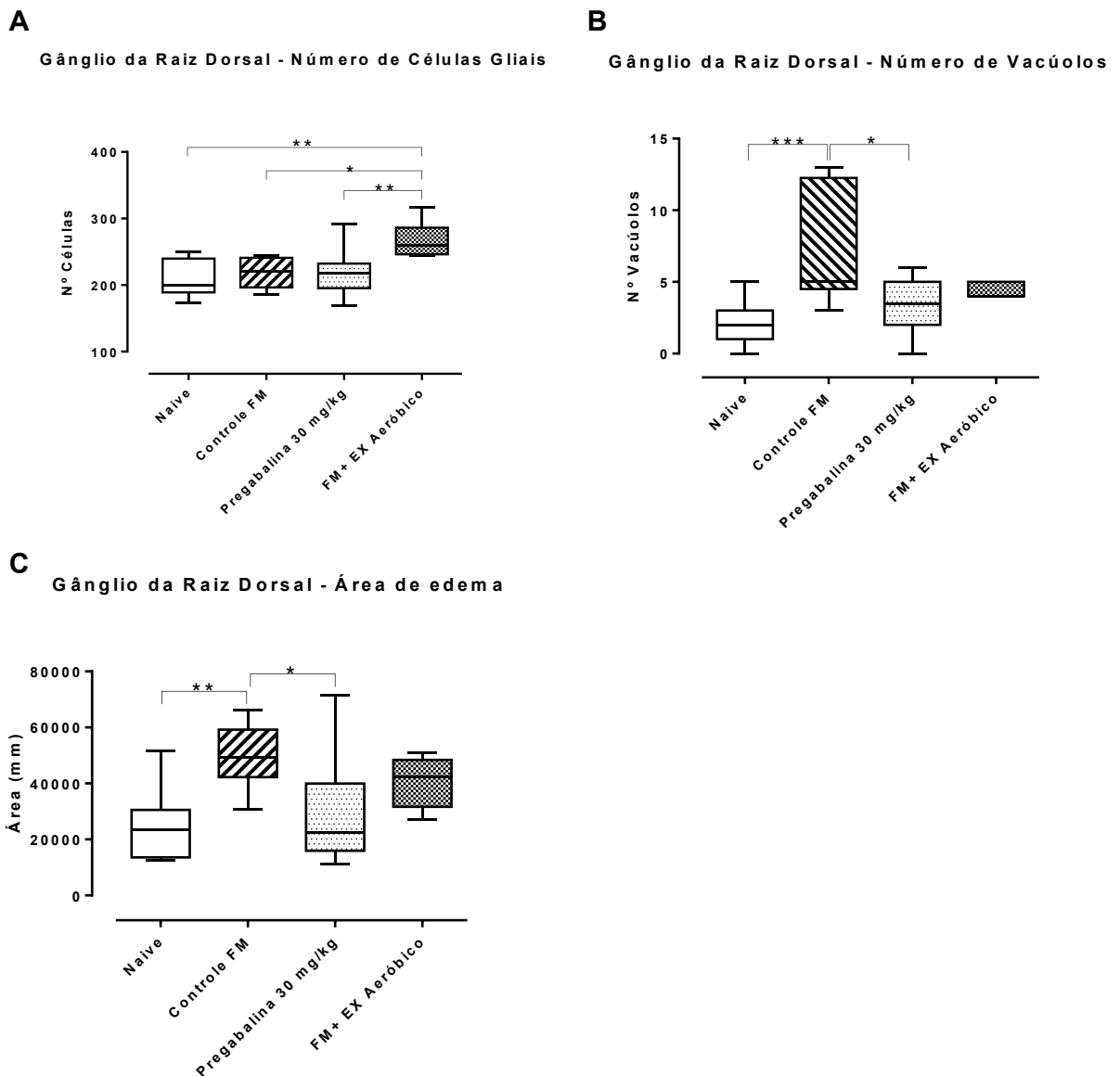


As imagens foram obtidas por microscopia óptica dos grupos naive (A), controle FM (C), pregabalina (E) e FM + EX Aeróbico (G) dos gânglios da raiz dorsal dos animais. As imagens representam os seguimentos analisados com ampliação de 100x (B,D,F,H). Coloração: Hematoxilina e Eosina. Ampliação: 40x e 100x, respectivamente.

Na avaliação quantitativa das células gliais, foram evidenciados que o grupo exercício aeróbico apresentou maior número de células gliais quando comparado aos demais grupos (Figura 34-A). A análise das imagens microscópicas dos animais tratados com reserpina revelou maior número de vacúolos, demonstrando os efeitos deletérios do modelo no GRD, efeito esse revertido após a administração da pregabalina (Figura 34-B). Em

concordância com esses achados, à área de edema intersticial apresentou-se maior no grupo controle FM, o qual foi revertido com a administração de pregabalina (Figura 34-C).

Figura 34 – Efeitos na morfologia dos gânglios da raiz dorsal após a prática de exercício aeróbico e as repercussões da indução da FM.

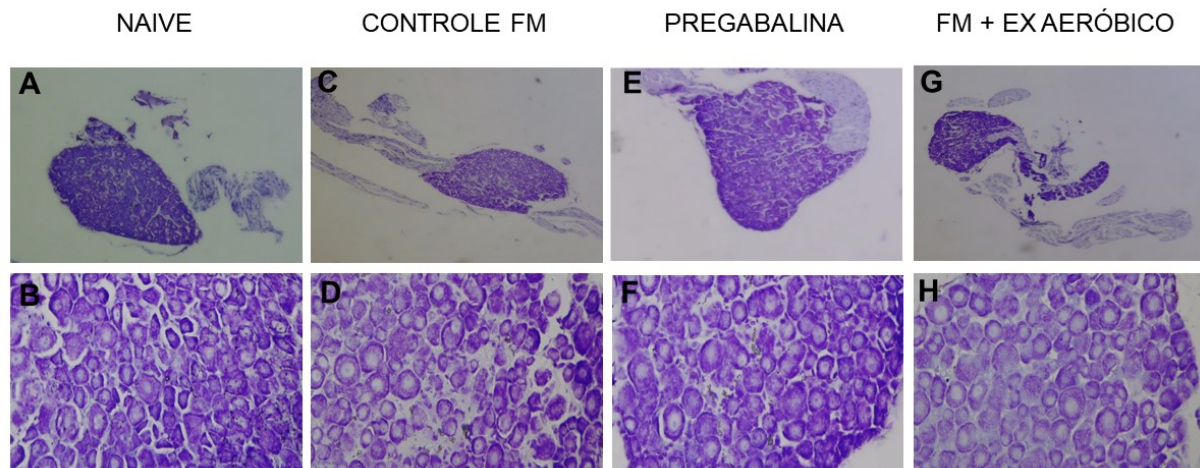


Análise das células gliais (A), do número de vacúolos (B) e da área de edema (c) dos GRD dos animais naive (n-3), controle FM (n-3), Pregabalina (n-3) e FM + EX Aeróbico (n-3). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ representa a diferença estatística entre os grupos (ANOVA de uma via seguida pelo post-hoc de Tukey's).

O número de células tipo A e tipo B, bem como a área dos corpos celulares foram avaliados utilizando a coloração cresil violeta (Figura 35). As células do tipo A se diferenciam das células do tipo B, uma vez que apresentam citoplasmas mais claros e de maior diâmetro,

além de serem conectadas a grandes fibras mielinizadas como as fibras A α e A β . Já os neurônios do tipo B são menores e escuros (tipo B) e por sua vez se conectam principalmente a fibras não mielinizadas (KISHI et al., 2002).

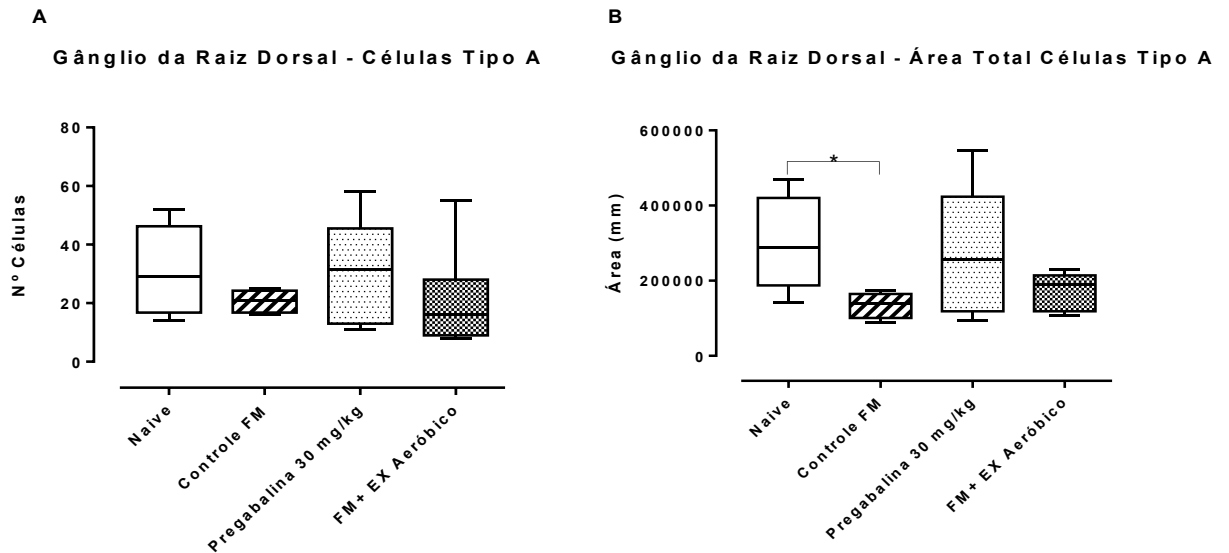
Figura 35 - Ilustrações de microscopia óptica dos gânglios da raiz dorsal com coloração de cresil violeta.



As imagens foram obtidas por microscopia óptica dos grupos naive (A), controle FM (C), pregabalina (E) e FM + EX Aeróbico (G) dos gânglios da raiz dorsal dos animais. As imagens representam os seguimentos analisados com ampliação de 100x (B,D,F,H). Coloração: Cresil Violeta. Ampliação: 40x e 100x, respectivamente.

Em continuidade, quando comparados todos os grupos, não foram identificadas alterações significativas relativas ao número de células do tipo A (Figura 36-A). No entanto, quando foram avaliados os tamanhos dos corpos celulares dos neurônios do tipo A (Figura 36-B), foi possível observar que o grupo controle FM apresentou modificação morfológica caracterizada por menor área dos corpos celulares em comparação com o grupo naive.

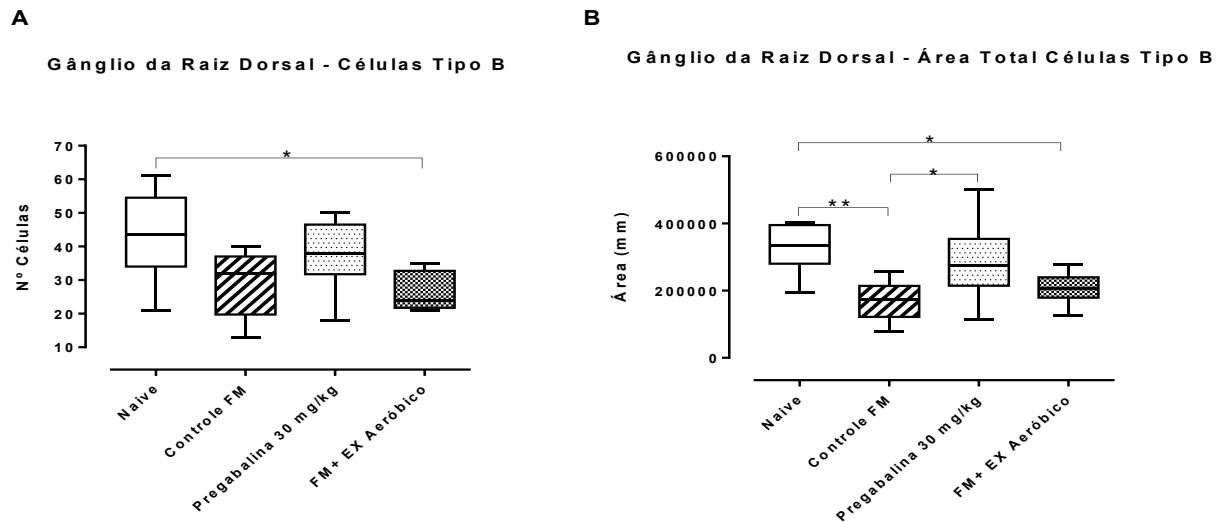
Figura 36 - Avaliação neuromorfológica dos neurônios do tipo A nos gânglios da raiz dorsal após indução experimental da FM e os efeitos do protocolo de exercícios aeróbico.



Análise do número de neurônios do tipo A (A) e da área dos neurônios do tipo A (B) nos gânglios da raiz dorsal em animais naive (n-3), controle FM (n-3), Pregabalina (n-3) e FM + EX Aeróbico (n-3). * $p < 0,05$ representa a diferença estatística entre os grupos (ANOVA de uma via seguida pelo post-hoc de Tukey's).

Referente ao número de neurônios do tipo B observou-se redução na quantidade de neurônios nos grupos tratados com exercício físico em comparação com o grupo naive (Figura 37-A). Os demais grupos não apresentaram diferenças significativas entre eles. Já quando avaliada a área dos corpos neuronais do tipo B pôde-se observar maiores áreas nos grupos naive e pregabalina quando comparados ao grupo controle FM. Além disso, o grupo submetido ao exercício físico apresentou menor área de corpo celular quando comparado ao grupo naive (Figura 37-B).

Figura 37 - Avaliação neuromorfológica dos neurônios do tipo B nos gânglios da raiz dorsal no protocolo de exercícios aeróbico após administração de reserpina.



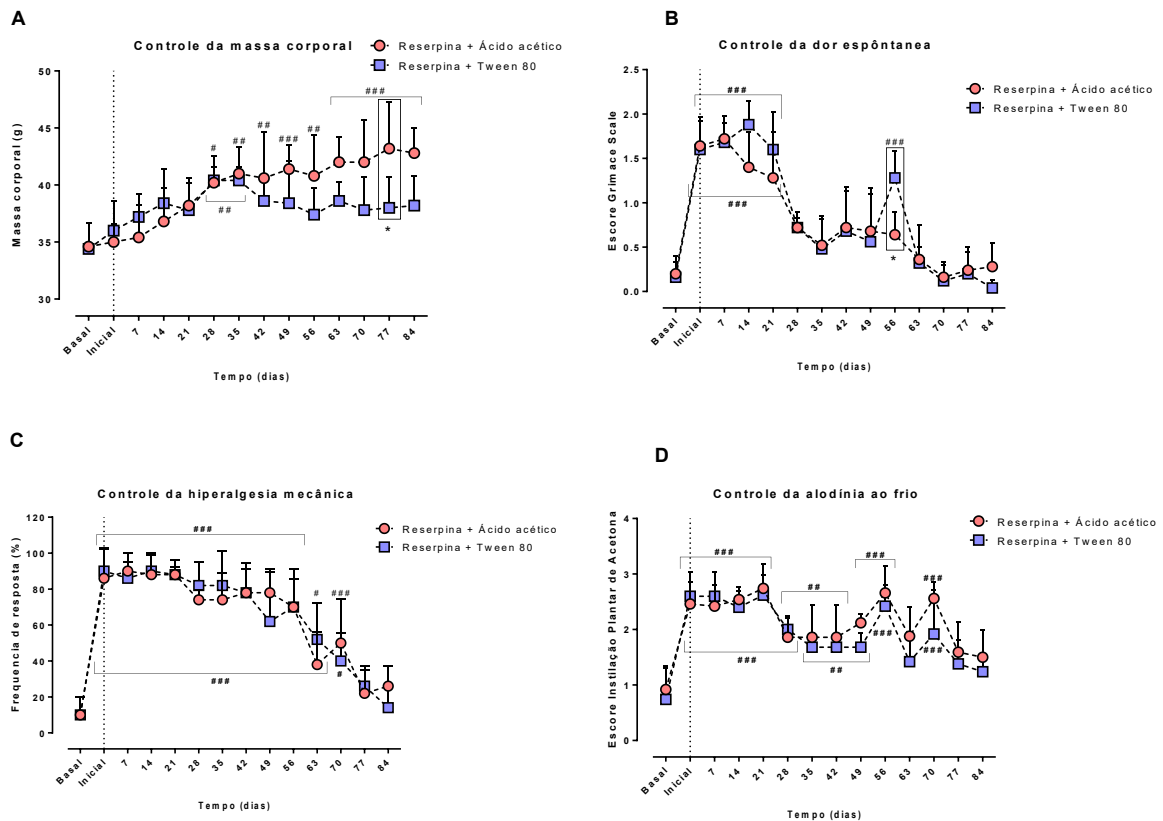
Análise do número de neurônios do tipo B (A) e da área dos neurônios do tipo B (B) nos gânglios da raiz dorsal em animais naive (n-3), controle FM (n-3), Pregabalina (n-3) e FM + EX Aeróbico (n-3). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ representa a diferença estatística entre os grupos (ANOVA de uma via seguida pelo post-hoc de Tukey's).

5.8 EFEITOS DA INDUÇÃO DE FM COM RESERPINA UTILIZANDO ÁCIDO ACÉTICO E TWEEN 80

Conforme descrito anteriormente, a indução da FM através da reserpina ocorre concomitantemente com sua diluição em ácido acético (AA). No decurso deste trabalho constatou-se que a administração subcutânea de AA provocou úlceras no dorso dos animais, possivelmente, em razão do baixo pH (pH 2-3). Assim, propõe-se a diluição da reserpina em Tween 80, que por sua vez induziu comportamentos nociceptivos similares àqueles manifestados pela reserpina diluída em AA (Figura 38). A fim de realizar o acompanhamento do bem estar animal, a massa corporal dos animais foi monitorado, e demonstrou que a partir do 28º dia ambos os grupos apresentaram aumento da massa corporal em comparação com o basal. No 77º dia, o grupo submetido à administração de reserpina + AA apresentou maior ganho de massa corporal quando comparado ao grupo reserpina + Tween 80 (Figura 38-A). A avaliação da dor espontânea, no período após a indução e até o 21º dia, evidenciou que os animais exibiram comportamento nociceptivo (Figura 38-B). Além disso, foi possível observar que ambos os modelos de indução apresentaram hiperalgesia mecânica até o 70º dia

pós-indução (Figura 38-C). Além disso, ambos os grupos expostos à indução com AA e Tween 80 apresentaram alodínia térmica ao frio até a avaliação do 70º dia (Figura 38-D).

Figura 38 – Comparação dos efeitos de diferentes veículos de diluições no modelo de FM.



Comparação entre os modelos de indução e diferentes veículos com ácido acético (vermelho) e com Tween 80 (azul) no peso corporal (A), dor espontânea (B), hiperalgesia mecânica (C) e alodínia ao frio (D). Os dados são apresentados como média \pm EPM de 5 animais/grupo. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ - representa diferença significativa com os parâmetros basais. * $p < 0,05$ - representa diferença significativa entre os grupos. Linha pontilhada na avaliação inicial representa o primeiro após dia da indução. (ANOVA de duas vias seguidas pelo teste post-hoc de Bonferroni).

6 DISCUSSÃO

A FM é uma síndrome dolorosa refratária, marcada por sensibilidade e fadiga difusa, estando associada a alterações psicológicas as quais afetam negativamente a vida dos pacientes (KAUR et al., 2019). Uma vez que sua fisiopatologia ainda é pouco compreendida, os tratamentos disponíveis atualmente apresentam resultados pouco satisfatórios (SCHMIDT-

WILCKE; DIERS, 2017). Neste sentido, o objetivo do presente estudo consistiu em avaliar o efeito de protocolos de exercício aeróbico e de força nos sintomas hiperálgicos, alterações comportamentais, regulação neuroinflamatória e modulação morfométrica, utilizando o modelo de FM induzida por reserpina.

Conforme descrito anteriormente, o desequilíbrio nos níveis dos neurotransmissores, tais como serotonina, noradrenalina e dopamina nas vias nociceptivas descendentes inibitórias têm sido relacionados ao desenvolvimento/persistência do quadro doloroso, incluindo na FM (FIELDS et al., 1991; MINAMI et al., 2017). Adicionalmente, o desbalanço na liberação de neurotransmissores também está diretamente associado ao desenvolvimento de sintomas depressivos e redução da atividade locomotora (ARORA; CHOPRA, 2013; KAUR et al., 2019), também presentes na FM. Tendo isso em vista, o modelo proposto por Nagakura e colaboradores (2009) tornou-se uma importante ferramenta para o estudo da FM, uma vez que tornou possível mimetizar as características da doença em ratos após a administração de reserpina. Essa droga, por sua vez, é responsável pela degradação de monoaminas, como dopamina, reduzindo conseqüentemente os níveis deste neurotransmissor. Posteriormente um estudo publicado pelo mesmo grupo padronizou o modelo de indução citado acima em camundongos (NAGAKURA et al., 2018). Assim como os resultados obtidos através da sua administração em ratos, os camundongos exibiram hiperalgesia generalizada, redução no trânsito intestinal e na atividade locomotora (NAGAKURA et al., 2018). Ademais, como descrito na literatura, os achados neste estudo demonstraram que a indução via administração de reserpina foi eficiente em promover hiperalgesia térmica e mecânica, sinais espontâneos de dor, bem como comportamento tipo-depressivo e redução da atividade locomotora nos animais.

Outro ponto interessante no modelo de mialgia induzida pela reserpina está na ocorrência da interrupção do ciclo estral dos animais submetidos ao modelo, manifestando-se nas fêmeas estagnações do ciclo em metestro/ diestro (HERNANDEZ-LEON et al., 2018). Tal fato contribui para a validade do modelo, uma vez que evidencia possíveis alterações e envolvimento dos hormônios ovarianos. Associado a isso, existem indícios que mulheres com FM apresentam deficiências nos níveis de estrogênio, progesterona e testosterona que se relacionam as manifestações encontradas em mulheres na menopausa (WATT, 2018; HERNANDEZ-LEON et al., 2018; SCHERTZINGER; WESSON-SIDES; PARKITNY; YOUNGER, 2018). Entretanto, a suplementação de estrogênio apresentou limitações no que se refere a seu potencial alvo terapêutico, uma vez que demonstrou ser ineficiente nas

alterações monoaminérgicas (A NEWHOUSE et al., 2007). Por esses motivos, o presente estudo não realizou o controle do ciclo estral dos animais em experimentação, reduzindo assim o estresse aos quais possam ser submetidos, uma vez que o ciclo não apresenta alteração no decorrer dos experimentos.

Em continuidade, Kiso e colaboradores identificaram outras peculiaridades no modelo de RIM, nas quais refletem reduções nos níveis de dopamina, noradrenalina e serotonina no corno dorsal da medula espinhal de ratos tratados com reserpina (KISO et al., 2018), essas manifestações se assemelham/refletem alterações importantes presentes em pacientes com FM. Além disso, o mesmo estudo atribui o efeito analgésico da pregabalina, as propriedades moduladoras do sistema noradrenérgico, sem efeitos sobre o sistema dopaminérgico (KISO et al., 2018). Coutens e colaboradores confirmaram esses resultados ao identificar que os níveis de dopamina no núcleo *accumbens* de camundongos tratados com pregabalina (60 mg/kg) não se alteraram, assim como também não houve melhora perceptível dos parâmetros relacionados a atividade locomotora (COUTENS et al., 2019). Por sua vez, esses achados corroboram os resultados do presente estudo e podem explicar o fato de que o tratamento com pregabalina mostrou-se efetivo na redução do quadro álgico e na melhora dos sintomas tipo depressivos, porém não demonstrou efeitos satisfatórios sobre a atividade locomotora dos camundongos. Tal limitação da pregabalina pode estar relacionada aos efeitos clínicos insatisfatórios já citados e por sua vez o exercício físico poderia ser uma alternativa visto que atua na regulação da via dopaminérgica (RABELO et al., 2015).

No que tange a analgesia induzida pelo exercício físico, sustenta-se a hipótese de que esse efeito seja mediado a partir da ativação da via descendente da dor, uma vez que o exercício mostrou-se capaz de modular tanto a neurotransmissão dopaminérgica quanto serotoninérgica (RABELO et al., 2015). Existem ainda, evidências na literatura de que o exercício aeróbico moderado aumenta os níveis de serotonina e dopamina no mesencéfalo, hipotálamo e no estriado (RABELO et al., 2015) podendo reduzir o quadro doloroso. Entretanto, tais efeitos também dependem da intensidade do estímulo. Portanto, exercícios aeróbicos de alta intensidade ou que evoluem até a fadiga conduzem aumento nos níveis de serotonina, enquanto os níveis de dopamina são mantidos mais baixos (DAVIS; BAILEY, 1997). Em conjunto, essas informações corroboram com os resultados obtidos neste trabalho, os quais demonstraram que o exercício físico, independente da modalidade, foi efetivo na redução do quadro álgico. Bem como, fornecem possíveis hipóteses acerca dos mecanismos envolvidos na atividade analgésica do exercício, entretanto estudos mais aprofundados

poderiam elucidar os efeitos de diferentes intensidades perante o modelo de FM, uma vez que atua no controle da via descendente inibitória da dor através da regulação do sistema dopaminérgico e serotoninérgico.

Considerando o fato de o exercício físico ser capaz de modular a atividade de neurônios dopaminérgicos, o conjunto de dados obtidos neste estudo sugere que o mesmo tenha habilidade de regular positivamente o controle motor e o sistema motivacional (KRAVITZ; KREITZER, 2012). Isso foi demonstrado por Rabelo e colaboradores, em seu estudo no qual ratos foram submetidos a protocolos de exercícios aeróbicos (esteira) por 6 semanas. A partir disso, observou-se no núcleo caudado e putâmen, que os níveis de dopamina aumentaram, embora a quantidade de receptores dopaminérgicos D1 (excitatórios) não tenha sido alterada. No entanto, observou-se diminuição dos receptores D2 (inibitórios) associada a redução nos transportadores de dopamina (DAT) (RABELO et al., 2017). Logo, as melhoras observadas na atividade locomotora no presente estudo podem estar relacionadas aos efeitos moduladores do exercício físico sobre as vias dopaminérgicas, muito embora futuros estudos sejam necessários para confirmar esta hipótese.

O sistema serotoninérgico também está envolvido no controle descendente da dor e também atua na regulação do humor. Assim, ratos submetidos a protocolos de estresse crônico e expostos a três semanas de roda voluntária de corrida evidenciaram reversão dos sintomas depressivos, bem como aumento nos níveis de serotonina e noradrenalina no hipocampo, associados a maior expressão do receptor de serotonina-1A (5-HT_{1A}) no núcleo da Rafe (WANG, 2013; DREMENCOV et al., 2017). Diferentemente desses achados, neste estudo não foi observada alteração no comportamento tipo-depressivo através da prática de exercício aeróbico. Entretanto, o exercício de força reduziu o tempo de imobilidade durante o teste de suspensão pela cauda, estando em acordo aos estudos que relacionam força muscular a alterações no SNC. Firth e colaboradores compararam a força de preensão palmar a exames de neuroimagens em 527 pessoas e constataram que quanto maior a força de preensão palmar maior era o volume hipocampal desses indivíduos. Além disso, os mesmos autores demonstraram que pacientes com distúrbios depressivos apresentavam menores força de preensão palmar, volumes hipocampais reduzidos (hipotrofia hipocampal – comumente associadas aos quadros depressivos) e volume de substância branca (JOCA; PADOVAN; GUIMARÃES, 2003; FIRTH et al., 2019). Nessa perspectiva, Assumpção et al. examinaram 53 pacientes com FM e avaliaram a diferença entre os protocolos de alongamento muscular *versus* exercícios de força (utilizando halteres e caneleiras) por 12 semanas em duas vezes

semanais. Por conclusão, os autores constataram que o exercício de força foi mais efetivo na redução dos sintomas depressivos quando comparado ao protocolo de alongamento (ASSUMPCÃO et al., 2018), demonstrando assim, importante correlação entre força muscular e disfunções psicológicas. Em conjunto, esses dados reforçam os achados do presente trabalho, considerando o efeito positivo gerado pela prática de treino de força em escada sobre o comportamento tipo-depressivo em camundongos.

Em continuidade, estudos comprovaram que tanto a hiperalgesia (respostas exacerbadas a estímulos dolorosos) como a alodinia (dor produzida por estímulos não dolorosos) se desenvolvem como resultado da plasticidade patológica dos canais de sódio e cálcio em várias áreas das vias aferentes da dor periférica e da medula espinhal (ROGAWSKI; LÖSCHER, 2004; SIDHU; SADHOTRA, 2016). Para tal, são observados aumento da atividade nos receptores de glutamato e alteração na inibição mediada pelo neurotransmissor GABA, bem como alteração do influxo de cálcio nas células (ROGAWSKI; LÖSCHER, 2004; SIDHU; SADHOTRA, 2016). Como demonstrado neste estudo, além dos efeitos analgésicos do exercício físico, a pregabalina também obteve resultados satisfatórios neste quesito. Como já citado, a pregabalina atua no sistema GABAérgico e por sua vez repercute no controle da hiperalgesia e da alodinia (OLIVEIRA et al., 2017). Logo, o presente estudo confirma tais achados, perante os resultados satisfatórios da pregabalina nos sintomas hiperalgicos observados.

Além dos benefícios encontrados no comportamento tipo-depressivo, o protocolo de força exibiu efeitos significativos na melhora dos parâmetros nociceptivos. Tais efeitos analgésicos dessa modalidade de exercício já foram comprovados na literatura em modelos de dor neuropática, nos quais ratos com lesão do nervo ciático eram expostos ao protocolo de exercício de subir escada apresentavam melhora dos sintomas hiperalgesia mecânica quando submetidos a protocolos que atingiam 75% de uma repetição máxima. Entretanto, os animais que treinaram em intensidades menores não apresentavam melhora significativa, demonstrando que os efeitos do exercício de força muscular são dependentes da intensidade do estímulo (GALDINO; DUARTE; PEREZ, 2010; ANTUNES et al., 2016). Ademais, Galdino, Duarte e Perez (2010) demonstraram que o efeito antinociceptivo do exercício de força poderia ser mediado pela ativação de receptores opióides (GALDINO; DUARTE; PEREZ, 2010). Portanto, pode-se sugerir que além dos sistemas monoaminérgicos, o sistema opioidérgico poderia estar relacionado aos efeitos analgésicos do exercício físico e que a atuação desse sistema está positivamente relacionada com a intensidade do exercício. Tal

constatação poderia explicar os resultados ineficientes correlacionados ao exercício de força e as baixas aderências dos pacientes com FM nesta modalidade de exercício, uma vez que os protocolos sugeridos para essa população não atinjam a intensidade necessária para ativar o sistema opioide.

Além dos sistemas relacionados ao desenvolvimento da FM já descritos anteriormente, as alterações no sistema autônomo representam outro mecanismo importante no desenvolvimento dos sintomas hiperálgicos. Nessa perspectiva, Andrade e colaboradores demonstraram resultados benéficos tanto do exercício aeróbico como de força em pacientes com FM. Em sua revisão, os autores descrevem que os efeitos analgésicos do exercício físico ocorrem pelo aumento do tônus vagal durante a prática, o qual repercute em regulações das disfunções autonômicas e, posteriormente resulta no aumento da atividade do sistema parassimpático e, por consequência, melhora dos sintomas dolorosos e depressivos (ANDRADE et al., 2019). Tais achados reforçam os resultados do presente estudo acerca da melhora da hiperalgesia em animais submetidos à indução de FM e a prática de exercício físico, sendo que esses benefícios poderiam estar associados a regulações positivas no SNS.

No presente estudo não foram identificadas diferenças no perfil inflamatório entre os grupos acerca dos níveis de IL-1 β . Na literatura, os relatos acerca do perfil inflamatório em pacientes com FM são bem discordantes. Alguns estudos demonstram uma forte correlação entre as citocinas pró-inflamatórias e o desenvolvimento da FM, afirmando, portanto que a dor nesse caso seria de natureza inflamatória (ORTEGA et al., 2010; MENDIETA et al., 2016; SALM et al., 2019). Nesse sentido, Ortega et al. demonstraram aumento na liberação de IL-1 β , TNF, IL-6 e IL-10 pelos monócitos dos pacientes com FM, enquanto o exercício aquático por oito meses reduziu os níveis séricos dessas citocinas (ORTEGA et al., 2010). Além disso, a elevação nos níveis de IL-6 foi associada ao desenvolvimento de hiperalgesia, fadiga e ansiedade na FM, em razão do seu efeito na produção de prostaglandinas. Essas conduzem à sensibilização dos nociceptores musculares, induzindo a liberação de substância P diretamente associada à inflamação neurogênica e consequentemente a hiperalgesia (MENDIETA et al., 2016, SALM et al., 2019). Em concordância, o exercício aquático (durante 6 semanas, três vezes/semana) foi capaz de reduzir os níveis séricos da IL-6 (SALM et al., 2019). Em contrapartida, outros autores refutam tais achados e relatam que pacientes os com FM apresentavam baixo grau de inflamação crônica (SIECZKOWSKA et al., 2019). Ernberg e colaboradores evidenciaram redução dos níveis séricos de IL-1 β em pacientes com FM quando comparados às pessoas saudáveis, enquanto a prática de exercício resistido por 15

semanas não regulou significativamente as concentrações dessa interleucina (ERNBERG et al., 2018, ABLOCHKOVA et al., 2019). Esses últimos achados estão em consonância aos resultados do presente estudo, o qual não identificou alterações nos níveis de IL-1 β nos animais com FM.

Existem ainda evidências acerca do envolvimento do sistema glutamatérgico no modelo de FM induzida com reserpina. Sendo assim, Kaur e colaboradores demonstraram aumento significativo na expressão dos receptores NMDA na medula espinhal e no córtex de animais submetidos ao modelo da reserpina (KAUR et al., 2019). Associado a isso, elevados níveis de glutamato no corno dorsal dos pacientes com FM, parecem ser responsáveis pelo aumento no influxo de Ca⁺⁺ através dos receptores NMDA que culminam com a produção de proteases, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio, promovendo assim excitotoxicidade e consequentemente lesão celular (CARVAJAL; MATTISON; CERPA, 2016). Em conjunto, esses achados evidenciam o importante papel do sistema glutamatérgico e da ativação da via nociceptiva ascendente no desenvolvimento/manutenção dos sintomas provocados pela reserpina. Em concordância, os estudos realizados por Gerdle et al., com 133 mulheres diagnosticadas com FM, evidenciaram, através de microdiálise, que as concentrações intersticiais de glutamato apresentavam-se elevadas e que após 15 semanas de exercício resistido essas concentrações foram reduzidas havendo ainda diminuição do autorelato da dor (GERDLE et al., 2016). Neste sentido, existem similaridades entre os achados clínicos da doença e os resultados encontrados nos modelos de indução com reserpina, facilitando a translação entre os achados na literatura. Assim, o potencial efeito do exercício físico na redução dos níveis de glutamato denota ser uma ferramenta importante na regulação da via ascendente da dor e, por conseguinte repercute no controle dos sintomas algícos. Portanto, a regulação dos níveis de glutamato representa uma hipótese acerca da atividade analgésica induzida pela prática de exercício aeróbico e de força vistas nesse estudo.

Ademais, o glutamato é um dos principais neurotransmissores excitatórios do SNC desempenhando funções fisiológicas fundamentais, incluindo a plasticidade sináptica e a formação de redes neurais (CARVAJAL; MATTISON; CERPA, 2016). Para tal premissa, Gong e colaboradores revelaram que o glutamato em altas concentrações contribui para o aprimoramento das redes neurais em resposta ao modelo de ligadura do nervo (GONG et al., 2019). Logo, o presente estudo corrobora tais dados, uma vez que revelou maiores áreas de corpos de neurônios no corno ventral da medula espinhal dos animais controle FM. Em contrapartida, como já citado, altos níveis de glutamato também acarretam danos celulares

através da excitotoxicidade (CARVAJAL; MATTISON; CERPA, 2016). Assim, faz-se necessário ressaltar que as alterações morfológicas deletérias também foram evidenciadas neste trabalho estando caracterizadas por: (i) presença de maior área de edema intersticial na medula espinhal e no GRD, e (ii) aumento do número de vacúolos nos GRD dos animais controle da FM. Portanto, é possível sugerir que as modificações vistas neste estudo possam ser decorrentes da excitotoxicidade glutamatérgica, porém estudos mais detalhados devem ser realizados para investigar essa hipótese.

Em contra partida, o tratamento com a pregabalina demonstrou ter efeitos benéficos nas repercussões deletérias induzidas pelo modelo RIM, refletindo na (i) redução de edema intersticial na medula espinhal e no GRD, bem como no (ii) controle das células gliais e na (iii) diminuição dos números de vacúolos no GRD. Tal efeito pode estar relacionado ao controle do sistema GABAérgico decorrente da administração da pregabalina. Além disso, como consequência ocorre a associações entre a liberação de GABA e aumento da atuação do sistema noradrenérgico (TANABE et al., 2005; SIDHU; SADHOTRA, 2016). Demonstrando assim, que a pregabalina ativa indiretamente a via descendente inibitória da dor através da ativação GABAérgica e noradrenérgica e podendo assim antagonizar os efeitos deletérios do sistema glutamatérgico.

Outro achado importante neste estudo decorre da presença de edema intersticial medular e aumento de células gliais no GRD do grupo submetido ao protocolo de exercício aeróbico. Em concordância Barcelon e colaboradores identificaram a ocorrência de um aumento de infiltrado medular concomitantemente a entrada de monócitos periféricos derivados da medula óssea em modelos de dor neuropática, sendo isso parte da resposta imune inata à lesão (BARCELON et al., 2019). Isso explicaria o aumento de infiltrado medular e a presença das células gliais em resposta ao modelo experimental de FM. Porém, duas semanas de exercício físico não repercutiram no controle das alterações histológicas, o que vai de encontro a achados anteriores citando o efeito da prática de 4 semanas de exercício aeróbico sobre a diminuição no número de macrófagos no DRG (SANDROW-FEINBERG et al., 2009; CHHAYA et al., 2019). Apesar disso, os dados do presente estudo estão em concordância, ao menos em parte, com Antunes et al., segundo o qual animais com lesão do nervo ciático expostos a prática de exercício de força durante 3 semanas apresentaram aumento do infiltrado intersticial, sem melhoras na regeneração axonal (ANTUNES et al., 2016). Nesse sentido, estudos que avaliem os efeitos histomorfométricos de protocolos que

abranjam períodos superiores há duas semanas podem representar os reais efeitos do exercício físico no modelo de FM.

Em contrapartida, foi estabelecido na literatura que a administração da pregabalina tem ações nos DRG ou nos neurônios do corno dorsal após 17 horas da sua administração (HEBLICH et al., 2008; BIGGS et al., 2014), que não se correlacionam com as respostas analgésica rápidas manifestadas nos modelos animal in vivo, onde os efeitos antialodínicos podem ser vistos dentro de 1 hora após injeção intraperitoneal (FIELD et al., 2006 ; KUMAR et al., 2013). Perante os efeitos rápido observados após o tratamento com a pregabalina pode-se concluir que os resultados conflitantes associados ao tratamento farmacológico e não farmacológicos podem estar relacionados ao tempo de ação que os mesmos levam para repercutir em adaptações histológicas.

Não obstante, em modelos de neuropatia diabética foram observadas alterações similares às encontradas nos animais controle FM desse estudo, no qual os GRDs apresentaram alterações morfológicas com maior número de vacúolos, menores números de células pequenas (tipo B), além de não apresentarem diferenças nos números de células neuronais tipo A. Para tais resultados, os autores relatam que, possivelmente, a redução das células do tipo B decorre da diminuição na conectividade com as raízes dorsais e ventrais, conduzindo a diminuição celular por desuso (COGGESHALL; CHUNG, 1984; KISHI et al., 2002). Cabe aqui ressaltar que, nos GRD existem diferentes subtipos de neurônios, dentre eles: (i) o tipo B, os quais são pequenos neurônios escuros que se conectam principalmente as fibras não mielinizadas e com pequenas fibras mielinizadas, responsáveis pela condução dos estímulos dolorosos, enquanto o (ii) tipo A, os quais são grandes neurônios claros que se conectam a grandes fibras mielinizadas ($A\alpha$ e $A\beta$) e que conduzem estímulos proprioceptivos (KISHI et al., 2002). Por conseguinte, as alterações nos GRD encontradas neste estudo, principalmente no que se refere aos neurônios do tipo B, podem estar relacionadas a processamentos errôneos nas vias nociceptivas e conseqüentemente ao quadro hiperálgico deste modelo de indução.

Tal como observado no grupo controle da FM, o grupo submetido ao protocolo de exercício aeróbico também apresentou reduções nas quantidades e corpos celulares dos neurônios do tipo B. Por sua vez, essas modificações podem estar relacionadas ao efeito exercício em esteira sobre a expressão gênica de receptores serotoninérgicos dos neurônios do tipo B em resposta a atividade neuromuscular crônica. Conseqüentemente, os autores reforçam que essas alterações na expressão de genes podem potencialmente alterar o

processamento sensorial de nociceptores e proprioceptores, que por sua vez podem alterar funções como transmissão da dor e coordenação locomotora (PADDOCK; SHEPPARD; GARDINER, 2018). Demonstrando assim, que o exercício físico atua intracelularmente na modulação da sinalização nociceptiva, o que poderia explicar o efeito analgésico identificado neste estudo.

Outra perspectiva importante a ser relatada nesta pesquisa consiste nas dificuldades manifestadas pelos animais em realizar os protocolos de exercício físico. Tais dificuldades foram constatadas após comparações entre os desempenhos dos animais ao realizar os exercícios na semana de adaptação e após a indução da FM. Neste sentido, após a administração da reserpina os animais apresentavam um decréscimo no desenvolvimento das atividades físicas que dificultavam a realização dos protocolos propostos, entretanto após alguns dias os animais retomavam aos comportamentos esperados. Como mencionado anteriormente, são observados decréscimos na atividade locomotora tanto no modelo de mialgia induzida pela reserpina como nos pacientes com FM, essa manifestação poderia dificultar a prescrição do exercício físico com uma forma terapêutica, além de relacionar-se com altos níveis de abandono dos protocolos de exercício e agravos dos sintomas apresentados pelos pacientes com FM (CAMPOS et al., 2020), motivos pelos quais os protocolos de exercício físico devem ser prescritos respeitando as limitações e o condicionamento físico apresentados por esses pacientes.

Recentemente Nagakura e colaboradores (2019) acompanharam o decurso da doença induzida pela reserpina, porém utilizando ratos. Para tal, as avaliações consistiram na expressão de dor (*Grimace Scale*) e na hiperalgesia mecânica (*Von Frey – up/down*). Dessa forma, constatou-se que durante as duas semanas de observação, os animais que receberam administração de reserpina apresentaram sintomas dolorosos, tal como esperado. Os autores demonstraram ainda que as expressões faciais nos ratos simularam a dor não orgânica (ou seja, àquela não oriunda de processos fisiológicos normais do organismo) e que ocorre espontaneamente nos pacientes com FM (NAGAKURA et al., 2019). Tais achados vão ao encontro dos resultados obtidos neste estudo, além disso, o período de avaliação evidenciou que os sintomas permanecem por maior tempo, visto que as expressões de dor mantiveram-se durante três semanas. Já os sintomas de hiperalgesia mecânica e alodínia ao frio perpetuaram-se por mais de nove semanas. Adicionalmente, no presente estudo, não foram observadas diferenças entre as diluições da reserpina com os veículos: ácido acético ou Tween 80, viabilizando essa nova forma de administração, uma vez que observou-se efeitos colaterais

relacionados à indução utilizando ácido acético como veículo, incluindo o surgimento de lesões nos dorsos dos animais.

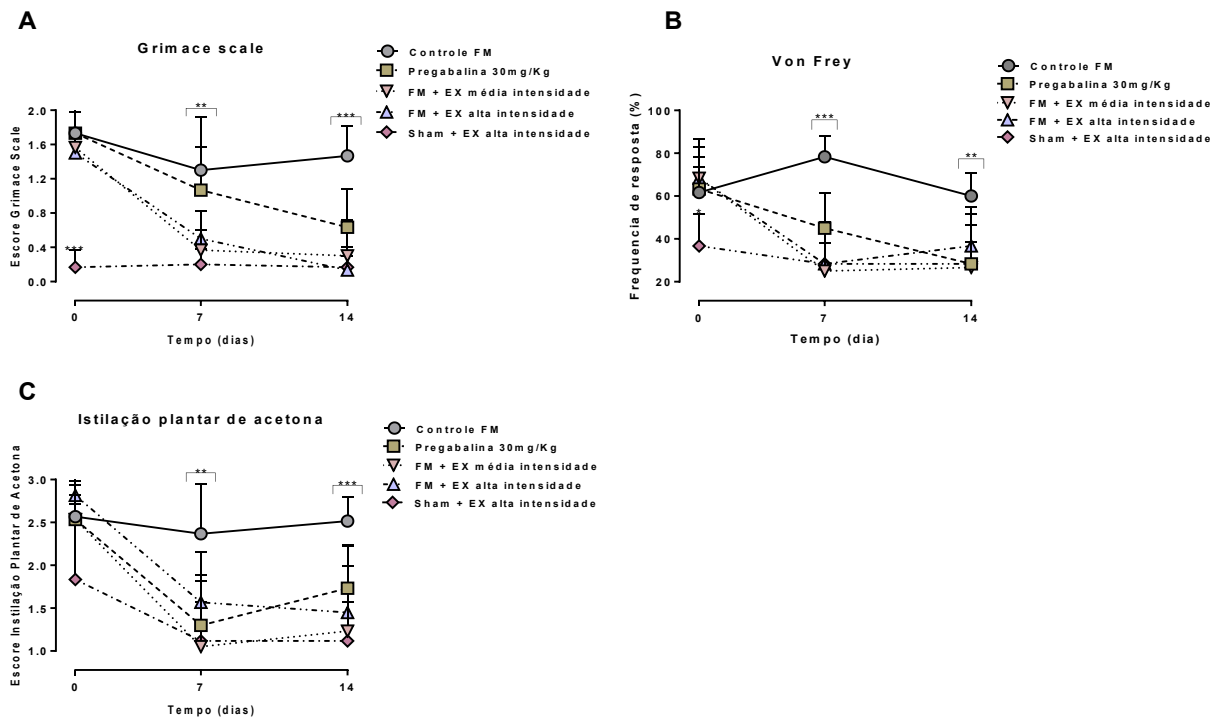
7 CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo sugerem concluir que as diferentes modalidades de exercícios (aeróbico e de força) podem representar alternativas não farmacológicas eficientes para o controle dos sintomas hiperálgicos e locomotores da FM, muito embora somente o exercício de força apresentou resultados satisfatórios na redução do comportamento tipo-depressivo. Portanto cabe investigar a relação entre diferentes sistemas endógenos, incluindo: o sistema opióide, serotoninérgico, dopaminérgico, noradrenérgico, glutamatérgico e endocanabinóide, e seu vínculo com os benefícios do exercício físico no contexto da FM. Além disso, alguns dados ampliam o melhor entendimento do desenvolvimento fisiopatológico do modelo experimental de FM e consequentemente da patologia em estudo, uma vez que alterações morfológicas foram evidenciadas no SNC e SNP. Por fim, estudos adicionais são necessários para esclarecer sobre quais células o efeito modulador ocorre, assim como avaliar o efeito do exercício físico nas diferentes vias de sinalização relacionadas à transmissão nociceptiva durante a gênese e progressão da FM.

8 RESULTADOS NEGATIVOS E/OU INCONCLUSIVOS

Abaixo seguem os dados considerados inconclusivos ou negativos neste estudo. Os presentes dados demonstram protocolo de exercício aeróbico em duas intensidades diferentes (média e alta intensidade). Tal protocolo não pode ser concluído, visto que os animais apresentaram sinais de fadiga e lesões por *overuse*. Os protocolos foram realizados 5 dias na semana e a intensidade consistiu de 60% e 90% da velocidade máxima.

Figura 39 – Protocolo de exercício não finalizado.



Comparação entre os protocolos de exercício aeróbico em diferentes intensidades. Neste protocolo foram analisados dor espontânea (A), hiperalgesia mecânica (B) e alodínia ao frio (C). Os dados são apresentados como média \pm EPM de 6 animais/grupo. ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ - representa diferença significativa com o grupo controle. Linha pontilhada na avaliação inicial representa o primeiro dia após indução. (ANOVA de duas vias seguidas pelo teste post-hoc de Bonferroni).

REFERÊNCIAS

ABLOCHKOVA, et al. Unaltered low nerve growth factor and high brain-derived neurotrophic factor levels in plasma from patients with fibromyalgia after a 15-week progressive resistance exercise. **Journal Of Rehabilitation Medicine**, [s.l.], v. 51, n. 10, p.779-787, 2019. *Acta Dermato-Venereologica*. <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-2593>.

ANDRADE, Alexandro; SIECZKOWSKA, Sofia M.; VILARINO, Guilherme T.. Resistance Training Improves Quality of Life and Associated Factors in Patients With Fibromyalgia

- Syndrome. **Pm&r**, [s.l.], v. 11, n. 7, p.703-709, 22 fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.09.032>.
- ANDRADE, Alexandro et al. Modulation of Autonomic Function by Physical Exercise in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. **Pm&r**, [s.l.], v. 11, n. 10, p.1121-1131, 5 jun. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pmrj.12158>.
- ANTUNES, Juliana Sobral et al. Nociceptive and Neuronal Evaluation of the Sciatic Nerve of Wistar Rats Subjected to Compression Injury and Treated with Resistive Exercise. **Pain Research And Management**, [s.l.], v. 2016, p.1-7, 2016. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6487160>.
- ARNOLD, Lesley M.. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Fibromyalgia. **Psychiatric Clinics Of North America**, [s.l.], v. 33, n. 2, p.375-408, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2010.01.001>.
- ARNOLD, B. et al. Multimodale Therapie des Fibromyalgiesyndroms. **Der Schmerz**, [s.l.], v. 26, n. 3, p.287-290, jun. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00482-012-1173-1>.
- ARNOLD, Lesley M. et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **The Journal Of Pain**, [s.l.], v. 20, n. 6, p.611-628, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>.
- ARORA, Vipin; CHOPRA, Kanwaljit. Possible involvement of oxido-nitrosative stress induced neuro-inflammatory cascade and monoaminergic pathway: Underpinning the correlation between nociceptive and depressive behaviour in a rodent model. **Journal Of Affective Disorders**, [s.l.], v. 151, n. 3, p.1041-1052, dez. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.08.032>.
- ASSUMPÇÃO, Ana et al. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. **European Journal Of Physical And Rehabilitation Medicine**, [s.l.], v. 54, n. 5, p.1-12, set. 2018. Edizioni Minerva Medica. <http://dx.doi.org/10.23736/s1973-9087.17.04876-6>.
- AYDEDE, Murat. Does the IASP definition of pain need updating? **Pain Reports**, [s.l.], v. 4, n. 5, p.1-7, 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/pr9.0000000000000777>.
- AWWAD, Zeinab M.; EL-GANAINY, Samar O.; ELMALLAH, Ahmed I.; KHEDR, Shaimaa M.; KHATTAB, Mahmoud M.; EL-KHATIB, Aiman S.. Assessment of Pregabalin-Induced Cardiotoxicity in Rats: Mechanistic Role of Angiotensin 1–7. **Cardiovascular**

Toxicology, [s.l.], p.1-11, 12 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12012-019-09553-6>.

BASHIR, Muhammad Adnan et al. Synthesis, characterization, molecular docking evaluation, antidepressant, and anti-Alzheimer effects of dibenzylidene ketone derivatives. *Drug Development Research*, [s.l.], p.1-11, 9 abr. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.21537>.

BARAL, Pankaj; UDIT, Swalpa; CHIU, Isaac M.. Pain and immunity: implications for host defence. **Nature Reviews Immunology**, [s.l.], v. 19, n. 7, p.433-447, 15 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-019-0147-2>.

BARDAL; ROELEVELD, K; MORCK, P. Aerobic and cardiovascular autonomic adaptations to moderate intensity endurance exercise in patients with fibromyalgia. **Journal Of Rehabilitation Medicine**, [s.l.], v. 47, n. 7, p.639-646, 2015. Acta Dermato-Venereologica. <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-1966>.

BARCELON, Ellane Eda et al. Brain **Microglial Activation in Chronic Pain-Associated Affective Disorder**. *Frontiers In Neuroscience*, [s.l.], v. 13, p.1-10, 15 mar. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00213>.

BEMENT, Marie K. Hoeger; SLUKA, Kathleen A.. Low-Intensity Exercise Reverses Chronic Muscle Pain in the Rat in a Naloxone-Dependent Manner. **Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation**, [s.l.], v. 86, n. 9, p.1736-1740, set. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2005.03.029>.

BIDARI, Ali; MOAZEN-ZADEH, Ehsan; GHAVIDEL-PARSA, Banafsheh; RAHMANI, Shahrzad; HOSSEINI, Sajjad; HASSANKHANI, Amir. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. **Daru Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 27, n. 1, p.149-158, 14 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40199-019-00257-4>.

BIGGS, James E.; BOAKYE, Paul A.; GANESAN, Naren; STEMKOWSKI, Patrick L.; LANTERO, Aquilino; BALLANYI, Klaus; SMITH, Peter A.. Analysis of the long-term actions of gabapentin and pregabalin in dorsal root ganglia and substantia gelatinosa. **Journal Of Neurophysiology**, [s.l.], v. 112, n. 10, p.2398-2412, 15 nov. 2014. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00168.2014>.

- BOBINSKI, Franciane et al. Interleukin-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain. **Pain**, [s.l.], v. 159, n. 3, p.437-450, mar. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001109>.
- BORTOLANZA, LÉslei Bauermann. **ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO TRITERPENÓ ACÍDO TORMÊNTICO ISOLADO DE CASCAS DA *Vochysia divergens* (VOCHYSIACEAE) EM MODELOS DE NOCICEPÇÃO AGUDA E CRÔNICA, EM CAMUNDONGOS**. 2002. 89 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2002.
- BOTE, Maria E. et al. Inflammatory/Stress Feedback Dysregulation in Women with Fibromyalgia. **Neuroimmunomodulation**, [s.l.], v. 19, n. 6, p.343-351, 2012. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000341664>.
- BUSCH, Angela J et al. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-10, 17 out. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd003786.pub2>.
- CAMPOS, Ma. Santos e; PÁRRAGA-MONTILLA, Ja; ARAGÓN-VELA, J.; LATORRE-ROMÁN, PÁ. Effects of a functional training programme in patients with Fibromyalgia: A 9-years prospective longitudinal cohort study. **Scandinavian Journal Of Medicine & Science In Sports**, [s.l.], p.1-25, 20 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/sms.13640>.
- CARVAJAL, Francisco J.; MATTISON, Hayley A.; CERPA, Waldo. Role of NMDA Receptor-Mediated Glutamatergic Signaling in Chronic and Acute Neuropathologies. **Neural Plasticity**, [s.l.], v. 2016, p.1-20, 2016. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2701526>.
- CHHAYA, Soha J. et al. Exercise-Induced Changes to the Macrophage Response in the Dorsal Root Ganglia Prevent Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury. **Journal Of Neurotrauma**, [s.l.], v. 36, n. 6, p.877-890, 19 mar. 2019. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2018.5819>.
- CIARAMELLA, Antonella. Psychopharmacology of chronic pain. **Psychopharmacology Of Neurologic Disease**, [s.l.], p.317-337, 2019. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-64012-3.00019-8>.
- CHOY, Ernest H. S.. The role of sleep in pain and fibromyalgia. **Nature Reviews Rheumatology**, [s.l.], v. 11, n. 9, p.513-520, 28 abr. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.56>.

- COGGESHALL, Richard E.; CHUNG, Kyungsoon. The determination of an empirical correction factor to deal with the problem of nucleolar splitting in neuronal counts. **Journal Of Neuroscience Methods**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.149-155, fev. 1984. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90069-4](http://dx.doi.org/10.1016/0165-0270(84)90069-4).
- CRAIG, Kenneth D.; WILLIAMS, Amanda C. de C. Reply. **Pain**, [s.l.], v. 158, n. 6, p.1178-1184, jun. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000879>.
- CROMBIE, Kevin M et al. Endocannabinoid and Opioid System Interactions in Exercise-Induced Hypoalgesia. **Pain Medicine**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.118-123, 6 abr. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnx058>.
- CLAUW, Daniel J. et al. Normalizing fibromyalgia as a chronic illness. **Postgraduate Medicine**, [s.l.], v. 130, n. 1, p.9-18, 19 dez. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2018.1411743>.
- COLT, Edward W.d.; WARDLAW, Sharon L.; FRANTZ, Andrew G.. The effect of running on plasma β -endorphin. **Life Sciences**, [s.l.], v. 28, n. 14, p.1637-1640, abr. 1981. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90319-2](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(81)90319-2).
- COUTENS, Basile et al. Lack of correlation between the activity of the mesolimbic dopaminergic system and the rewarding properties of pregabalin in mouse. **Psychopharmacology**, [s.l.], v. 236, n. 7, p.2069-2082, 16 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-019-05198-z>.
- COUTO, Marcelo; CATES, Charles. Laboratory Guidelines for Animal Care. **Methods In Molecular Biology**, [s.l.], p.407-430, 2019. Springer New York. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-9009-2_25.
- DAVIS, J. Mark; BAILEY, Stephen P.. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.45-57, jan. 1997. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00005768-199701000-00008>.
- DERBYSHIRE, Stuart W.g.. The IASP definition captures the essence of pain experience. **Pain Forum**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.106-109, jun. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1082-3174\(99\)70036-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1082-3174(99)70036-x).
- DESANTANA, Josimari M; CRUZ, Kamilla Ml da; A SLUKA, Kathleen. Animal models of fibromyalgia. **Arthritis Research & Therapy**, [s.l.], v. 15, n. 6, p.1-13, 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/ar4402>.

- DEUIS, Jennifer R.; DVORAKOVA, Lucie S.; VETTER, Irina. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. **Frontiers In Molecular Neuroscience**, [s.l.], v. 10, p.1-17, 6 set. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2017.00284>.
- DREMENCOV, Eliyahu et al. Effect of Physical Exercise and Acute Escitalopram on the Excitability of Brain Monoamine Neurons: In Vivo Electrophysiological Study in Rats. **International Journal Of Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 20, n. 7, p.585-592, 18 abr. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyx024>.
- DUARTE, Dante et al. Developing an optimized strategy with transcranial direct current stimulation to enhance the endogenous pain control system in fibromyalgia. **Expert Review Of Medical Devices**, [s.l.], v. 15, n. 12, p.863-873, 2 dez. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17434440.2018.1551129>.
- ERNBERG, M. et al. Plasma Cytokine Levels in Fibromyalgia and Their Response to 15 Weeks of Progressive Resistance Exercise or Relaxation Therapy. **Mediators Of Inflammation**, [s.l.], v. 2018, p.1-14, 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/3985154>.
- ELLER-SMITH, Olivia C.; NICOL, Andrea L.; CHRISTIANSON, Julie A.. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. **Frontiers In Cellular Neuroscience**, [s.l.], v. 12, p.1-35, 13 fev. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2018.00035>
- FAN, Yihong et al. Pharmacological and molecular characterization of a dorsal root ganglion cell line expressing cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 659, n. 2-3, p.161-168, jun. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.03.020>.
- FAVERO, Gaia et al. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 3, p.1-12, 11 fev. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20030765>.
- FIELDS, H L; HEINRICHER, M M; MASON, P. Neurotransmitters in Nociceptive Modulatory Circuits. **Annual Review Of Neuroscience**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.219-245, mar. 1991. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.14.030191.001251>.
- FIRTH, Josh A. et al. Handgrip strength is associated with hippocampal volume and white matter hyperintensities in major depression and healthy controls. **Psychosomatic Medicine**, [s.l.], p.1-10, nov. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/psy.0000000000000753>.

FIELD, M. J.; COX, P. J.; STOTT, E.; MELROSE, H.; OFFORD, J.; SU, T.-z.; BRAMWELL, S.; CORRADINI, L.; ENGLAND, S.; WINKS, J.. Identification of the $\alpha_2\text{-}\alpha_1$ subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 103, n. 46, p.17537-17542, 6 nov. 2006. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0409066103>.

FRY, Andrew C. The Role of Resistance Exercise Intensity on Muscle Fibre Adaptations. **Sports Medicine**, [s.l.], v. 34, n. 10, p.663-679, 2004. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00007256-200434100-00004>.

GALDINO, Giovane et al. Acute Resistance Exercise Induces Antinociception by Activation of the Endocannabinoid System in Rats. **Anesthesia & Analgesia**, [s.l.], v. 119, n. 3, p.702-715, set. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000000340>

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**, [s.l.], v. 43, n. 9, p.906-909, set. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500086>.

GAMAL-ELTRABILY, Mohammed; MANZANO-GARCÍA, Alfredo. Role of central oxytocin and dopamine systems in nociception and their possible interactions: suggested hypotheses. **Reviews In The Neurosciences**, [s.l.], v. 29, n. 4, p.377-386, 27 jun. 2018. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2017-0068>.

GERDLE, Björn et al. Increased Interstitial Concentrations of Glutamate and Pyruvate in Vastus Lateralis of Women with Fibromyalgia Syndrome Are Normalized after an Exercise Intervention – A Case-Control Study. **Plos One**, [s.l.], v. 11, n. 10, p.1-24, 3 out. 2016. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0162010>.

GERIN, Christine et al. Motor activity induces release of serotonin in the dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. **Neuroscience Letters**, [s.l.], v. 436, n. 2, p.91-95, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2008.01.081>.

GONG, Jianke et al. A Cold-Sensing Receptor Encoded by a Glutamate Receptor Gene. **Cell**, [s.l.], v. 178, n. 6, p.1375-1386, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.034>.

- HARBECK, B. et al. High prevalence of fibromyalgia-associated symptoms in patients with hypothalamic-pituitary disorders. **Clin Exp Rheumatol**, Alemanha, v. 31, n. 6, p.16-21, dez. 2013.
- HÄUSER, W.; SARZI-PUTTINI, P.; FITZCHARLES, M.. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. **Clin Exp Rheumatol**, Alemanha, v. 37, n. 1, p.90-97, fev. 2019.
- HÄUSER; FITZCHARLES. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. **Dialogues Clin Neurosci**, Canada, v. 20, n. 1, p.53-62, mar. 2018.
- HEBLICH, Fay; TRAN-VAN-MINH, Alexandra; HENDRICH, Jan; WATSCHINGER, Katrin; DOLPHIN, Annette C.. Time course and specificity of the pharmacological disruption of the trafficking of voltage-gated calcium channels by gabapentin. **Channels**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.4-9, jan. 2008. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.4161/chan.2.1.6045>.
- HENCH, P. K. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. **Arthritis Rheum**, v. 19, n. sSupl, 1976.
- HEMINGTON, Kasey S.; COULOMBE, Marie-andrée. The periaqueductal gray and descending pain modulation: why should we study them and what role do they play in chronic pain?. **Journal Of Neurophysiology**, [s.l.], v. 114, n. 4, p.2080-2083, out. 2015. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00998.2014>.
- HERNANDEZ-LEON, Alberto; LALUZ-CUELLAR, Yarim Elideth de; GRANADOS-SOTO, Vinicio; GONZÁLEZ-TRUJANO, María Eva; FERNÁNDEZ-GUASTI, Alonso. Sex differences and estradiol involvement in hyperalgesia and allodynia in an experimental model of fibromyalgia. **Hormones And Behavior**, [s.l.], v. 97, p.39-46, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.10.011>.
- HOYER, Daniel; HANNON, Jason P; MARTIN, Graeme R. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [s.l.], v. 71, n. 4, p.533-554, abr. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0091-3057\(01\)00746-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0091-3057(01)00746-8).
- HUANG, Jianying et al. A Novel Gain-of-Function Nav1.9 Mutation in a Child With Episodic Pain. **Frontiers In Neuroscience**, [s.l.], v. 13, p.918-918, 3 set. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00918>.
- IASP (Org.). Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. **Pain.**, [s.l.], v. 3, n. 6, p.240-249, jan. 1979.
- IASP - MERSKEY, H.; BOGDUK, N. (Ed.). **IASP - Classification of Chronic Pain**. 2. ed. Seattle: Isap Press, 1994. 238 p.

IASP - ASSOCIAÇÃO INTERNACIONAL PARA O ESTUDO DA DOR (Org.). **Terminologia IASP**. 2019. Disponível em: <<https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Pain>>. Acesso em: 27 nov. 2019.

JANAL, Malvin N. et al. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: Effects of naloxone. **Pain**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.13-25, maio 1984. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(84\)90061-7](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(84)90061-7).

JOCA, Sâmia Regiane L; PADOVAN, Cláudia Maria; GUIMARÃES, Francisco Silveira. Estresse, depressão e hipocampo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 25, n. 2, p.46-51, dez. 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462003000600011>.

KAMI, Katsuya; TAJIMA, Fumihiro; SENBA, Emiko. Activation of mesolimbic reward system via laterodorsal tegmental nucleus and hypothalamus in exercise-induced hypoalgesia. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.1-14, 1 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-29915-4>.

KAN, Nai-wen et al. The Synergistic Effects of Resveratrol combined with Resistant Training on Exercise Performance and Physiological Adaption. **Nutrients**, [s.l.], v. 10, n. 10, p.1-15, 22 set. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10101360>.

KAUR, Anudeep et al. Ameliorative effect of imperatorin in chemically induced fibromyalgia: Role of NMDA/NFkB mediated downstream signaling. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 166, p.56-69, ago. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2019.05.012>.

KAYO, Andrea Harumi et al. Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: a blinded randomized clinical trial. **Rheumatology International**, [s.l.], v. 32, n. 8, p.2285-2292, 19 maio 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-1958-z>.

KEENEY, Brooke K. et al. Differential response to a selective cannabinoid receptor antagonist (SR141716: rimonabant) in female mice from lines selectively bred for high voluntary wheel-running behaviour. **Behavioural Pharmacology**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.812-820, dez. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/fbp.0b013e32831c3b6b>.

KIM, Jieun et al. The Somatosensory Link in Fibromyalgia: Functional Connectivity of the Primary Somatosensory Cortex Is Altered by Sustained Pain and Is Associated With

- Clinical/Autonomic Dysfunction. **Arthritis & Rheumatology**, [s.l.], v. 67, n. 5, p.1395-1405, 27 abr. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/art.39043>.
- KISHI, M. et al. Morphometry of Dorsal Root Ganglion in Chronic Experimental Diabetic Neuropathy. **Diabetes**, [s.l.], v. 51, n. 3, p.819-824, 1 mar. 2002. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.3.819>.
- KISO, Tetsuo et al. Effects of pregabalin and duloxetine on neurotransmitters in the dorsal horn of the spinal cord in a rat model of fibromyalgia. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 827, p.117-124, maio 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.03.011>.
- KOSEK, Eva et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? **Pain**, [s.l.], v. 157, n. 7, p.1382-1386, jul. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000507>.
- KORB, Arthiese et al. Effect of Treadmill Exercise on Serotonin Immunoreactivity in Medullary Raphe Nuclei and Spinal Cord Following Sciatic Nerve Transection in Rats. **Neurochemical Research**, [s.l.], v. 35, n. 3, p.380-389, 23 set. 2009. **Springer Science and Business Media LLC**. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-009-0066-x>.
- KRAEMER, W. J. et al. Effects of different heavy-resistance exercise protocols on plasma beta-endorphin concentrations. **Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 74, n. 1, p.450-459, 1 jan. 1993. **American Physiological Society**. <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.1993.74.1.450>.
- KRAVITZ, Alexxai V.; KREITZER, Anatol C.. Striatal Mechanisms Underlying Movement, Reinforcement, and Punishment. **Physiology**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.167-177, jun. 2012. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00004.2012>.
- KISNER, Carolyn. **Exercícios terapêuticos: fundamentos e técnicas. Fundamentos e técnicas**. 6. ed. Columbus: Manole, 2015. 1056 p.
- KUMAR, Naresh; CHERKAS, Pavel S.; VARATHAN, Vidya; MIYAMOTO, Makiko; CHIANG, Chen Yu; DOSTROVSKY, Jonathan O.; SESSLE, Barry J.; CODERRE, Terence J.. Systemic pregabalin attenuates facial hypersensitivity and noxious stimulus-evoked release of glutamate in medullary dorsal horn in a rodent model of trigeminal neuropathic pain. **Neurochemistry International**, [s.l.], v. 62, n. 6, p.831-835, maio 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2013.02.022>.
- LANGFORD, Dale J et al. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. **Nature Methods**, [s.l.], v. 7, n. 6, p.447-449, 9 maio 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.1455>.

LATORRE-ROMÁN, Pedro Ángel; SEGURA-JIMÉNEZ, Víctor; APARICIO, Virginia A.; CAMPOS, María Aparecida Santos e; GARCÍA-PINILLOS, Felipe; HERRADOR-COLMENERO, Manuel; ÁLVAREZ-GALLARDO, Inmaculada C.; DELGADO-FERNÁNDEZ, Manuel. Ageing influence in the evolution of strength and muscle mass in women with fibromyalgia: the al-Ándalus project. **Rheumatology International**, [s.l.], v. 35, n. 7, p.1243-1250, 24 jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-015-3213-5>.

LEUNG, Audrey et al. Regular physical activity prevents chronic pain by altering resident muscle macrophage phenotype and increasing interleukin-10 in mice. **Pain**, [s.l.], v. 157, n. 1, p.70-79, jan. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000312>.

LU, Changbo et al. Insular Cortex is Critical for the Perception, Modulation, and Chronification of Pain. **Neuroscience Bulletin**, [s.l.], v. 32, n. 2, p.191-201, 22 fev. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-016-0016-y>.

LI, Yawu et al. Hematoxylin and eosin staining of intact tissues via delipidation and ultrasound. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.1-8, 16 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-30755-5>.

LIGHT, Alan R. et al. Moderate Exercise Increases Expression for Sensory, Adrenergic, and Immune Genes in Chronic Fatigue Syndrome Patients But Not in Normal Subjects. **The Journal Of Pain**, [s.l.], v. 10, n. 10, p.1099-1112, out. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.003>.

LIANG, De-yong; LI, Xiangqi; CLARK, J. David. 5-Hydroxytryptamine Type 3 Receptor Modulates Opioid-induced Hyperalgesia and Tolerance in Mice. **Anesthesiology**, [s.l.], v. 114, n. 5, p.1180-1189, maio 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/aln.0b013e31820efb19>.

LIMA, Lucas V.; ABNER, Thiago S. S.; SLUKA, Kathleen A.. Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena. **The Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 595, n. 13, p.4141-4150, 26 maio 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1113/jp273355>.

MACFARLANE, G J et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 76, n. 2, p.318-328, 4 jul. 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>.

- MCARDLE, William D.. Fisiologia do Exercício: nutrição, energia e desempenho humano. Nutrição, Energia e Desempenho Humano. 8. ed. São Paulo: **Guanabara Koogan**, 2017. 1093 p.
- MANNERKORPI, Kaisa et al. Does moderate-to-high intensity Nordic walking improve functional capacity and pain in fibromyalgia? A prospective randomized controlled trial. **Arthritis Research & Therapy**, [s.l.], v. 12, n. 5, p.1-10, 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/ar3159>.
- MARQUES, Amelia Pasqual et al. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. **Revista Brasileira de Reumatologia (english Edition)**, [s.l.], v. 57, n. 4, p.356-363, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>.
- MARTINEZ-LAVIN, Manuel. Small fibre neuropathy, fibromyalgia and dorsal root ganglia sodium channels. **Brain**, [s.l.], v. 136, n. 9, p.246-247, 31 maio 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt114>.
- MARTINS, Daniel F. et al. High-Intensity Swimming Exercise Decreases Glutamate-Induced Nociception by Activation of G-Protein-Coupled Receptors Inhibiting Phosphorylated Protein Kinase A. **Molecular Neurobiology**, [s.l.], v. 54, n. 7, p.5620-5631, 13 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-016-0095-9>.
- MARZO, Vincenzo di; BIFULCO, Maurizio; PETROCELLIS, Luciano de. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s.l.], v. 3, n. 9, p.771-784, set. 2004. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1495>.
- MCBETH, John; MULVEY, Matthew R.. Fibromyalgia: mechanisms and potential impact of the ACR 2010 classification criteria. **Nature Reviews Rheumatology**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.108-116, 24 jan. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.216>.
- MENDIETA, Danelia et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. **Journal Of Neuroimmunology**, [s.l.], v. 290, p.22-25, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.11.011>.
- MINAMI, K. et al. Effects of duloxetine on pain and walking distance in neuropathic pain models via modulation of the spinal monoamine system. **European Journal Of Pain**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.355-369, 26 set. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.1125>.
- MILLER, Amy L; LEACH, Matthew C. The effect of handling method on the mouse grimace scale in two strains of laboratory mice. **Laboratory Animals**, [s.l.], v. 50, n. 4, p.305-307, 10 jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0023677215622144>.

MEEUS, Mira; NIJS, Jo. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. **Clinical Rheumatology**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.465-473, 18 nov. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-006-0433-9>.

MOTA, Bibiana Castagna et al. Exercise Pre-conditioning Reduces Brain Inflammation and Protects against Toxicity Induced by Traumatic Brain Injury: Behavioral and Neurochemical Approach. **Neurotoxicity Research**, [s.l.], v. 21, n. 2, p.175-184, 7 jul. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12640-011-9257-8>.

NAGAKURA, Yukinori et al. Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. *Pain*, [s.l.], v. 146, n. 1, p.26-33, nov. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.05.024>.

NAGAKURA, Yukinori et al. Different pathophysiology underlying animal models of fibromyalgia and neuropathic pain: Comparison of reserpine-induced myalgia and chronic constriction injury rats. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 226, n. 1, p.242-249, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.09.023>.

NAGAKURA, Yukinori et al. Monoamine system disruption induces functional somatic syndromes associated symptomatology in mice. **Physiology & Behavior**, [s.l.], v. 194, p.505-514, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.07.007>.

NAM, Tai-seung et al. A zebrafish model of nondystrophic myotonia with sodium channelopathy. **Neuroscience Letters**, [s.l.], p.134579-134579, out. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134579>.

NAGAKURA, Yukinori et al. Spontaneous pain-associated facial expression and efficacy of clinically used drugs in the reserpine-induced rat model of fibromyalgia. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 864, p.1-8, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172716>.

NAPADOW, Vitaly; HARRIS, Richard e. What has functional connectivity and chemical neuroimaging in fibromyalgia taught us about the mechanisms and management of 'centralized' pain? **Arthritis Research & Therapy**, [s.l.], v. 16, n. 4, p.425-433, 28 ago. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-014-0425-0>.

NEWHOUSE, Paul; DUMAS, Julie; HANCUR-BUCCI, Catherine; NAYLOR, Magdalena; SITES, Cynthia K; BENKELFAT, Chawki; YOUNG, Simon N. Estrogen Administration

Negatively Alters Mood Following Monoaminergic Depletion and Psychosocial Stress in Postmenopausal Women. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 33, n. 7, p.1514-1527, 15 ago. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1301530>.

NICHOLAS, Anthony P.; HÖKFELY, Tomas; PIERIBONE, Vincent A.. The distribution and significance of CNS adrenoceptors examined with in situ hybridization. **Trends In Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 17, n. 7, p.245-255, jul. 1996. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147\(96\)10022-5](http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147(96)10022-5).

OLIVEIRA, Marlange A. et al. New drugs or alternative therapy to blurring the symptoms of fibromyalgia—a patent review. **Expert Opinion On Therapeutic Patents**, [s.l.], v. 27, n. 10, p.1147-1157, 10 jul. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13543776.2017.1349105>.

Organização Mundial da Saúde. **Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª revisão (CID-10)**. Versão 2015. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <http://www.who.int/classifications/icd/en>.

ORTEGA, E. et al. Aquatic exercise improves the monocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production balance in fibromyalgia patients. **Scandinavian Journal Of Medicine & Science In Sports**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.104-112, 1 jun. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01132.x>.

PADDOCK, Natasha; SHEPPARD, Patricia; GARDINER, Phillip. Chronic Increases in Daily Neuromuscular Activity Promote Changes in Gene Expression in Small and Large Dorsal Root Ganglion Neurons in Rat. **Neuroscience**, [s.l.], v. 388, p.171-180, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.016>.

PAREDES, Stephania et al. An Association of Serotonin with Pain Disorders and Its Modulation by Estrogens. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 22, p.5255-5729, 15 nov. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20225729>.

PIERCE, e F et al. Resistance exercise decreases beta-endorphin immunoreactivity. **British Journal Of Sports Medicine**, [s.l.], v. 28, n. 3, p.164-166, 1 set. 1994. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.28.3.164>.

QAISAR, Rizwan; BHASKARAN, Shylesh; VAN REMMEN, Holly. Muscle fiber type diversification during exercise and regeneration. **Free Radical Biology And Medicine**, [s.l.], v. 98, p.56-67, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.025>.

RABELO, P.c.r. et al. Intrinsic exercise capacity is related to differential monoaminergic activity in the rat forebrain. **Brain Research Bulletin**, [s.l.], v. 112, p.7-13, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.01.006>.

RABELO, Patrícia C. R. et al. Intrinsic exercise capacity in rats influences dopamine neuroplasticity induced by physical training. **Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 123, n. 6, p.1721-1729, 1 dez. 2017. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00506.2017>.

RAFFAELI, William; ARNAUDO, Elisa. Pain as a disease: an overview. **Journal Of Pain Research**, [s.l.], v. 10, p.2003-2008, ago. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s138864>.

RAICHLLEN, David A. et al. Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity. **European Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 113, n. 4, p.869-875, 19 set. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-012-2495-5>.

RAWLS, Scott; BENAMAR. Effects of opioids, cannabinoids, and vanilloids on body temperature. **Frontiers In Bioscience**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.822-845, 2011. Frontiers in Bioscience. <http://dx.doi.org/10.2741/190>.

REZENDE, Rafael Marins et al. Does aerobic exercise associated with tryptophan supplementation attenuates hyperalgesia and inflammation in female rats with experimental fibromyalgia? **Plos One**, [s.l.], v. 14, n. 2, p.1-14, 20 fev. 2019. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0211824>.

RIEČANSKÝ, Igor; LAMM, Claus. The Role of Sensorimotor Processes in Pain Empathy. **Brain Topography**, [s.l.], p.1-12, 8 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10548-019-00738-4>.

ROGAWSKI, Michael; LÖSCHER, Wolfgang. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. **Nature Medicine**, [s.l.], v. 10, n. 7, p.685-692, jul. 2004. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1074>.

ROMÁN, Pedro Ángel Latorre; CAMPOS, María Aparecida Santos e; GARCÍA-PINILLOS, Felipe. Effects of functional training on pain, leg strength, and balance in women with fibromyalgia. **Modern Rheumatology**, [s.l.], v. 25, n. 6, p.943-947, 28 maio 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2015.1040614>.

ROSS, Rebecca L. et al. Preliminary Evidence of Increased Pain and Elevated Cytokines in Fibromyalgia Patients with Defective Growth Hormone Response to Exercise. **The Open**

Immunology Journal, [s.l.], v. 3, n. 1, p.9-18, 1 jan. 2010. Bentham Science Publishers Ltd.
<http://dx.doi.org/10.2174/1874226201003010009>.

RUHMAN, W. The earliest book on rheumatism. **Br J Rheumatol**, [s.l.], v.2, p.140-162, 1940.

RUSSELL, A. P. et al. Endurance Training in Humans Leads to Fiber Type-Specific Increases in Levels of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Coactivator-1 and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- in Skeletal Muscle. **Diabetes**, [s.l.], v. 52, n. 12, p.2874-2881, 21 nov. 2003. American Diabetes Association.
<http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.52.12.2874>.

SAEKI, Kensuke et al. Analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for $\alpha\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels, in experimental animal models of fibromyalgia. **Naunyn-schmiedeberg's Archives Of Pharmacology**, [s.l.], v. 392, n. 6, p.723-728, 15 fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-019-01628-z>.

SALM, Daiana Cristina et al. Aquatic exercise and Far Infrared (FIR) modulates pain and blood cytokines in fibromyalgia patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. **Journal Of Neuroimmunology**, [s.l.], v. 337, p.1-8, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577077>.

SANTOS, R. da Silva; GALDINO, G.. Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. **Journal Of Physiology And Pharmacology**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.3-13, 2018. Polish Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.26402/jpp.2018.1.01>.

SANDROW-FEINBERG, Harra R. et al. Forced Exercise as a Rehabilitation Strategy after Unilateral Cervical Spinal Cord Contusion Injury. **Journal Of Neurotrauma**, [s.l.], v. 26, n. 5, p.721-731, maio 2009. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2008.0750>.

SCHMIDT-WILCKE, Tobias; DIERS, Martin. New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Fibromyalgia. **Biomedicines**, [s.l.], v. 5, n. 4, p.1-11, 13 maio 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines5020022>.

SCHOLZ, Joachim; WOOLF, Clifford J.. Can we conquer pain? **Nature Neuroscience**, [s.l.], v. 5, n. 11, p.1062-1067, 28 out. 2002. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nn942>.

SCHERTZINGER, Meredith; WESSON-SIDES, Kate; PARKITNY, Luke; YOUNGER, Jarred. Daily Fluctuations of Progesterone and Testosterone Are Associated With Fibromyalgia Pain Severity. **The Journal Of Pain**, [s.l.], v. 19, n. 4, p.410-417, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2017.11.013>.

- SENER, Umit; UCOK, Kagan; ULASLI, Alper M.; GENC, Abdurrahman; KARABACAK, Hatice; COBAN, Necip F.; SIMSEK, Hasan; CEVIK, Halime. Evaluation of health-related physical fitness parameters and association analysis with depression, anxiety, and quality of life in patients with fibromyalgia. **International Journal Of Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.763-772, 30 nov. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.12237>.
- SELLMEIJER, Jim et al. Hyperactivity of Anterior Cingulate Cortex Areas 24a/24b Drives Chronic Pain-Induced Anxiodepressive-like Consequences. **The Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 38, n. 12, p.3102-3115, 20 fev. 2018. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3195-17.2018>.
- SHAKIBA, Saeed et al. Evaluation of the pharmacological involvement of ATP-sensitive potassium (KATP) channels in the antidepressant-like effects of topiramate on mice. **Naunyn-schmiedeberg's Archives Of Pharmacology**, [s.l.], v. 392, n. 7, p.833-842, 4 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-019-01636-z>.
- SIDHU, Harpreet S.; SADHOTRA, Akshay. Current Status of the New Antiepileptic Drugs in Chronic Pain. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 7, p.1-15, 25 ago. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2016.00276>.
- SIECZKOWSKA, Sofia Mendes et al. Does physical exercise improve quality of life in patients with fibromyalgia? **Irish Journal Of Medical Science (1971 -)**, [s.l.], p.1-7, 4 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-019-02038-z>.
- SIDHU, Harpreet S.; SADHOTRA, Akshay. Current Status of the New Antiepileptic Drugs in Chronic Pain. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 7, p.1-15, 25 ago. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2016.00276>.
- SLUKA, Kathleen A. et al. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. **Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 114, n. 6, p.725-733, 15 mar. 2013. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01317.2012>.
- SOSA-REINA, M. Dolores et al. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2017, p.1-14, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/2356346>.

SOUZA, Giovane Galdino de; DUARTE, Igor Dimitri; PEREZ, Andrea de Castro. Differential Involvement of Central and Peripheral α_2 Adrenoreceptors in the Antinociception Induced by Aerobic and Resistance Exercise. **Anesthesia & Analgesia**, [s.l.], v. 116, n. 3, p.703-711, mar. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e31827ab6e4>.

STAHL, Stephen M. et al. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities?. **Trends In Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 34, n. 6, p.332-339, jun. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2013.04.001>.

STAUD, Roland; RODRIGUEZ, Miguel e. Mechanisms of Disease: pain in fibromyalgia syndrome. **Nature Clinical Practice Rheumatology**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.90-98, fev. 2006. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0091>.

STURGILL, Jamie; MCGEE, Elizabeth; MENZIES, Victoria. Unique Cytokine Signature in the Plasma of Patients with Fibromyalgia. **Journal Of Immunology Research**, [s.l.], v. 2014, p.1-5, 2014. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/938576>.

TANABE, Mitsuo; TAKASU, Keiko; KASUYA, Noriyo; SHIMIZU, Shinobu; HONDA, Motoko; ONO, Hideki. Role of descending noradrenergic system and spinal α_2 -adrenergic receptors in the effects of gabapentin on thermal and mechanical nociception after partial nerve injury in the mouse. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 144, n. 5, p.703-714, mar. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706109>.

TANIMURA, Yuko et al. Combined treatment of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and exercise training improves lipid profile in KK/Ta mice. **Experimental Physiology**, [s.l.], v. 104, n. 7, p.1051-1060, 22 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1113/ep087449>.

TODD, AJ & KOERBER, HR EM WALL E MELZACK'S Textbook of Pain 5^a ed. 4 (eds McMahon, SB & Koltzenburg, M.) 73-90 (Elsevier, 2006).

TREEDE, Rolf-detlef et al. A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**, [s.l.], p.1003-1007, mar. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000160>.

TROUVIN, Anne-priscille; PERROT, Serge. New concepts of pain. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, [s.l.], v. 33, n. 3, p.1-10, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007>.

- ULLMAN-CULLERÉ, Mollie H.; FOLTZ, Charmaine J.. Body Condition Scoring: A Rapid and Accurate Method for Assessing Health Status in Mice. **Laboratory Animal Science**, [s.l.], v. 49, n. 3, p.319-323, jun. 1999.
- TZADOK, Roie; ABLIN, Jacob N.. Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. **Pain Research And Management**, [s.l.], v. 2020, p.1-9, 11 fev. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6541798>.
- VERMA, Vivek; SINGH, Nirmal; JAGGI, Amteshwar. Pregabalin in Neuropathic Pain: Evidences and Possible Mechanisms. *Current Neuropharmacology*, [s.l.], v. 12, n. 1, p.44-56, 31 jan. 2014. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x1201140117162802>.
- VINCENT, Ann et al. Prevalence of Fibromyalgia: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, Utilizing the Rochester Epidemiology Project. **Arthritis Care & Research**, [s.l.], v. 65, n. 5, p.786-792, 23 abr. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21896>.
- XU, Ying et al. Ferulic acid increases pain threshold and ameliorates depression-like behaviors in reserpine-treated mice: behavioral and neurobiological analyses. **Metabolic Brain Disease**, [s.l.], v. 28, n. 4, p.571-583, 14 abr. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-013-9404-4>.
- WATT, Fiona e. Musculoskeletal pain and menopause. **Post Reproductive Health**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.34-43, 7 fev. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2053369118757537>.
- WANG, Jing. Effects of Exercise on Stress-Induced Changes of Norepinephrine and Serotonin in Rat Hippocampus. **The Chinese Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 56, n. 5, p.245-252, 31 out. 2013. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4077/cjp.2013.bab097>.
- WOLFE, Frederick et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, [s.l.], v. 62, n. 5, p.600-610, 23 fev. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20140>.
- WOLFE, Frederick et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*, [s.l.], v. 46, n. 3, p.319-329, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>.
- WOLFE, Frederick et al. Fibromyalgia Prevalence, Somatic Symptom Reporting, and the Dimensionality of Polysymptomatic Distress: Results From a Survey of the General

Population. *Arthritis Care & Research*, [s.l.], v. 65, n. 5, p.777-785, 23 abr. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21931>.

WYLLER, Vegard Bruun et al. Sympathetic cardiovascular control during orthostatic stress and isometric exercise in adolescent chronic fatigue syndrome. **European Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 102, n. 6, p.623-632, 8 dez. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-007-0634-1>.

YAKSH, Tony L.. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [s.l.], v. 22, n. 5, p.845-858, maio 1985. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057\(85\)90537-4](http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057(85)90537-4).

YU, Xue et al. Corilagin Reduces the Frequency of Seizures and Improves Cognitive Function in a Rat Model of Chronic Epilepsy. **Medical Science Monitor**, [s.l.], v. 24, p.2832-2840, 6 maio 2018. International Scientific Information, Inc.. <http://dx.doi.org/10.12659/msm.906509>.

YUNUS, Muhammad et al. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. **Seminars In Arthritis And Rheumatism**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.151-171, ago. 1981. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(81\)90096-2](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(81)90096-2).

ANEXO I – Certificado CEUA



Universidade Federal
de Santa Catarina

Comissão de Ética no
Uso de Animais



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Identificação de novos alvos terapêuticos não farmacológicos e farmacológicos em modelos de dor crônica não inflamatória em camundongos.", protocolada sob o CEUA nº 2572210218, sob a responsabilidade de **Rafael Cypriano Dutra e equipe; Eduarda Gomes Ferrarini; Elaine Cristina Dalazen Gonçalves; Graziela Vieira; Luciano Daniel da Silva; Tainara Ribeiro Gonçalves** - 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 Santa Catarina (CEUA/UFSC) na reunião de 10/05/2018.

We certify that the proposal "Identification of novel non-pharmacological and pharmacological therapeutic targets in chronic non-inflammatory pain models in mice.", utilizing 756 Heterogenics mice (756 females), protocol number CEUA 2572210218, under the responsibility of **Rafael Cypriano Dutra and team; Eduarda Gomes Ferrarini; Elaine Cristina Dalazen Gonçalves; Graziela Vieira; Luciano Daniel da Silva; Tainara Ribeiro Gonçalves** - 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 Santa Catarina (CEUA/UFSC) in the meeting of 05/10/2018.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **04/2018** a **04/2023** Área: **Ciências da Saúde**

Origem: **Biotério Central**
Espécie: **Camundongos heterogênicos** sexo: **Fêmeas** idade: **2 a 3 meses** N: **756**
Linhagem: **Swiss** Peso: **25 a 45 g**

Resumo: Fibromialgia (FM) é uma doença multifatorial caracterizada por dor crônica oriunda de resposta não inflamatória. O aumento da atividade física apresenta efeitos positivos na modulação e/ou percepção da dor nesses pacientes, embora até o presente momento não exista consenso acerca da modalidade e da intensidade do exercício físico que melhor se aplica na reabilitação desses pacientes. Assim, o objetivo inicial desse projeto será investigar os efeitos de diferentes modalidades de exercício físico de média e alta intensidade na hiperalgesia, comportamento cognitivo e emocionalidade, aspectos imunológicos e neuronais no modelo experimental de fibromialgia em camundongos. Serão utilizados camundongos Swiss, de 6 a 12 semanas de idade, obtidos do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina. A FM será induzida pela injeção intramuscular de solução salina ácida (aplicada no dia 0 e dia 5) e reserpina (0,25 mg/kg, subcutânea, dia 1 e 3). Os animais serão randomizados em diferentes grupos experimentais e as modalidades de exercícios avaliadas serão: aquáticos, resistência na esteira, exercício espontâneo na roda angular e força com escalada. Todos os procedimentos serão submetidos ao Comitê de Ética no Uso de Animais/UFSC. O protocolo será realizado em quatro semanas e as avaliações ocorrerão ao final de cada semana do protocolo (avaliação da hiperalgesia, comportamental e lactato sérico). Por fim, serão avaliados os níveis de neurotransmissores e monoaminas em tecidos periféricos e centrais.

Local do experimento: Os experimentos serão realizados no Laboratório de Autoimunidade e Imunofarmacologia (LAIF).

Florianópolis, 10 de maio de 2018

Prof. Dr. Aderbal Silva Aguiar Junior
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Santa Catarina

Maria Alcina Martins de Castro
Vice-Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Santa Catarina

ANEXO II – Grimace Scale para camundongos

