

**Efeito anti-hiperalgésico promovido pelo exercício aeróbio contínuo e intervalado em camundongos submetidos em um modelo de síndrome da dor regional complexa do tipo-I.**

Antihyperalgesic effect promoted by continuous and interval aerobic exercise in mice submitted to a complex regional I-type pain syndrome model.

**Autor:** Ana Laura Garcia de Sousa, Universidade do Sul de Santa Catarina  
Luiz Augusto Oliveira Belmonte, Universidade do Sul de Santa Catarina.  
Daniel Fernandes Martins, Universidade do Sul de Santa Catarina.

**Autor de correspondência:** Ana Laura Garcia de Sousa.  
Avenida Pedra Branca – Pedra Branca, 88137270, Palhoça, Santa Catarina -  
Brasil ana\_laura\_gs@hotmail.com

**Fontes de financiamento:** Fomentos externos da FAPESC e CNPQ aprovados pelo grupo de pesquisa em neurociências e farmacologia (NEUROFAR) e pela UNISUL através do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde PPGCS-UNISUL

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** O exercício físico aeróbio é uma alternativa ao tratamento adjuvante a dor crônica. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do exercício físico aeróbio contínuo (EAC) e intervalado (EAI) na hiperalgesia mecânica, em camundongos submetidos ao modelo de dor pós-isquemia crônica (DPIC) da pata.

**MÉTODO:** Foram utilizados camundongos *Swiss* machos submetidos a Isquemia e reperfusão (IR). Após o sétimo dia da IR, as sessões de exercício foram iniciadas. Cada grupo realizou uma sessão por semana e foi avaliada a hiperalgesia mecânica nos dias 7, 14 e 21 após a indução. Foi administrada naloxona nas doses (1 mg/Kg i.p., 10 mg/Kg i.p.) e morfina (5 mg/Kg s.c). Na avaliação da hiperalgesia mecânica foi utilizado o filamento de *Von Frey* (0,6g).

**RESULTADOS:** A velocidade de 16 m/min e o tempo de 30 minutos apresentou o melhor efeito anti-hiperalgésico após a realização da sessão. Ao comparar o efeito anti-hiperalgésico entre o EAC e EAI, o EAI nas velocidades de 16 m/min e 19 m/min durante 30 minutos obteve o efeito analgésico mais duradouro por 5 horas enquanto EAC a 16 m/min durante 30 minutos por uma hora.

**CONCLUSÃO:** Este estudo indica que o EF em esteira reduz a hiperalgesia mecânica gerada pela DPIC em camundongos. O EAI gera efeito analgésico maior após a corrida em relação ao EAC. Os receptores opioides estão envolvidos apenas no EAC. Sugerem-se novos estudos sobre os mecanismos envolvidos na analgesia induzida pelo EAI.

**Descritores:** Exercício Aeróbio, Hiperalgesia Mecânica, Dor Crônica.

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Aerobic physical exercise is an alternative to adjuvant treatment of chronic pain. The objective of this study was to evaluate the effects of continuous aerobic exercise (EAC) and interval aerobic exercise (EAI) on mechanical hyperalgesia in mice submitted to the chronic post-ischemic pain model (DPIC).

**METHODS:** Male Swiss mice submitted to ischemia and reperfusion (IR) were used. After the seventh day of IR, exercise sessions were started. Each group performed one session per week and mechanical hyperalgesia was evaluated on days 7, 14 and 21 after induction. Naloxone at doses (1 mg / kg i.p., 10 mg / kg i.p.) and morphine (5 mg / kg s.c.) were administered. In the evaluation of mechanical hyperalgesia the Von Frey filament (0.6 g) was used.

**RESULTS:** The velocity of 16 m / min and the time of 30 minutes presented the best antihyperalgesic effect after the session. When comparing the antihyperalgesic effect between EAC and EAI, EAI at speeds of 16 m / min and 19 m / min for 30 minutes obtained the most lasting analgesic effect for 5 hours while EAC at 16 m / min for 30 minutes per one hour.

**CONCLUSION:** This study indicates that treadmill EFA reduces the mechanical hyperalgesia generated by DPIC in mice. The EAI generates greater analgesic effect after the run in relation to the EAC. Opioid receptors are involved only in EAC. We suggest new studies on the mechanisms involved in analgesia induced by EAI.

**Keyword:** Aerobic Exercise, Mechanical Hyperalgesia, Chronic Pain.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome da Dor Complexa Regional (SDRC) pode ocorrer após cirurgia ou trauma com ou sem lesão do nervo<sup>1</sup>. Tem como sintomas importantes: hiperalgesia, alodinia e atrofia de pele<sup>2</sup>. É uma síndrome de dor limitante que acomete as extremidades, na qual os sintomas são desproporcionais à causa desencadeante e dentre esses, destaca-se a dor neuropática (DN)<sup>2</sup>. A incidência da SDRC varia de acordo com o critério utilizado para o diagnóstico. Um estudo de coorte retrospectivo realizado entre 1996 e 2005 na Europa mostrou uma taxa de 18,2 a 26,2 por 100.000 pessoas-ano<sup>3</sup>. A síndrome é mais comum em mulheres em relação aos homens na proporção 3:1<sup>3</sup>. Há dois tipos de classificação da SDRC, a abordada no trabalho é do tipo I na qual é definida pelo quadro sintomatológico instalado mas sem lesão do nervo periférico<sup>4</sup>.

O tratamento da SDRC-I tem como objetivo o retorno da função normal do membro, e a dor de caráter neuropático um importante foco e desafio no tratamento clínico. A dor neuropática (DN) sem tratamento adequado gera um quadro de dor crônica<sup>1</sup>. Em torno de 40%-60% das pessoas obtêm alívio parcial da dor com tratamento farmacológico<sup>1</sup>. Estudos que visam o tratamento não farmacológico e adjuvante, baseados em abordagens como a fisioterapia, exercício físico (EF) e terapias naturais, possibilitam alternativas importantes ao tratamento clínico<sup>5,7,8</sup>.

Com o objetivo de mimetizar a SDRC-I, Coderre et al<sup>6</sup> descreveram que o modelo de dor pós-isquemia crônica (DPIC) em camundongos produz sintomas inflamatórios e dor semelhante à SDRC-I em seres humanos. As características observadas nos animais submetidos ao modelo são lesão vascular e isquemia crônica. Já o sinal predominante é a hiperalgesia mecânica<sup>6</sup>.

O EF é a modalidade acessível e disponível para prevenção, manutenção e tratamentos de doenças crônicas<sup>8,9</sup>. Apresenta diferentes modalidades, tipos e protocolos, cabendo ao profissional habilitado em determinar a modalidade de exercício a ser realizado. As modalidades de exercício utilizadas neste estudo são exercício aeróbio contínuo (EAC), que é a realização do exercício por um período sem alterar a intensidade, e exercício aeróbio intervalada (EAI), que é a realização de breves esforços físicos vigorosos separados por períodos de descanso ou de baixa intensidade de exercício<sup>10</sup>.

O EAC no tratamento da dor crônica mostra que, durante e após o exercício, ocorre uma elevação do limiar e da tolerância a dor<sup>11</sup>, além de reduzir o índice de intensidade da mesma<sup>11</sup> mas com efeitos de curta duração. No estudo randomizado realizado com pacientes portadores de SDRC-I no Hospital de Ancara, o EAC aliviou a dor por sua ação anti-inflamatória, mecânica, proprioceptiva e neuromuscular<sup>12</sup>. Já o EAI, inicialmente foi utilizado para melhorar a performance, agora também surge como forma de tratamento para doenças cardiológicas e metabólicas<sup>13-14</sup>. Estudos<sup>15,16</sup> em animais, comprovaram que o exercício físico é eficaz no tratamento da dor crônica. Shen et al<sup>15</sup> observaram que a natação exibiu efeitos analgésicos significativos uma vez que aumentou a tolerância a estímulos mecânicos e térmicos em ratos com lesões nervosas<sup>16</sup>.

Associar o EF ao tratamento da SDRC-I possibilita o entendimento e o aprofundamento dos mecanismos endógenos envolvidos no processo de analgesia, inúmeros estudos com animais<sup>7,8</sup> e humanos<sup>11,12</sup> tem sido realizado

utilizando o EAC para reduzir a dor crônica, porém, não há descrito nos estudos publicados até a presente data, a modalidade de EAI no tratamento da dor crônica de origem neuropática em modelos animais. Portanto, conclui-se que esse estudo seja inédito e que seus efeitos possam potencializar de forma adequada os efeitos já descritos de analgesia induzida pelo exercício. Esse estudo teve como objetivo analisar quais os efeitos do exercício físico aeróbio contínuo e intervalado na hiperalgesia mecânica, em camundongos submetidos ao modelo de síndrome de dor complexa regional do tipo- I.

## MÉTODOS

Os experimentos foram conduzidos segundo as normas internacionais de ética em experimentação animal, no Laboratório de Neurociência Experimental (LaNEx) da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) após aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNISUL sob nº 15.045.2.07. O experimento utilizou 164 camundongos *Swiss* machos (30 a 35 g) com 2 meses de idade, os quais foram aclimatados em uma temperatura ambiente  $22 \pm 2^\circ \text{C}$ , no ciclo 12h-claro/12h-escuro (claro a partir das 7:00h), com acesso à ração e água *ad libitum*, e acomodados em 15 camundongos por caixa de polipropileno (41 x 34 x 16 cm) forrada com serragem (maravalha).

Foram realizados 4 experimentos como segue, **experimento 1**: determinação da velocidade de corrida contínua, **experimento 2**: determinação do tempo de corrida contínua **experimento 3**: comparação entre corrida intervalada em diferentes intensidades **experimento 4**: determinação do envolvimento dos receptores opiodérgicos sistêmicos no efeito anti-hiperlagésico na corrida contínua e intervalada.

As sessões de exercício foram realizadas em esteira rolante da marca *Embreex*<sup>®</sup> modelo 550 para humanos e adaptada para animais. Os animais correram em raias de acrílicos individuais colocadas sobre a esteira. Os treinamentos foram realizados no período vespertino das 13:00-14:00hs sem a presença de estímulos aversivos aos animais e os que não completaram pelo menos duas sessões de treinamentos consecutivos foram excluídos do estudo.

### Protocolo para realizar Isquemia Reperusão (IR)

O modelo de dor pós-isquemia crônica (DPIC) foi realizado de acordo com Coderre et al<sup>5</sup> e modificado por Millcamps et al<sup>17</sup>, os animais foram previamente anestesiados com uma injeção intraperitoneal de tiopental sódico (7%, 0,2 ml/kg). Após a verificação da inconsciência do animal, pelo pinçamento da cauda e das pregas interdigitais, foi colocado um anel elástico de 1,2 mm de diâmetro na região proximal do tornozelo direito com intuito de fazer um torniquete mantido por 3 horas para a isquemia com o animal inconsciente. Após este período o anel foi retirado possibilitando a reperusão do sangue na pata posterior direita.

### Delineamento experimental

Os grupos de animais iniciaram e os exercícios no 7º dia após a IR e as avaliações foram realizadas nos dias 7, 14 e 21. Nos experimentos 1 e 2 os animais realizaram três sessões de exercícios com um intervalo de 7 dias. Nos experimentos 2 e 3 realizaram apenas exercício no sétimo dia.

No Experimento 1 (velocidade) os animais foram divididos aleatoriamente em 5 grupos de 8 animais todos submetidos a IR e todos os grupos exercitados correram por 30 minutos: Não exer – sem realizar exercício; EAC 10 m/min – realizaram corrida contínua por 10 m/min; EAC 13 m/min – realizaram corrida contínua a 13 m/min; EAC 16 m/min – realizaram corrida contínua a 16 m/min; EAC 19 m/min – realizaram corrida contínua a 19 m/min.

No Experimento 2 (tempo de exercício) os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos de 8 animais submetidos a IR e todos os grupos exercitados correram na velocidade de 16 m/min: Não exer – sem realizar exercício; 15 min – realizaram a corrida por 15 minutos; 30 min – realizaram a corrida contínua por 30 minutos; 60 min – realizaram a corrida contínua por 60 minutos.

No Experimento 3 (corrida intervalada) os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos de 8 animais submetidos a IR e todos os grupos exercitados correram por 30 minutos: Não exer – sem realizar exercício; EAC – realizaram corrida contínua a 16 m/min; EAI 1 – corrida intervalada 13/16 m/min sendo 3 minutos a 13 m/min e 1 minuto a 16 m/min; EAI 2 – corrida intervalada 16/19m/min, sendo 3 minutos a 16 m/min e 1 minuto a 19 m/min. Neste experimento os modos intervalados de exercício foram adaptados e modificados de acordo com os estudos de Kodesh e Weissman-Fogel (2014). Selecionaram-se as velocidades de corrida contínua e tempo total de exercício com melhores respostas anti-hiperalgésicas e elaborou-se um uma sessão de exercício com intervalos de velocidade por 30 minutos.

No Experimento 4 (receptores opioidérgicos sistêmicos) os animais foram divididos aleatoriamente em 12 grupos com 5 animais todos submetidos IR: salina (10 ml/Kg i.p.) não exer; naloxona (1 mg/Kg i.p.) não exer; EAC salina (10 ml/Kg i.p.); EAC naloxona (1 mg/Kg i.p.); EAI salina (10 ml/Kg i.p.); EAI naloxona (1 mg/Kg i.p.), grupo morfina não exer; morfina (5 mg/Kg s.c.) + naloxona (1 mg/Kg i.p.); salina (10ml/Kg i.p.) não exer; naloxona (10 mg/Kg i.p.) não exer; grupo salina EAI e naloxona (10 mg/Kg i.p.). O protocolo de corrida do EAC foi 16 m/min por 30 minutos e o EAI foi 16/19 m/min por 30 minutos. A naloxona e a morfina foram aplicadas 20 minutos antes do exercício aeróbio.

### **Avaliação da hiperalgesia mecânica**

Para avaliação da hiperalgesia mecânica foi utilizado o monofilamento de *von Frey*<sup>3</sup>. No dia do experimento, os animais foram ambientados na sala de experimento por pelo menos uma hora antes do início das avaliações. O teste foi aplicado utilizando em uma plataforma de 70 x 40 cm, que consiste em uma tela de arame com malha de 6 mm. Os dados são apresentados com a porcentagem da resposta do animal em 10 aplicações, sendo 100% 10/10 e 0% sendo 0/10 respostas.

### **Análise dos resultados**

Os resultados foram analisados no programa *Graph Pad Prism* versão 6.0 (La Jolla, Califórnia, EUA). Foi avaliada a distribuição dos dados por meio do teste de *Shapiro – Wilk*. Desta forma, os resultados foram apresentados como média ± erro padrão da média (E.P.M.). Os dados paramétricos foram comparados usando análise de variância (ANOVA) de uma ou duas vias, seguido

peelo teste de Bonferroni. Em todas as análises, valores de  $p$  menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

### Experimento 1: Efeito de diferentes velocidades da corrida contínua sobre a hiperalgesia mecânica

Os resultados apresentados na Figura I demonstraram que o procedimento de IR, um modelo animal de dor pós isquemia crônica (DPIC) induziu hiperalgesia mecânica na pata ipsilateral dos camundongos. A hiperalgesia mecânica persistiu ao longo de todo o período avaliado por até 21 após a IR (Fig. IA-C).

○ Não Exer ○ EAC 10 m/min ● EAC 13 m/min ● EAC 16 m/min ● EAC 19 m/min

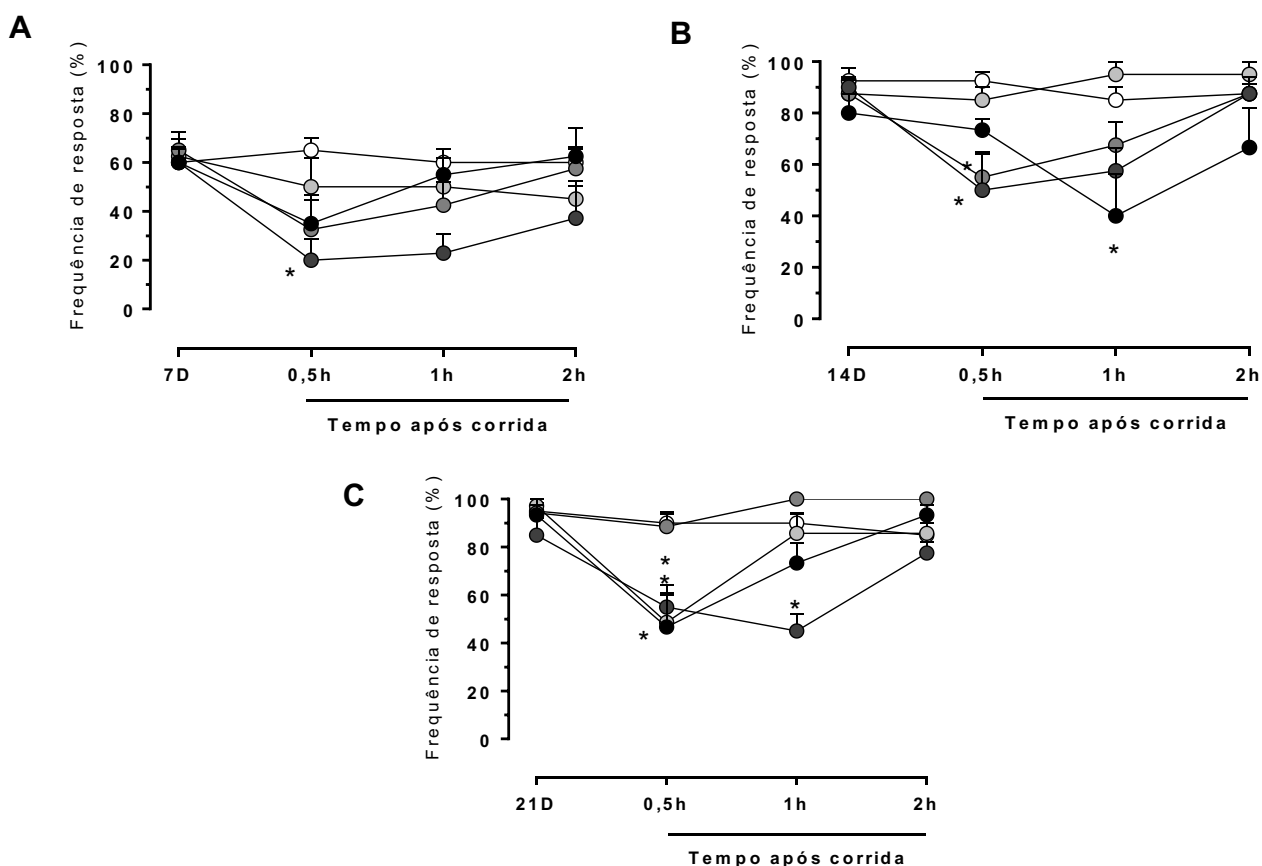


Figura I: Efeito de diferentes velocidades de corrida contínua (EAC) na hiperalgesia mecânica de animais submetidos a IR. Sétimo (7<sup>o</sup>) (painel A), quadragésimo quarto (14<sup>o</sup>) (painel B) e vigésimo primeiro (21<sup>o</sup>) dia após IR (painel C). Os valores representam a média  $\pm$  EPM ( $n = 8$  animais). \* $p < 0,05$  quando comparado com o grupo Não Exer (controle). Análise de variância de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni. IR: isquemia e reperfusão; EAC: exercício aeróbio contínuo; D: dia; h: hora(s).

No 7<sup>o</sup> dia após a IR (Fig. IA), observou-se que o grupo EAC 16m/min apresentou redução significativa ( $p < 0,05$ ) na frequência média de retirada da pata frente ao estímulo mecânico (hiperalgesia mecânica) por até 1 h após o término da corrida. No 14<sup>o</sup> dia após a IR (Fig. IB) observou-se que os grupos 16m/min e 19 m/min apresentaram reduções significativas ( $p < 0,05$ ) na hiperalgesia mecânica em 0,5 h após as corridas, respectivamente. O grupo EAC

13m/min apresentou redução da hiperalgesia mecânica também 0,5 h após o término da corrida. No grupo EAC 10m/min não houve diferença significativa da hiperalgesia mecânica quando comparado com o grupo Não Exer (controle) (Fig. IA). Conforme ilustrado na fig. 1C, no 21º dia após a IR observou-se que os grupos EAC 10 m/min e 19 m/min reduziram significativamente ( $p<0,05$ ) a hiperalgesia mecânica após 0,5 h após o término da corrida. No entanto, o grupo EAC 16m/min reduziu significativamente ( $p<0,05$ ) a hiperalgesia mecânica após 1 h (IM:  $50\pm 8\%$ ) após a corrida. No grupo 13m/min não se notou diferença na hiperalgesia mecânica.

## Experimento 2: Efeito de diferentes volumes de corrida contínua na hiperalgesia mecânica

Os resultados da figura 2 demonstraram que diferentes volumes de corrida (15, 30 60 minutos) reduziram a hiperalgesia mecânica em diferentes tempos após o procedimento de IR (Fig. IIA-C).

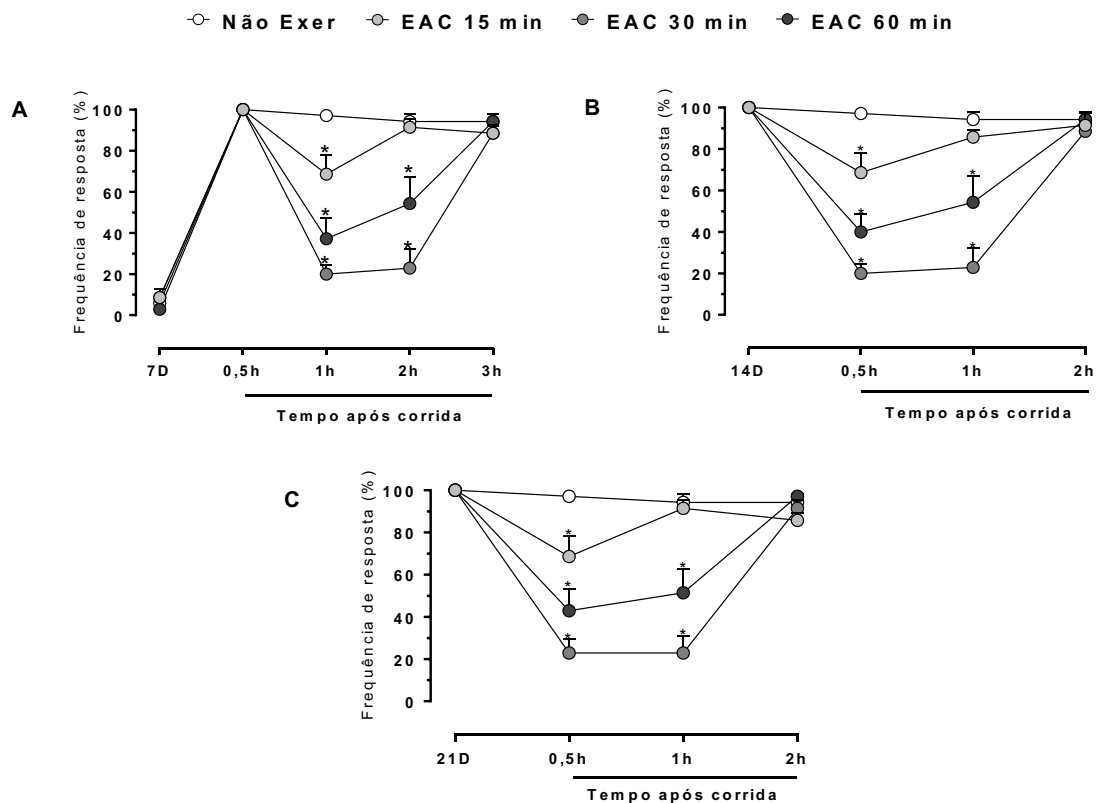


Figura II: Efeito de diferentes volumes de corrida contínua (EAC) na hiperalgesia mecânica de animais submetidos a IR. Sétimo (7º) (painel A), quadragésimo quarto (14º) (painel B) e vigésimo primeiro (21º) dia após IR (painel C). Os valores representam a média  $\pm$  EPM ( $n = 8$  animais).  $*p<0,05$  quando comparado com o grupo Não Exer (controle). Análise de variância de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni. IR: isquemia e reperfusão; EAC: exercício aeróbico contínuo; D: dia; h: hora(s)

No 7º dia após a IR (Fig. IIA) observou-se que os grupos EAC de 30 minutos e 60 minutos apresentaram uma diminuição significativa ( $p<0,05$ ) da hiperalgesia mecânica 0,5 h após o término da corrida quando comparado ao grupo Não Exer (controle). O grupo EAC 15 minutos apresentou redução da hiperalgesia mecânica também 0,5 h após o término da corrida. No 14º dia após a IR (Fig. IIC) verificou-se uma redução na hiperalgesia mecânica nos grupos

EAC 30 minutos e 60 minutos 0,5 h após o término da corrida. O grupo EAC 15 minutos apresentou redução da hiperalgesia mecânica ( $p < 0,05$ ) 0,5 h após término da corrida. No 21º dia após a IR (Fig. IIC), notou-se que os grupos EAC 30 minutos e 60 minutos tiveram diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) na hiperalgesia mecânica por até 1 h após o término da corrida 0,5 h nos respectivos grupos.

### Experimento 3: Efeito da corrida contínua e intervalada com mesmo volume sobre a hiperalgesia mecânica

Os resultados da figura III demonstraram que o treinamento contínuo e o treinamento em intervalos de velocidade reduziram a hiperalgesia mecânica. O grupo contínuo 16 m/min apresentou redução da hiperalgesia mecânica por até 1 h após a corrida. No grupo intervalado na velocidade de 13/16 m/min observou-se uma redução da hiperalgesia mecânica por até 1 hora após o término da corrida. Já o grupo intervalado 16/19 m/min se observou redução da hiperalgesia mecânica por até 5 h após o término da corrida.

● Não Exer                      ○ EAI 13/16 m/min  
 ■ EAC 16 m/min                ○ EAI 16/19 m/min

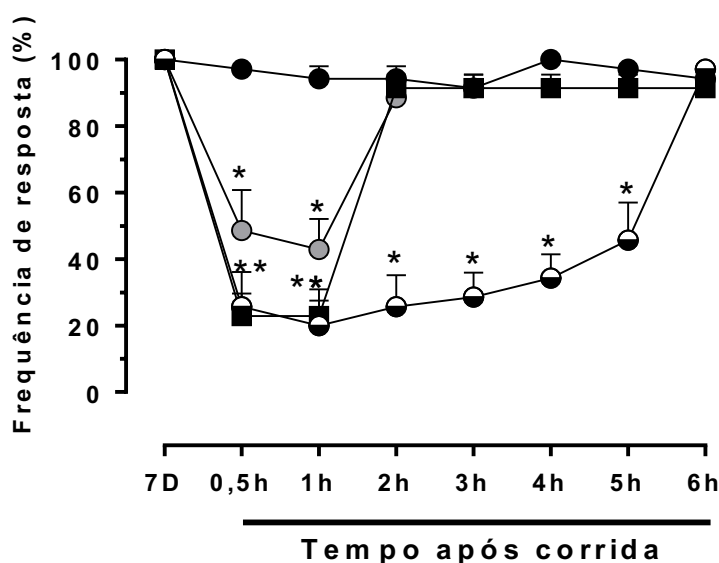


Figura III: Efeito da corrida contínua e intervalada sobre a hiperalgesia mecânica de animais submetidos a IR. Os valores representam a média  $\pm$  EPM ( $n = 8$  animais). Análise de variância de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni. \* $p < 0,05$  quando comparado com o grupo Não Exer (controle). Não Exer: grupo controle não exercitado, EAI 16 m/min: grupo que realizou a corrida a 16m/min, EAI 16/19 m/min: grupo que realizou o treinamento em intervalos de tempos de 3 minutos a 16 m/min e 1 minuto a 19 m/min, EAI 13/16 m/min: grupo que realizou o treinamento em intervalos de tempos de 3 minutos a 13 m/min e 1 minuto a 16 m/min. IR: isquemia e reperfusão; EAC: exercício aeróbio contínuo; EAI: exercício aeróbio intervalado; D: dia; h: hora(s)

### Experimento 4: Avaliação do envolvimento dos receptores opioidérgicos sistêmicos no efeito anti-hiperalgésico induzido pela corrida contínua e intervalada

Os resultados da Figura IV demonstram que a administração i.p. de naloxona (1 mg/kg, um antagonista não-seletivo para receptores opioides) ou



salina (10 ml/kg) que não alteraram a hiperalgesia mecânica dos animais não exercitados. No entanto, a administração de 1 mg/kg de naloxona foi capaz de prevenir o efeito anti-hiperalgésico produzido pela corrida contínua ( $p < 0,05$ ). Além disso, essa mesma dose de naloxona também foi capaz de prevenir o efeito antihiperalgésico da morfina (Fig. IVA).

Interessantemente, os resultados das figuras IVA e IVB mostram que tanto a dose de 1mg/kg quanto a dose de 10 mg/kg de naloxona não foram capazes de prevenir o efeito antihiperalgésico causado pela corrida intervalada.

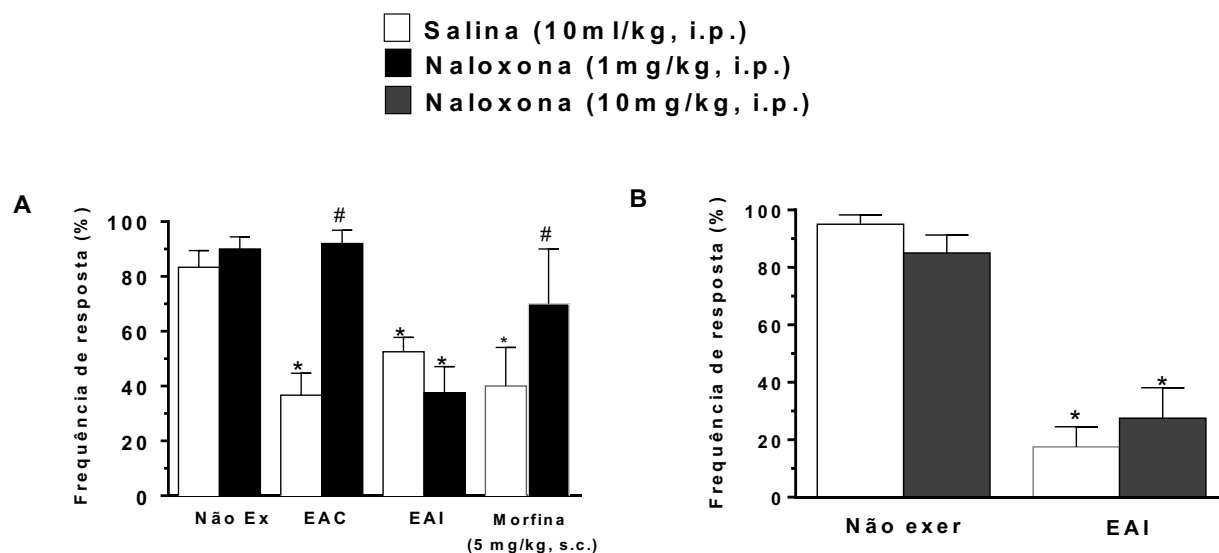


Figura IV: Avaliação da participação dos receptores opioidérgicos sistêmicos no efeito antihiperalgésico da corrida contínua e da corrida intervalada. Avaliação da administração de naloxona (1 mg/kg, i.p.) no efeito antihiperalgésico da corrida contínua e da corrida intervalada, painel A). Avaliação da administração de naloxona (10 mg/kg, i.p.) no efeito antihiperalgésico da corrida intervalada, painel B). Avaliação da administração de naloxona (1 mg/kg, i.p.) no efeito antihiperalgésico da morfina, painel C). Os dados são expressos como a média  $\pm$  EPM ( $n = 8$  animais). \* $p < 0,05$  quando comparado com o grupo Não Exer; # $p < 0,05$  quando comparado com o grupo salina + contínuo ou com o grupo salina + morfina. Análise de variância de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni. Não Exer: não realizou exercício, EAC : grupo que realizou a corrida contínua 16 m/min por 30 minutos, EAI: grupo que realizou a corrida intervalada 16/19 m/min por 30 minutos. IR: isquemia e reperfusão; D: dia; h: hora(s); m/min: metros por minuto.

## DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo estão relacionados aos parâmetros do exercício físico aeróbio do tipo corrida em esteira rolante e sua influência sobre a hiperalgesia mecânica em um modelo de dor pós isquemia crônica. O modelo animal utilizado no estudo reproduziu o comportamento de dor pós isquemia crônica por até 21 dias. A realização de corrida em esteira rolante possibilitou a redução da hiperalgesia mecânica a qual é dependente da velocidade, intensidade e do modo de exercício aeróbio. A participação dos receptores opioides sistêmicos no efeito anti-hiperalgésico apenas foi verificada no exercício de corrida contínua a 16 m/min.

O modelo utilizado no estudo foi o de dor pós-isquemia crônica (DPIC) baseado no estudo feito Coderre et al<sup>5</sup> que concluiu que o mecanismo de isquemia e reperfusão (IR) produz sintomas inflamatórios e dor semelhante à SDRC-I em humanos. Estudos recentes mantêm a ideia da hiperalgesia mecânica gerada pelo modelo da IR<sup>5,17</sup>. Millecamps<sup>17</sup>, juntamente com Coderre<sup>17</sup>, reproduziu o modelo em camundongos, obtendo os mesmos efeitos fisiopatológicos.

Nesse estudo, após a indução da DPIC, os camundongos realizaram sessões de exercício com a finalidade de reduzir a hiperalgesia mecânica. A hipoalgesia induzida pelo exercício já está estabelecida na literatura em estudos com animais<sup>15,16</sup> e em humanos<sup>18</sup>. Dentre eles, o estudo realizado por Shen et al<sup>15</sup> mostrou que a natação realizada de forma regular teve efeito analgésico na dor neuropática induzida pela constrição do nervo ciático em camundongos. Os animais apresentaram hipoalgesia na pata ipsilateral após o treino. Já Bobinski<sup>16</sup> e colaboradores comprovaram o mesmo efeito ao utilizarem o exercício de baixa intensidade<sup>16</sup> em esteira. No estudo, os camundongos com esmagamento do nervo isquiático treinaram durante 2 semanas, 5 sessões semanais de 30 minutos com velocidade de 10 m/mim. A partir do quinto dia de treinamento houve uma redução significativa da hiperalgesia mecânica, o qual perdurou até o décimo quarto dia de experimento no grupo treinado. A hipótese sustentada no estudo foi a analgesia induzida pelo aumento da serotonina na medula. A atividade motora aumentou os níveis de serotonina.

Já em humanos, há um estudo<sup>18</sup> relacionando o exercício físico com a dor crônica. No estudo foram estabelecidos dois protocolos para o tratamento de pacientes portadores da dor neuropática - entre elas lesão do plexo braquial e SDRC. Um grupo foi exercitado e o outro recebeu apenas orientações educacionais. O exercício realizado foi o aeróbico de moderada intensidade de 3 à 5 sessões semanais por 6 meses. O grupo que realizou o exercício melhorou em 17% a resposta na escala visual de dor, além de ter melhorado o condicionamento físico, aumentando o nível basal de VO<sub>2</sub>.

No presente estudo, ao comparar quatro velocidades com o mesmo tempo total de corrida contínua em esteira por 30 minutos, o grupo que correu a 16 m/min apresentou melhor resposta anti-hiperalgésica mecânica no sétimo, no décimo quarto e no vigésimo primeiro dia de avaliação por até 1 hora após a corrida. O achado demonstra que há diferença no efeito anti-hiperalgésico gerado pelo exercício aeróbico contínuo em velocidades diferentes, o que corrobora com de Naugle et al<sup>19</sup>. Ele realizou um estudo com jovens saudáveis que classificaram a dor provocada pelo calor após o exercício. Utilizou três diferentes intensidades: alta, moderada e repouso. Concluiu-se que a realização do exercício em alta intensidade teve melhores resultados frente a dor experimental

Ao utilizar três tempos diferentes de corrida com a mesma velocidade, foi possível verificar que ao realizar 30 minutos de exercício gerou uma hipoalgesia por maior tempo e com maior intensidade do que 15 minutos e 60 minutos. Concluindo-se assim que o tempo é um fator determinante no efeito. Assim como Hoffman<sup>20</sup> descreveu em seu estudo, que a hipoalgesia induzida por 30 minutos de exercício foi mais significativa que a induzida por 10 minutos de esteira. Hoffman descreve que o efeito não é apenas dependente do sistema opioides de ação central, questiona o possível envolvimento das vias inibitórias descendentes. Além de sugerir que a distração gerada pelo exercício module a percepção da dor.

Dentre as modalidades de exercícios aeróbios, destacam-se atualmente os exercícios intervalados que de maneira geral pode ser definido por exercícios realizados por breves esforços vigorosos separados por períodos de descanso ou de baixa intensidade de exercício<sup>13</sup>. O tempo depende da intensidade do treinamento, ou seja, um único esforço pode durar de alguns segundos à vários minutos<sup>14</sup>.

Neste estudo optou-se por prescrevê-los para animais como alternativa de tratamento para dor neuropática. O protocolo foi prescrito de acordo com diversos artigos publicados<sup>13,14</sup> como alternativa de tratamento de doenças cardiovasculares, metabólicas. No presente estudo, optou-se por realizar o EAI com duas diferentes formas de prescrição, a primeira forma com a velocidade de 16 m/min por três minutos alternando para 19m/min por um minuto, e a segunda a 13 m/min por 3 minutos e 16 m/min por um minuto durante os 30 minutos, por apresentar na avaliação pós corrida um efeito mais duradouro. A prescrição do protocolo intervalado foi baseada e modificada de acordo com os estudos de Kodesh et al<sup>21</sup> onde foi comparado dos tipos de exercício para analgesia. Ao comparar os efeitos do EAC com EAI a redução da hiperalgesia após a corrida, a EAI foi mais duradoura. Ao final do sétimo dia após a indução a redução da hiperalgesia mecânica durou cinco horas enquanto no EAC foi apenas uma hora quando comparada ao grupo não exercitado.

O estudo de Kodesh e Weissman-Fogel<sup>21</sup> utilizou o efeito do treinamento intervalado e contínuo em um modelo de dor experimental – dor provocada por um estímulo de calor e pressão. Jovens saudáveis realizaram o treinamento em bicicleta ergonômica de 4 ciclos - 4 minutos de tiro e 2 de descanso ativo e o outro grupo realizou 24 minutos contínuo de bicicleta em intensidade moderada, concluindo que o efeito analgésico foi mais significativo nos que treinaram de forma mais intensa e intervalada. Já em humanos com patologias dolorosas, até o momento, só há um estudo descrito na literatura. Foi realizado<sup>17</sup> no Colégio Americano de Reumatologia, o estudo treinou pacientes com artrite crônica de joelho em dois protocolos. Um grupo fez caminhada por 45 minutos e outro grupo realizou 3 sessões de 15 minutos de caminhada alternado com uma hora de descanso passivo. Ao final, concluíram que a realização de caminhada em curtos intervalos de tempo foi mais benéfica para aumentar o limiar de dor.

O efeito do exercício físico na modulação da dor é complexo, porém os mecanismos pelos quais ocorre a inibição da dor são conhecidos apenas em parte e possíveis integrações de circuitos neuronais e de neurotransmissores estimuladas pelo exercício físico estão sendo recentemente descritas<sup>19</sup>.

Há atualmente diversas teorias e mecanismos endógenos descritos para tentar explicar o efeito analgésico após o exercício como o sistema opioide<sup>19</sup>, adenosinérgicos<sup>22</sup>, canabinoide<sup>23</sup> e outros mecanismos endógenos<sup>25,26</sup>.

A liberação de opioides endógenos é a teoria mais abordada na hipotalgesia por exercício. Nos trabalhos de Koltyn<sup>11</sup>, Combrie<sup>23</sup> e Galdino<sup>26</sup>, o exercício de intensidade moderada realizado em esteira diminui a hipersensibilidade tátil<sup>11</sup> e térmica na dor neuropática. Os achados mostram um aumento na expressão de opioides endógenos no tronco encefálico. Para comprovar o envolvimento foi utilizado um antagonista opiodérgicos a naloxona, antes do treinamento. Verificou-se prevenção do efeito anti-hiperalgico após exercício contínuo confirmando o envolvimento do sistema opioide. Em outro estudo<sup>11</sup>, também foi possível verificar o envolvimento, uma vez que após o

treinamento houve uma hipoalgesia mecânica ligada a diminuição dos receptores opioides.

Por outro lado, mais recentemente, Combrie et al<sup>23</sup> demonstrou que a hipoalgesia induzida pelo exercício tem envolvimento de mecanismo não opioide. No estudo, descreve que após a realização do exercício as concentrações de endocanabinóides circulantes aumentaram significativamente. Além disso, a pesquisa indica que após o bloqueio farmacológico dos receptores canabinóides do tipo 1(CB1) houve uma prevenção da hipoalgesia após o exercício, favorecendo o envolvimento do sistema endocanabinóide<sup>25</sup>. Assim afirmou a ideia de que a hipoalgesia induzida pelo exercício aeróbio e de resistência pode ser mediado pelo sistema opioide e canabinóide por sensibilizar agonistas de receptores opioides e ativar receptores CB1. Porém, ao administrar antagonista opiodérgicos e o antagonista canabinóide não houve uma mesma resposta há inibição da hipoalgesia. Ao testar o antagonista opiodérgico a prevenção hipoálgica foi maior, sugerindo um maior envolvimento do sistema opioide.

No estudo de Galdino<sup>26</sup> também concluiu o envolvimento do sistema endocanabinóide na realização do exercício aeróbio que por sua vez pode induzir a antinocicepção central e periférica.

Em estudos prévios com o mesmo modelo DPIC, um estudo realizado por Martins et al<sup>22</sup> demonstrou que há o envolvimento do sistema adenosinérgicos na hipoalgesia após o exercício aquático. Os animais foram induzidos a DPIC, um dos grupos realizou o treinamento aquático de alta intensidade com administração de uma dose de 10 mg/kg de cafeína previamente ao exercício e outro grupo recebeu 1mg/kg de naloxona, ambos preveniram o efeito anti-hiperalgésico produzido pelo exercício. Reafirmando o envolvimento do sistema opioide e demonstrando o envolvimento do sistema adenosinérgico no efeito hipoalgésico do exercício.

No presente estudo, ao avaliar o envolvimento dos receptores opioides sistêmicos, foi possível demonstrar o envolvimento na hipoalgesia mecânica induzida pelo exercício apenas no EAC. Já no EAI não foi verificada a mesma prevenção álgica, sugerindo que a via analgésica envolvida não é via de liberação de opioides, portanto a via analgésica de ação do EAI não pôde ser definida. Até o momento, não há dados na literatura comparando a via de ação álgica do EAC e EAI na diminuição da hiperalgesia mecânica após exercício neste modelo animal.

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo demonstra que o exercício aeróbio gera hipoalgesia após uma sessão de corrida. Demonstrou-se que o exercício contínuo aeróbio (EAC) apresenta hipoalgesia por até 1 hora, este efeito é dependente da velocidade e do tempo de corrida sendo a velocidade de 16 m/min por 30 minutos, a prescrição que apresentou a melhor resposta a analgésica nos dias avaliados. A mudança na prescrição de exercício contínuo para intervalado em velocidades diferentes por 30 minutos, proporcionou um efeito hipoalgésico mais duradouro após a corrida, por até 5 horas. Os receptores opiodérgicos sistêmicos estão envolvidos no processo de hipoalgesia no exercício contínuo porém, não foi observado no exercício intervalado.

É importante salientar que trata-se de um estudo pré-clínico e os resultados estão relacionados a um modelo animal de dor neuropática. São necessárias maiores investigações a respeito dos efeitos sistêmicos e periféricos da analgesia induzida pelo exercício.

O mecanismo através do qual o exercício aeróbio intervalado produz analgesia não pode ser esclarecido. Diferentemente do contínuo, mostrou não depender diretamente do sistema opioide. O resultado implica em realizações de novos estudos para elucidar o mecanismo envolvido na analgesia prolongada do EAI.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wasner G, Backonja MM, Baron R. Traumatic neuralgias: complex regional pain syndromes (reflex sympathetic dystrophy and causalgia): clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and therapy. *Neurol Clin.* 1998;16:851–68.
2. Rockett M. Diagnosis, mechanisms and treatment of complex regional pain syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(5):494-500.
3. De Mos M, de Bruijn A, Huygen F, Dieleman J, Stricker C, Sturkenboom M. The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *J Pain.* 2007;129(1):12-20
4. Goebel A. Complex regional pain syndrome in adults. *Rheumatol.* 2011;50(10):1739-50
5. Coderre TJ; Xanthos DN; Bennett GJ. Chronic post-ischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-Type I (CRPS-I; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hindpaw ischemia and reperfusion in the rat. *J Pain.* 2004; 112:94–105.
6. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-73.
7. Kim YJ, Byun JH, Choi IS. Effect of Exercise on i-Opioid Receptor Expression in the Rostral Ventromedial Medulla in Neuropathic Pain Rat Model. *Ann Rehabil Med.* 2015;39(3):331-9.
8. Sandrow-Feinberg HR, HouléoJD. Exercise after spinal cord injury as an agent for neuroprotection, regeneration and rehabilitation. *Brain Res.* 2015;1619:12-21.
9. Zapata-Lamana R, Cigarroa I, Díaz E, Saavedra C. Resistance exercise improves serum lipids in adult women. *Rev Med Chil.* 2015;143(3):289-96.
10. Engh J, Andersen E, Holmen T, Martinsen E, Mordal J, Morken G et al. Effects of high-intensity aerobic exercise on psychotic symptoms and neurocognition in outpatients with schizophrenia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16(1).
11. Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, Sehgal N, Hillard C. Mechanisms of exercise induced hypoalgesia. *J Pain.* 2014;15(12):1294-304.
12. Topcuoglu A, Gokkaya N, Ucan H, Karakuş D. The effect of upper-extremity aerobic exercise on complex regional pain syndrome type I: a randomized controlled study on subacute stroke. *Topics in Stroke Rehabilitation.* 2015;22(4):253-61.

13. Fleg J. Salutory effects of high-intensity interval training in persons with elevated cardiovascular risk. *F1000Res*. 2016;5:2254.
14. Gibala M, Little J, macdonald M, Hawley J. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The J of Physiology*. 2012;590(5):1077-84.
15. Shen J, Fox L, Cheng J. Swim Therapy Reduces Mechanical Allodynia and Thermal Hyperalgesia Induced by Chronic Constriction Nerve Injury in Rats. *Pain Med*. 2013;14(4):516-25.
16. Bobinski F, Martins D, Bratti T, Mazzardo-Martins L, Winkelmann-Duarte E, Guglielmo L et al. Neuroprotective and neuroregenerative effects of low-intensity aerobic exercise on sciatic nerve crush injury in mice. *Neuroscience*. 2011;194:337-48.
17. Millecamps M, Laferriere A, Ragavendran JV, Stone LS, Coderre TJ. Role of peripheral endothelin receptors in an animal model of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS-I). *Pain*. 2010 151:174–183.
18. Toth C, Brady S, Gagnon F, Wigglesworth K. A Randomized, Single-Blind, Controlled, Parallel Assignment Study of Exercise Versus Education as Adjuvant in the Treatment of Peripheral Neuropathic Pain. *Clin J Pain*. 2013:1.
19. Naugle K, Fillingim R, Samuels B, Riley J. Intensity Thresholds for Aerobic Exercise-Induced Hypoalgesia. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(4):817-25.
20. Hoffman M, Shepanski M, Ruble S, Valic Z, Buckwalter J, Clifford P. Intensity and duration threshold for aerobic exercise-induced analgesia to pressure pain. *Arch Phys Med Rehabi*. 2004;85(7):1183-7.
21. Kodesh E, Weissman-Fogel I. Exercise-induced hypoalgesia – interval versus continuous mode. *Appl Physiol, Nutr, and Metab*. 2014;39(7):829-34
22. Martins D, Mazzardo-Martins L, Soldi F, Stramosk J, Piovezan A, Santos A. High-intensity swimming exercise reduces neuropathic pain in an animal model of complex regional pain syndrome type I: Evidence for a role of the adenosinergic system. *Neurosci*. 2013;234:69-76.
23. Crombie K, Brellenthin A, Hillard C, Koltyn K. Endocannabinoid and Opioid System Interactions in Exercise-Induced Hypoalgesia. *Pain Med*. 2017;.
24. Kami K, Tajima F, Senba E. Exercise-induced hypoalgesia: potential mechanisms in animal models of neuropathic pain. *Anat Sci Int*. 2016;92(1):79-90.
25. Hansen H. Palmitoylethanolamide and other anandamide congeners. Proposed role in the diseased brain. *Exp Neurol*. 2010;224(1):48-55.
26. Galdino G, Romero T, Silva J, Aguiar D, de Paula A, Cruz J et al. The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. *Neuropharmacol* 2014;77:313-24.