

PREVENÇÃO DA CRONICIDADE DA DOR MUSCULAR PELO EXERCÍCIO FÍSICO: ENVOLVIMENTO DA CITOCINA INFLAMATÓRIA IL-1 β

Palavras-Chave: Hiperalgisia, Exercício físico, IL- β

Autores(as):

João Victor Antunes Oliveira, FCA – UNICAMP

Ms. Beatriz Botasso Gomes (colaboradora), FCA - UNICAMP

Ms. Hayla Lourenço Rodrigues (co-orientadora), FCA - UNICAMP

Prof^a. Dr^a. Maria Cláudia Gonçalves de Oliveira (orientadora), FCA – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Apesar dos avanços significativos da ciência no entendimento dos mecanismos relacionados ao desenvolvimento da dor crônica, essa condição ainda representa um grande problema de saúde mundial. Especificamente, as dores musculares afetam grande parte da população em algum momento da vida, dificultando a realização de atividades diárias e, em 80% dos casos, podem persistir por toda a vida, gerando incapacidades para o indivíduo e sendo fonte de grande ônus para as agências de saúde (Manchikanti et al., 2009; Gaskin; Richard, 2012). No Brasil, aproximadamente 62,4% da população apresenta algum tipo de dor, sendo que 58,3% dessas são classificadas como crônicas (Machado et al., 2019).

A dor crônica pode ser definida como uma combinação de sintomas que surgem devido a esforços repetitivos, alterações posturais ou traumas musculares. Ela resulta de mudanças plásticas nas vias de transdução e transmissão do sinal doloroso, incluindo neurônios nociceptivos aferentes primários, neurônios espinhais e estruturas corticais. Alterações plásticas em qualquer desses níveis podem facilitar ou potencializar a transmissão de sinais dolorosos, predispondo a uma condição de dor crônica (Dina et al., 2008; Ferrari et al., 2013; Hoheisel et al., 2013; Cordero-Erausquin et al., 2016).

Acredita-se que a fase aguda da dor muscular seja modulada por mediadores inflamatórios clássicos, uma vez que ela pode ser desencadeada experimentalmente pela administração intramuscular de carragenina (Dina et al., 2008; Jorge et al., 2020). Esse cenário inflamatório inicial predispõe o neurônio nociceptivo aferente primário à ativação por novos mediadores inflamatórios, resultando em uma resposta neuronal nociceptiva exacerbada e prolongada. Em nosso modelo, a administração de carragenina no músculo gastrocnêmio causa hiperalgisia muscular aguda de curta duração. Alguns dias após o limiar nociceptivo ter retornado ao normal, a administração de PGE₂ no mesmo local evidencia as alterações plásticas, resultando em uma hiperalgisia muscular mais intensa e duradoura do que a inicial (Jorge et al., 2020). Assim sendo, esse modelo é uma ferramenta experimental valiosa, pois demonstra tanto a fase aguda quanto a crônica da dor muscular, bem como a transição entre elas.

Recentemente, esclarecemos alguns mecanismos relacionados ao processo de cronificação da dor e sua prevenção pelo exercício. Demonstramos que a hiperalgesia muscular aguda e crônica são caracterizadas pelo aumento tecidual de macrófagos com fenótipo pró-inflamatório, e que tanto o exercício físico regular através da natação quanto a ativação de receptores PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama) preveniram esse aumento e/ou induziram o aumento de macrófagos com fenótipo anti-inflamatório (de Azambuja et al., 2021). Além disso, a concentração tecidual de IL-1 β aumentou na fase aguda da hiperalgesia muscular, o que também foi prevenido pelo exercício via ativação de receptores PPAR γ (de Azambuja et al., 2021).

Considerando o exposto, nosso foco com o presente estudo foi aprofundar a investigação sobre os mecanismos envolvidos na prevenção da cronicidade da dor muscular pelo exercício físico. Nosso objetivo foi verificar se o exercício físico previne a cronificação da dor muscular modulando a ação da IL-1 β no tecido muscular, aumentando a produção do antagonista endógeno do receptor de IL-1 β (IL-1ra) e/ou diminuindo a disponibilidade de receptores para a IL-1 β .

METODOLOGIA:

Animais:

Foram utilizados camundongos machos C57BL/6, com 6-7 semanas de idade, obtidos através do CEMIB-UNICAMP (6332-1/2023). Durante os experimentos, os animais foram mantidos em ambiente com controle de luminosidade (ciclos claro/escuro de 12 h), com ração e água *ad libitum*.

Modelo de Hiperalgesia Muscular:

Os animais receberam injeção de carragenina (100 μ g) no ventre do músculo gastrocnêmio a fim de induzir a hiperalgesia muscular aguda e, dez dias depois, no mesmo local, foi realizada a administração de PGE₂ (1 μ g) para evidenciar a hiperalgesia muscular crônica.

Análise do Limiar Hiperalgésico:

Para avaliação do limiar hiperalgésico dos animais, foi utilizado o aparelho analgesímetro digital, tipo Randall-Selitto, em diferentes períodos da curva hiperalgésica (0-17 dias).

Protocolo de Exercício Físico - Corrida em Esteira:

Para analisar o efeito do exercício físico na prevenção da dor muscular crônica, submetemos os camundongos a um protocolo de exercício físico de corrida em esteira. O protocolo teve duração de 4 semanas, sendo 5 dias de treino. Na primeira semana, foi realizada a adaptação à esteira, cujas sessões possuíam a duração de 10 minutos, com aumento progressivo da velocidade percorrida em metros/minuto (Adaptado de Calvo, 2007). No 6º dia, todos os animais realizaram o Teste de Velocidade Exaustão, sendo que a média geral do tempo de corrida e da velocidade máxima percorrida durante o teste foi utilizada para determinação da velocidade dos treinos (adaptado de Calvo et al., 2007).

Nas 3 semanas seguintes, foram realizadas as sessões de treino, com duração de 50 minutos cada. A cada semana de treino, foi realizado o aumento progressivo da velocidade de treino (Adaptado de Land et al., 2020) de acordo com a tabela:

Semana de treino	Aquecimento/ Desaceleração	Treino
1	- 5 min a 40% da velocidade máxima	- 40 min a 50% da velocidade máxima percorrida durante o Teste de Exaustão
2	- 5 min a 40% da velocidade máxima	- 15 min a 50% da velocidade máxima percorrida durante o Teste de Exaustão - 10 min 60% da velocidade máxima percorrida durante o Teste de Exaustão - 15 min a 50% da velocidade máxima percorrida durante o Teste de Exaustão
3	- 5 min a 40% da velocidade máxima	- 15 min a 60% da velocidade máxima percorrida durante o Teste de Exaustão - 10 min 50% da velocidade máxima percorrida durante o Teste de Exaustão - 15 min a 60% da velocidade máxima percorrida durante o Teste de Exaustão

Tabela 1: Descrição do protocolo de treinamento físico de corrida em esteira

Análise Estatística:

A análise estatística foi realizada por meio do teste de Two-way, com pós-teste de Tukey para o gráfico da curva temporal da hiperalgesia muscular aguda e persistente. Para a análise estatística da Área Sob a Curva (AUC) foi realizado o teste One-way ANOVA, com pós-teste de Tukey. O nível de significância estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Através do modelo experimental de transição da hiperalgesia muscular aguda em crônica, verificamos que a carragenina induziu o desenvolvimento de hiperalgesia muscular aguda. Após 10 dias, com a administração da PGE_2 , observamos o desenvolvimento e a manutenção da hiperalgesia muscular crônica (Two-way ANOVA, pós-teste de Tukey, $p < 0,05$, Fig. 1A). Quando animais exercitados foram submetidos ao modelo de transição da hiperalgesia muscular aguda em crônica, houve redução da intensidade da hiperalgesia muscular aguda (Two-way ANOVA, pós-teste de Tukey, $p < 0,05$, figura 1A) e prevenção do desenvolvimento e manutenção da hiperalgesia muscular crônica (Two-way ANOVA, pós-teste de Tukey, $p < 0,05$, figura 1A). A análise de AUC do período agudo (One-way ANOVA, pós-teste de Tukey, $p < 0,05$, figura 1B) e do período crônico (One-way ANOVA, pós-teste de Tukey, $p < 0,05$, figura 1C), confirmam esses dados.

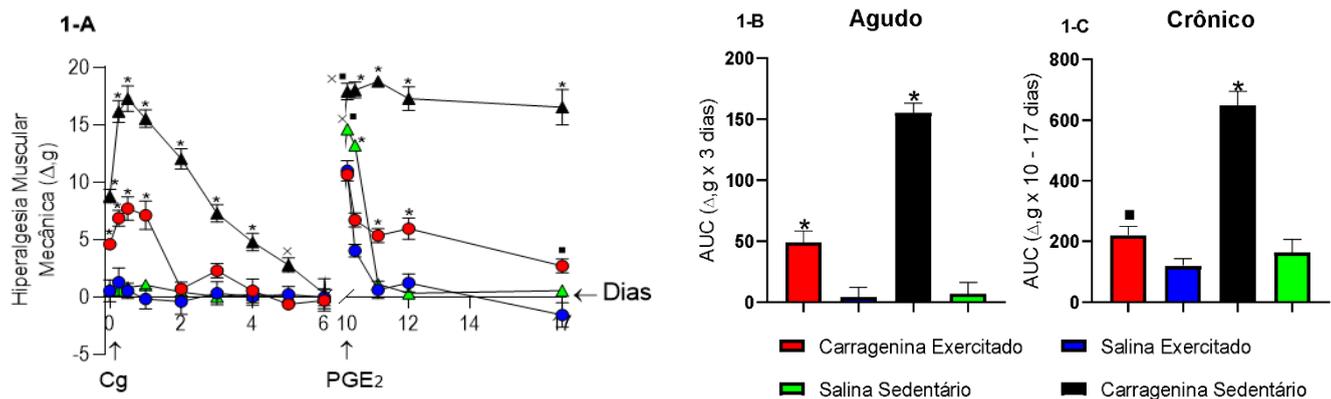


Figura 1 - O exercício de corrida em esteira preveniu a hiperalgesia muscular aguda e crônica. (1A) Gráfico da avaliação temporal das respostas comportamentais durante o período agudo e crônico da hiperalgesia muscular. Área sob a curva (AUC) do período agudo (B) e crônico (C). Os símbolos “X” demonstra diferença com o grupo Carragenina Exercitado, “*” – diferença com o grupo Salina Exercitado, “**” – diferença com todos os grupos.

CONCLUSÕES:

Nossos resultados demonstraram que o protocolo de corrida em esteira preveniu a hiperalgesia muscular aguda e o desenvolvimento e manutenção da hiperalgesia muscular crônica. Esses dados são importantes pois destacam o exercício físico como uma estratégia eficiente e sem efeitos colaterais para a prevenção da dor muscular crônica.

BIBLIOGRAFIA

- MANCHIKANTI L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch J a, American Society of Interventional Pain Physicians (2009) **Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain**. Pain Physician 12:E35-70
- GASKIN DJ, Richard P. J **Pain**. 2012 Aug;13(8):715-24.
- MACHADO LAC, Telles RW, Benseñor IM, Barreto SM. **Prevalence of pain and associated factors in Brazilian civil servants: an introductory analysis using baseline data from the ELSA-Brasil cohort**. Pain Rep. 2019 Dec 6;4(6):e797.
- DINA OA, Levine JD, Green PG (2008) **Muscle inflammation induces a protein kinase Cepsilon-dependent**
- FERRARI LF, Bogen O, Levine JD (2013) **Role of Nociceptor CaMKII in Transition from Acute to Chronic Pain (Hyperalgesic Priming) in Male and Female Rats**. J Neurosci 33:11002–11011.
- HOHEISEL U, Reuter R, de Freitas MF, Trede R, Mense S (2013) **Injection of nerve growth factor into a low back muscle induces long-lasting latent hypersensitivity in rat dorsal horn neurons**. Pain 154:1953–1960
- CORDERO-ERAUSQUIN M, Inquimbert P, Schlichter R, Hugel S (2016) **Neuronal networks and nociceptive processing in the dorsal horn of the spinal cord**. Neuroscience 338:230–247
- JORGE CO, de Azambuja G, Gomes BB, Rodrigues HL, Luchessi AD, de Oliveira-Fusaro MCG (2020) **P2X3 receptors contribute to transition from acute to chronic muscle pain**. Purinergic Signal 16:403–414
- CUNHA FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. **The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia**. Br J Pharmacol. 1992 Nov;107(3):660-4.
- OLIVEIRA MCG, Pelegrini-da-Silva A, Tambeli CH, Parada CA (2009) **Peripheral mechanisms underlying the essential role of P2X3,2/3 receptors in the development of inflammatory hyperalgesia**. Pain 141:127–134

CALVO JA, Daniels TG, Wang X, Paul A, Lin J, Spiegelman BM, Stevenson SC, Rangwala SM. **Muscle-specific expression of PPARgamma coactivator-1alpha improves exercise performance and increases peak oxygen uptake.** J Appl Physiol (1985). 2008 May;104(5):1304-12.

DE AZAMBUJA G, Jorge CO, Gomes BB, Lourenço HR, Simabuco FM, Oliveira-Fusaro MCG. **Regular swimming exercise prevented the acute and persistent mechanical muscle hyperalgesia by modulation of macrophages phenotypes and inflammatory cytokines via PPARγ receptors.** Brain Behav Immun. (2021) Jul;95:462-476.