



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E
DESENVOLVIMENTO HUMANO

RAFAEL AUGUSTO PAES LIMA ROCHA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA COMBINAÇÃO DE BAIXAS DOSES DE
NALTREXONA E EXERCÍCIO FÍSICO EM UM
MODELO ANIMAL DE FIBROMIALGIA**

Canoas, 2019

RAFAEL AUGUSTO PAES LIMA ROCHA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA COMBINAÇÃO DE BAIXAS DOSES DE
NALTREXONA E EXERCÍCIO FÍSICO EM UM
MODELO ANIMAL DE FIBROMIALGIA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação Saúde e Desenvolvimento Humano da Universidade La Salle como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento Humano.

Orientação: Prof^a. Dra. Andressa de Souza

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Liciane Fernandes Medeiros

Canoas, 2019

RAFAEL AUGUSTO PAES LIMA ROCHA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA COMBINAÇÃO DE BAIXAS DOSES DE
NALTREXONA E EXERCÍCIO FÍSICO EM UM
MODELO ANIMAL DE FIBROMIALGIA**

Dissertação apresentada a Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação Saúde e Desenvolvimento Humano da Universidade La Salle, como exigência para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento Humano.

Aprovada pela Comissão Examinadora em 17 de dezembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra. Andressa Souza
Orientadora – UNILASALLE

Prof^a. Dra. Liciane Fernandes Medeiros
Co-orientadora – UNILASALLE

Prof. Dr. Rafael Fernandes Zanin – UNILASALLE

Prof. Dr. Márcio Manozzo Boniatti – UNILASALLE

Prof^a. Dra. Luciana Cadore Stefani – UFRGS

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a minha esposa, Elisângela de Moraes Rocha, companheira de todas as horas, por proporcionar todo o incentivo e amor para que eu pudesse prosseguir, progredir e evoluir como pessoa e como profissional, sem desistir dos meus desígnios.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me proporcionar sabedoria nos momentos difíceis e fazer com que tivesse coragem, garra e determinação para alcançar os meus objetivos.

A minha esposa, Elisângela, pela paciência, compressão e que, de alguma forma, colaborou de maneira inexplicável para o sucesso dessa dissertação.

A minha família, mesmo distante, pela torcida à minha conquista, em especial ao meu sobrinho Gustavo de Moraes Sthal, pela sua dedicação na formulação do designer da cartilha – Produto Técnico.

A minha orientadora, Prof^a. Dr.^a Andressa, por acreditar no meu trabalho, por toda dedicação, companheirismo, paciência ao longo desse projeto até a conclusão da dissertação. É uma pessoa que, com certeza, será uma referência para o prosseguimento da minha vida profissional e pessoal.

A Direção Geral e Administrativa do Hospital de Clínicas – Unidade de Experimentação Animal (UEA) e Análise Molecular e Proteínas (UAMP) de Porto Alegre – RS, pela liberação e aprovação na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), em prol da realização da pesquisa.

Aos meus colegas de trabalho: Vanessa, Rodrigo, Mariana e Betega por todo o apoio prestado na realização dos experimentos, contribuindo para que a execução do planejamento fosse logrado com êxito.

A minha estimada irmã gêmea, Silvia Beatriz Paes Lima Rocha Garcia, pelo assessoramento oportuno e tempestivo face ao processo de revisão desta dissertação de mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da UNILASALLE – Canoas, pela estrutura técnica e por todos os professores e colegas que contribuíram para minha formação acadêmica e pessoal. A todos que de alguma maneira contribuíram para realização deste trabalho, muito obrigado!

RESUMO

Introdução: A Fibromialgia é uma síndrome de dor crônica difusa, caracterizada por alodínia e hiperalgesia, sendo o segundo maior problema reumatológico com uma prevalência de 2% a 8% da população mundial, com uma prevalência de duas mulheres para um homem. A fisiopatologia da síndrome ainda é pouco conhecida, mas sabe-se que existem alterações no Sistema Nervoso Central (SNC), causando sensibilização central e aumento no *input* sensorial. O uso de baixas doses de naltrexona tem mostrado significância na melhora da Fibromialgia. Quando utilizada em baixas doses, a naltrexona possui efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. O exercício, seja ele aeróbico, de resistência ou de flexibilidade, é considerado um tratamento não farmacológico para a Fibromialgia. Estudos demonstraram que houve uma melhora geral do paciente, além da dor e função física. **Objetivo:** Foi avaliar os efeitos da combinação de exercício físico com baixas doses de naltrexona em um modelo animal de fibromialgia e desenvolver uma cartilha educativa de exercício físico para mulheres com fibromialgia. **Materiais e Métodos:** Foram usados 40 ratos Wistar onde foi aplicado o modelo de reserpina. Depois realizamos o tratamento com LDN e exercício físico. Na realização da cartilha foi realizado um estudo descritivo, que consistiu de um levantamento bibliográfico e a confecção da cartilha propriamente dita. **Resultados:** a reserpina induziu o mecanismo de hiperalgesia em ratos e a combinação de LDN e exercício físico promoveu um efeito analgésico. Foi produzida uma cartilha que visa proporcionar um guia de exercícios físicos que contribuirá para a mudança do estilo de vida das mulheres com fibromialgia

Palavras-chave: Fibromialgia. Naltrexona. Exercício Físico.

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia is a diffuse chronic pain syndrome characterized by allodynia and hyperalgesia, being the second largest rheumatological problem with a prevalence of 2% to 8% of the world population, with a prevalence of two women to one man. The pathophysiology of the syndrome is still poorly known, but it is known that there are changes in the central nervous system (CNS), causing central sensitization and increased sensory input. The use of low doses of naltrexone has shown significance in improving fibromyalgia. When used at low doses, naltrexone has analgesic and anti-inflammatory effects. Exercise, whether aerobic, endurance or flexibility, is considered a non-pharmacological treatment for fibromyalgia. Studies have shown that there has been a general improvement of the patient, in addition to pain and physical function. **Objective:** To evaluate the effects of combining low-dose naltrexone and physical exercise on an animal model of fibromyalgia and to develop an educational exercise booklet for women with fibromyalgia. **Materials and Methods:** Forty Wistar rats were used where the reserpine model was applied. Then we performed the treatment with LDN and physical exercise. In the making of the booklet, a descriptive study was carried out, which consisted of a bibliographic survey and the making of the booklet itself. **Results:** Reserpine induced the mechanism of hyperalgesia in rats and the combination of LDN and physical exercise promoted an analgesic effect. The booklet aims to provide an exercise guide that will contribute to the lifestyle change of women with fibromyalgia.

Keywords: Fibromyalgia. Naltrexone. Physical Exercise.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO I

Figura 1 – Desenho Experimental.

Figura 2 – Análise de dados dos limiares mecânicos pelo teste de Von Frey.

Figura 3 – Análise de dados de peso.

ARTIGO II – PRODUTO SOCIAL

Figura 1 – Cartilha educativa de exercícios físicos voltados para mulheres com fibromialgia.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FM = Fibromialgia.

LDN = Baixas Doses de Naltrexona.

VF = Teste do Von Frey.

PM = Teste do Plus Maze.

EOA = Entries in Open Arms.

ECA = Entries in Closed Arms.

TOA = Time in Open Arms.

TCA = Time in Closed Arms.

PHD = Protected Head Dipping.

NPHD = Non-Protected Head Dipping.

BDNF = Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro.

CNS = Central Nervous System.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO I

Table 1 – Análise de dados do Plus Maze.

Table 2 – Análise dos dados do BDNF.

SUMÁRIO

I – INTRODUÇÃO	12
II – OBJETIVOS	20
2.1 – OBJETIVO GERAL	21
2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
III – HIPÓTESE DA PESQUISA	22
IV – DESFECHO.....	24
V – ARTIGOS CIENTÍFICOS	26
ARTIGO I	27
ARTIGO II.....	52
VI – CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
VII – ANEXO.....	71
ANEXO A.....	72
VIII – DIVULGAÇÕES.....	74

I – INTRODUÇÃO

I – INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP - *International Association for the Study of Pain*) define dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada com dano tecidual ou descrita em termos de tais danos¹. A dor crônica é definida como uma dor recorrente por mais de 12 semanas, persistindo por um tempo maior que o esperado para a cura do tecido. A dor crônica é um dos principais problemas de saúde do mundo atual, variando entre indivíduos². O dano tecidual gera dor nociceptiva, devido à ativação de nociceptores, que podem ser somáticos ou viscerais.

Esses nociceptores são facilmente sensibilizados por mediadores inflamatórios e outras substâncias geradas por danos físicos ou processos prejudiciais de doenças crônicas. A partir do momento em que os nociceptores são sensibilizados, isso pode gerar sensibilização central, gerando dor inflamatória persistente, sem necessidade de sintomas inflamatórios³ (vermelhidão, edema, entre outros).

A Fibromialgia é uma síndrome de dor crônica difusa, caracterizada por alodínia e hiperalgesia, sendo o segundo maior problema reumatológico com uma prevalência de 2% a 8% da população mundial, com uma prevalência de 2 mulheres para 1 homem. A fisiopatologia da síndrome ainda é pouco conhecida, mas sabe-se que existem alterações no Sistema Nervoso Central (SNC), causando sensibilização central e aumento no *input* sensorial⁴. O modelo fisiopatogênico mais aceito nos dias atuais consiste em um desequilíbrio entre nocicepção e controle fisiológico da dor⁵.

Além de hiperalgesia e alodínia, os pacientes com fibromialgia apresentam cefaléia, dismenorréia, disfunções na articulação temporo-mandibular (ATM), fadiga crônica, síndrome do intestino irritável, alterações na qualidade do sono e qualidade de vida. Problemas psicológicos, comportamentais e sociais podem agravar a fisiopatologia da Fibromialgia. Pacientes que apresentam a síndrome tendem a possuir maiores problemas psiquiátricos, como depressão, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e estresse pós-traumático⁶.

Ainda assim, existem diversos transtornos que podem sobrepor a Fibromialgia, tais como: transtornos inflamatórios e autoimunes (ex: artrite reumatóide), lúpus eritematoso

sistêmico, espondiloartrite, mialgias e distúrbios musculares, endocrinopatias, transtornos neurológicos, síndrome da dor miofascial, dentre outras⁷.

Os diferenciais de dor que ocorrem entre os indivíduos com Fibromialgia poder ser resultado de um desequilíbrio ou de uma alteração na atividade de vários neurotransmissores, explicando o fato de que alguns analgésicos centrais podem ajudar em alguns sintomas da Fibromialgia (alterações sono, humor e fadiga são exemplos) ou não, dependendo do indivíduo⁸.

Os níveis de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) estão associados às medidas psicofísicas da dor em sujeitos hígidos e em pacientes fibromiálgicas²⁸. Os efeitos do BDNF são complexos, podendo aumentar ou diminuir sua excitabilidade, o que pode estar relacionado à sua concentração, estado neuroplástico do sistema e níveis de hormônios gonadais⁹.

O tratamento da FM objetiva contra-regular o processo neuroplástico disfuncional, através de técnicas multimodais. As intervenções farmacológicas incluem analgésicos simples, sedativos e relaxantes musculares promovendo o controle sintomático, atingindo algum nível de sucesso terapêutico, embora com resultados heterógenos e de magnitude variável^{10,11}. Associadas a estas, tem sido propostas algumas intervenções não farmacológicas, incluindo exercício físico, terapia cognitivo comportamental, técnicas de relaxamento, estimulações periféricas como eletroacupuntura, e estimulação transcraniana com campos magnéticos e com corrente contínua¹².

Além disso, de acordo com a American Pain Society e a European League Against Rheumatism, é recomendado tratamento farmacológico para a Fibromialgia, envolvendo quatro classes de fármacos: drogas antiepilépticas, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina¹³.

A FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, considerou pregabalina, duloxetine e milnaciprano como possíveis fármacos para o tratamento da Fibromialgia¹⁴. Porém, o uso dos fármacos supracitados provocam significativos efeitos adversos, os quais dificultam a adesão ao tratamento.

Nesse sentido, investiga-se o uso de um promissor fármaco: baixas doses de naltrexona. Naltrexona é um medicamento da classe dos antagonistas opióides e foi primeiramente sintetizada em 1963. O medicamento é utilizado para tratar vícios em drogas, álcool, nicotina, estimulantes e opióides¹⁵. O uso de baixas doses de naltrexona tem mostrado significância na melhora da Fibromialgia¹⁶.

A naltrexona possui um mecanismo semelhante a outro antagonista opióide, a naloxona. Entretanto, a naltrexona possui um tempo de meia vida maior e maior biodisponibilidade. O mecanismo do fármaco é baseado no bloqueio receptores opióides μ , aumentando receptores endógenos que ativam receptores opióides κ , ao ativar os receptores κ , a naltrexona induz um efeito anti-inflamatório. Em baixas doses, a naltrexona também atua sobre receptores não opióides, como o *Toll Like Receptor 4* (TLR4), que são encontrados na microglia e constituem 70% do Sistema Nervoso Central¹⁷.

Quando utilizada em baixas doses, a naltrexona possui efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. Contudo, a dose ultra baixa de naltrexona ($<1 \mu\text{g}$) aumenta os efeitos dos agonistas opióides¹⁸. Para utilização em ratos, a naltrexona deve ser diluída em água destilada e sua aplicação ocorre por gavagem oral; a dose deve ser de 0,5 mg/Kg por dia, durante 10 dias, conforme utilizado por Tawfik e colaboradores para o tratamento da Doença de Crohn¹⁹.

O exercício aeróbico mostrou-se eficaz para alívio da dor, melhora da fadiga, melhora na qualidade de vida e aptidão física. Além disso, estudos demonstraram que a atividade física aeróbica promove uma diminuição nos sintomas depressivos, através da liberação de neurotransmissores²⁰.

Estudos em modelos animais demonstraram que o exercício promove antinocicepção a longo termo e aumenta a concentração opiácea em plasma e fluido cerebroespinal. Além disso, o exercício reduz dor inflamatória, dor crônica musculoesquelética e dor neuropática²¹.

No entanto, em seres humanos, a compreensão fisiopatológica do efeito das terapias é limitado. Tal fato se dá pelo alto custo, pela dificuldade de adesão à proposta de ensaio clínico pelos pacientes, além de se limitar, por vezes, a avaliações não invasivas. Com isso, modelos animais da síndrome permitem a avaliação de fatores que em humanos não é

possível. Devido às alterações descritas em circuitos serotoninérgicos, dopaminérgicos e catecolaminérgicos em pacientes fibromiálgicas, tem sido proposto um modelo desta doença em ratos, usando o fármaco reserpina. A injeção repetida de reserpina é capaz de induzir depleção das aminas biogênicas em ratos, induzindo alodínia generalizada, achado que é característico da doença²².

Na literatura atual, é verificado que baixas doses de naltrexona proporcionam por meio das ligações bem elucidadas entre os receptores μ opioides e os neurônios centrais da dopamina no mesencéfalo, estado emocional positivo, além das evidências do aprimoramento específico de recompensa por exercício físico. Entretanto, existe um *gap* na literatura acerca dos benefícios fisiológicos oriundos da combinação dessas baixas doses com a prática de exercício físico. Sendo assim, faz-se necessário ampliar o número de pesquisas científicas nessa área.

Referências

- 1 – Merskey, H.; & Bogduk, N. (1994). **Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms (2nd ed.)**. Seattle: IASP Pain Terminology.
- 2 – Bushnell, M.C.; Ceko, M.; Low, L. A. **Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain**. Nat Rev Neurosci. 2013 Jul;14(7):502-11. doi:10.1038/nrn3516. Epub 2013 May 30. Review. PubMed PMID: 23719569; PubMed Central PMCID: PMC4465351.
- 3 – Rajapakse, D.; Liossi, C.; Howard, R. F. **Presentation and management of chronic pain**. Arch Dis Child. 2014 May;99(5):474-80. doi: 10.1136/archdischild-2013-304207. Epub 2014 Feb 19. Review. PubMed PMID: 24554056.
- 4 – Clauw, D. J. **Fibromyalgia**. JAMA 2014;311:1547. doi:10.1001/jama.2014.3266.
- 5 – Yunus, M. B. **Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes**. Semin Arthritis Rheum. 2007 Jun;36(6):339-56. Epub 2007 Mar 13. Review.

- 6 – Wolfe, F.; Clauw, D.; Fitzcharles, M. A.; Goldenberg, D. L.; Häuser, W.; Katz, R. S.; Mease, P.; Russell, A. S.; Russell, I. J.; Winfield, J. B. **Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia.** *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):1113-22.
- 7 – Chinn, S.; Caldwell, W.; Gritsenko, K. **Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update.** *Curr Pain Headache Rep.* 2016 Apr;20(4):25. doi: 10.1007/s11916-016-0556-x. Review. PubMed PMID: 26922414.
- 8 – Burgmer, M.; Pogatzki-Zahn, E.; Gaubitz, M.; Wessoleck, E.; Heuft, G.; Pfleiderer, B. **Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia.** *Neuroimage.* 2009 Jan 15;44(2):502-8.
- 9 – Stefani, L.C.; Torres, I. L.; De Souza, I. C.; Rozisky, J. R.; Fregni, F.; Caumo, W. **BDNF as na effect modifier for gender effects on pain thresholds in healthy subjects.** *Neurosci Lett.* 2012 Apr 11;514(1):62-6. doi: 10.1016/j.neulet.2012.02.057. Epub 2012 Feb 25. PubMed PMID: 22395087.
- 10 – Crofford, L. J. **Pharmaceutical treatment options for fibromyalgia.** *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6(4):274-280.
- 11 – Goldenberg, D. L. **Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain.** *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):499-511. doi:10.1016/j.berh.2007.02.012.
- 12 – Hassett, A. L.; Gevirtz, R. N. **Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine.** *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(2):393-407. doi:10.1016/j.rdc.2009.05.003.
- 13 – Wang, H. Y.; Frankfurt, M.; Burns, L. H. **High-affinity naloxone binding to filamina prevents mu opioid receptor-Gs coupling underlying opioid tolerance and dependence.** *PLoS One.* 2008 Feb 6;3(2):e1554. doi: 10.1371/journal.pone.0001554. PubMed PMID: 18253501; PubMed Central PMCID: PMC2212716.

- 14 – Derry, S.; Cording, M.; Wiffen, P. J.; Law, S.; Phillips, T.; Moore, R. A. **Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults.** *Cochrane Database Syst Rev* 2016. doi:10.1002/14651858.CD011790. pub2.
- 15 – Halpern, R.; Shah, S. N.; Cappelleri, J. C.; Masters, E. T.; Clair, A. **Evaluating Guideline-recommended Pain Medication Use Among Patients with Newly Diagnosed Fibromyalgia.** *Pain Pract.* 2016 Nov;16(8):1027-1039. doi: 10.1111/papr.12364. Epub 2015 Oct 7. PubMed PMID: 26443495.
- 16 – Toljan, K.; Vrooman, B. **2018. Low-Dose Naltrexone (LDN)—Review of Therapeutic Utilization.** *Med Sci.* 6(4):82. doi:10.3390/medsci6040082.
- 17 – Dunn, A. L.; Trivedi, M. H.; Kampert, J. B.; Clark, C. G.; Chambliss, H. O. **Exercise treatment for depression: efficacy and dose response.** *Am J Prev Med.* 2005 Jan;28(1):1-8. PubMed PMID: 15626549.
- 18 – Stagg, N. J.; Mata, H. P.; Ibrahim, M. M.; Henriksen, E. J.; Porreca, F.; Vanderah, T. W.; Philip Malan, T. Jr. **Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids.** *Anesthesiology.* 2011 Apr;114(4):940-8.
- 19 – Nagakura, Y.; Takahashi, M.; Noto, T.; Sekizawa, T. O e T.; Yoshimi, E.; Tamaki, K.; Shimizu, Y. **Different pathophysiology underlying animal models of fibromyalgia and neuropathic pain: comparison of reserpine-induced myalgia and chronic constriction injury rats.** *Behav Brain Res.* 2012 Jan; 1;226(1):242-9.
- 20 – Kuphal, K. E.; Fibuch, E. E.; Taylor, B. K. **Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents.** *J Pain.* 2007 Dec;8(12):989-97.
- 21 – Shokraviyan, M.; Miladi-Gorji, H.; Vaezi, G. H. **Voluntary and forced exercises prevent the development of tolerance to analgesic effects of morphine in rats.** *Iran J Basic Med Sci.* 2014.
- 22 – Nagakura, Y.; Takahashi, M.; Noto, T.; Sekizawa, T. O e T.; Yoshimi, E.; Tamaki, K.; Shimizu, Y. **Different pathophysiology underlying animal models of fibromyalgia and**

neuropathic pain: comparison of reserpine-induced myalgia and chronic constriction injury rats. Behav Brain Res. 2012 Jan; 1;226(1):242-9.

II – OBJETIVOS

II – OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar se uma única sessão de atividade física até a fadiga promove efeitos analgésicos em modelo de fibromialgia, e se esse efeito será potencializado pela modulação do sistema opióide com baixas doses de naltrexona.

2.2 Objetivos Específicos

Para tanto serão avaliados os seguintes aspectos:

- a) a resposta alodínica mecânica por meio do teste de Von Frey.
- b) a ansiedade por meio do teste de Plus Maze.
- c) níveis do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) em estruturas do Sistema Nervoso Central.

III – HIPÓTESE DA PESQUISA

III – HIPÓTESE

A hipótese desse estudo é que uma única sessão de atividade física até a fadiga promoverá efeitos analgésicos em modelo de fibromialgia, sendo este efeito potencializado pela modulação do sistema opióide com baixas doses de naltrexona.

IV – DESFECHOS

IV – DESFECHOS

- Desfecho primário: modulação do sistema opióide com baixas doses de naltrexona e atividade física, avaliado pelo teste de Von Frey.
- Desfechos secundários: efeito analgésico promovido pela combinação supracitada em relação à ansiedade e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

V – ARTIGOS CIENTÍFICOS

**ARTIGO I: EVALUATION OF THE EFFECTS OF THE COMBINATION OF
LOW DOSES OF NALTREXONE (LDN) AND PHYSICAL EXERCISE IN AN
ANIMAL FIBROMYALGIA MODELMODEL**

Periódico: Pain Medicine

Status: a ser submetido

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA COMBINAÇÃO DE BAIXAS DOSES DE
NALTREXONA (LDN) E EXERCÍCIO FÍSICO EM UM
MODELO ANIMAL DE FIBROMIALGIA**

**EVALUATION OF THE EFFECTS OF THE COMBINATION OF LOW DOSES OF
NALTREXONE (LDN) AND PHYSICAL EXERCISE IN AN
ANIMAL FIBROMYALGIA MODEL**

Rafael Augusto Paes Lima Rocha¹, Vanessa Silva de Souza², Rodrigo Hernandes Paludo¹,
Bettega Costa Lopes³, Elisângela de Moraes Rocha¹, Mariane Schäffer Castro¹, Liciane
Fernandes Medeiros^{1,2}, Iraci LS Torres^{2,4}, Andressa Souza^{1,2*}

1 Post-Graduate Program in Health and Human Development. La Salle University,
Canoas/Brazil

2 Post-Graduate Program in Biological Sciences: Pharmacology and Therapeutic. Federal
University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre/Brazil

4 Post-Graduate Program in Medical Sciences: Medicine. Federal University of Rio Grande
do Sul, Porto Alegre/Brazil

*Corresponding Author:

Andressa de Souza

andressasz@gmail.com

La Salle University Post Graduate Program in Health and Human Development
Avenue Victor Barreto, 2288. 7th building. Canoas-RS, CEP. 92010-000.

Abstract

Introduction: Fibromyalgia is characterized by widespread chronic pain, fatigue, non-restful sleep and cognitive symptoms, affecting mainly women and achieving about 2% of the world's population. Pharmacological and non-pharmacological interventions have been

studies to promote analgesia in a wide variety of chronic pain disorders. **Objective:** our aim was to evaluate if a single session of physical activity until fatigue promotes analgesic effects in a fibromyalgia model, and if this effect is enhanced by low dose of naltrexone. **Material and Methods:** 40 male Wistar rats were used, between 55 and 65 days-old ($\geq$ 250g). The fibromyalgia model was developed using the reserpine model (1mg/kg, 3 consecutive days). The rats were divided into five groups: control (reserpine vehicle+naltrexone vehicle); 2nd group: fibromyalgia (reserpine+naltrexone+physical exercise); 3rd group: fibromyalgia (reserpine+naltrexone vehicle +physical exercise); 4th group: fibromyalgia (reserpine+ naltrexone + no exercise), 5th group: fibromyalgia (reserpine+naltrexone vehicle+no exercise). Interventions were: low dose of naltrexone (LDN, 0.5 mg/kg by gavage) or vehicle, and treadmill exercise or sedentary. Mechanical hyperalgesia was measured using Von-Frey test. Anxiety-like behavior was assessed using Plus-Maze test. BDNF levels were measured by ELISA. **Results:** reserpine induced mechanical hyperalgesia in rats, and LDN associated or not to exercise presented an analgesic effect at short-term; however only LDN plus exercise was able to maintain this effect 24h after. Anxiety-like behavior and BDNF levels were modulated by LDN and exercise. **Conclusion:** LDN and exercise are promising tools to treat chronic pain as fibromyalgia.

Keywords: Fibromyalgia, Naltrexone, Physical Exercise, Rats.

INTRODUCTION

Fibromyalgia syndrome is characterized by generalized chronic pain, fatigue, non-restorative sleep and cognitive symptoms⁷, affecting mainly women and affecting about 2% of the world population. Several pathophysiological models have been proposed to elucidate this syndrome, the most accepted being that there is an imbalance between nociception and physiological control of pain⁸. According to this model, there is a global decrease in pain-related inhibitory pathways, thus allowing low intensity or non-nociceptive stimuli to be processed into pre-cortical and cortical structures involved in the affective and cognitive process of pain, resulting in an increase in painful perception⁹. Therefore, therapeutic strategies aim to modulate neuroplasticity process in pain neuromatrix (multiple brain areas implicated in affective, cognitive and evaluative pain responses).

The treatment of fibromyalgia is usually multidisciplinary, aiming at symptomatic relief, which translates into modification of the maladaptive plasticity of the pain neuromatrix. Pharmacological interventions include simple analgesics, sedatives, and muscle relaxants for symptomatic control, as well as antidepressants and anticonvulsants, attempting the so-called pain neuromatrix modification, which often yields unsatisfactory results^{10, 11}.

In this context, studies have shown that low doses of naltrexone could reduce the severity of symptoms in fibromyalgia, multiple sclerosis and complex regional pain syndrome¹². Naltrexone is similar in structure and function to the opioide naloxone antagonist, however it has a higher oral bioavailability and longer half-life.

The mechanism of action of naltrexone occurs by blocking opioid μ receptors, which leads to a compensatory increase in endogenous opioid production, which can activate opioid receptors. Activation of κ opioid receptors has anti-inflammatory effect by decreasing IL-6 levels and neutrophil migration¹³

Used at low doses, naltrexone exhibits paradoxical properties, such as analgesia and anti-inflammatory effects, which have not been reported at higher dosages. At oral doses of 50-100 mg, it may reverse opioid dependence and treat alcoholism. However, the ultra-low dose of naltrexone ($<1 \mu\text{g}$) increases the effects of opioid agonists¹⁴. For use in rats,

naltrexone should be diluted with distilled water and applied by oral gavage, the dose should be 0.5 mg / kg / day for 10 days as used by to the treatment of Crohn's disease¹⁵.

The animal model of the syndrome allows the evaluation of factors that in humans is not possible. Due to the alterations described in serotonergic, dopaminergic and catecholaminergic circuits in fibromyalgics patients, a model of this disease in rats using the drug reserpine has been proposed. Repeated injection of reserpine is able to induce depletion of biogenic amines in rats, inducing generalized allodynia, a finding that is characteristic of the disease¹⁸.

In this regard, clinical studies suggest that exercise decreases pain symptoms and improve function in patients with chronic pain, including those with pain syndromes believed to have a neuropathic component. More recent studies in experimental animals have shown that exercise produces long-term antinociception in untreated animals and increases opioid concentrations in plasma and cerebrospinal fluid. In addition, in animal models, exercise decreases measures of inflammatory pain, chronic muscle pain, and chronic neuropathic pain¹⁶.

According to all exposed before, our aim was to evaluate if a single session of physical activity until fatigue promotes analgesic effects in a fibromyalgia model, and if this effect is enhanced by low dose of naltrexone. In addition, to quantify the effects of both interventions upon central and peripheral BDNF levels.

MATERIAL AND METHODS

Animals

Forty male Wistar rats (55-65 days old and weighing 280 ± 20 g) were randomized by weight and housed in polypropylene cages ($49 \times 34 \times 16$ cm), with sawdust-covered floors in a number of four rats per cage. Rats were maintained on a standard 12:12 light–dark cycle (lights on at 07:00h and lights off at 19:00h), at room temperature ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), with water and chow (Nuvital, Porto Alegre, Brazil) *ad libitum*. All experiments and procedures were approved by the Institutional Committee for Animal Care and Use (GPPG-HCPA protocol N° 2018-0515) and met to the Guide for the Care and Use of Laboratory

Animals 8th ed. 2011 and law 11.794 (Brazil). The experimental protocol complied with the ethical and methodological standards of the ARRIVE guidelines¹⁷.

Drugs

Reserpine (Sigma Aldrich - Ref.: 0875) was dissolved in glacial acetic acid, and diluted in distilled water to a final concentration of 0.5%. Reserpine was administered in the midscapular region at a dose of 1 mg/kg in a volume of 1 mL/kg¹⁸. The Naltrexone was diluted in 0.9% saline (final concentration 0.17 mg/mL) and administered by gavage at a daily dose of 0.5 mg/kg (3 mL/mL administration volume) by trained professional. The dose of naltrexone was based on a previous study (Tawfik et al. 2016).

Experimental Design

The rats were weighed and randomized into five groups: control acetic acid+saline (C); fibromyalgia+naltrexone+physical exercise (FNP); fibromyalgia+saline+physical exercise (FSP); fibromyalgia+naltrexone+no exercise (FNS), fibromyalgia+saline+no exercise (FSS). For the fibromyalgia-like model, the rats received a single shot of reserpine (1mg/kg/day) during 3 consecutive days (Nagakura et al, 2012). In order to confirm the fibromyalgia-like model, the behavioral tests (von Frey and Plus Maze tests) were taken five days after the last administration (8th day). Then, the treatment with naltrexone was given from sixty day after the last reserpine administration and lasted 10 consecutive days (from 9th until 18th day)¹⁵. In the last day of treatment, the naltrexone treatment was followed by a single bout of treadmill exercise. After that, the von Frey test was performed immediately after the single exercise bout and twenty-four hours after the treatment. The Plus Maze test was performed 24-h after the end of treatment in the morning. The animals were killed by decapitation 24 hours after the last behavioral tests.

Physical Exercise: Acute aerobic exercise was performed by using a treadmill. The rats run at a progressive speed of 20 m/min and 0% of slope for an average time of 45.03 ± 2 min. Fatigue was defined as a point at which animals were unable to keep on running on the treadmill²³.

In order to habituate the rats with the exercise, they run on the treadmill at speeds of 5m/min (1st day), 10m/min (2nd day) and 15m/min (3rd day) for 5 minutes before the experiments. If rats with fibromyalgia do not perform the exercise properly, in other words, do not run at any time, this animal was excluded from the test. No exercise: Animals considered sedentary will not be submitted to physical exercise.

----- Insert Figure 1 -----

Von Frey test

To assess mechanical hyperalgesia, we used an automatic von Frey anesthesiometer (Insight, São Paulo, Brazil). On the day of the test, the rats were put on polypropylene cages with wire grid flooring and a tip was gradually applied underneath the hindpaw. The force required for the animal withdraw the hindpaw was registered. The rats were habituated to the apparatus twenty four hours before the test to avoid the novelty-induced analgesia. Measurements were taken in triplicate and the results are expressed in grams (g) per paw withdrawal. All tests were performed by the same investigator, which was blinded for treatment group.

Elevated Plus Maze test

Anxiety-like behavior of the rats was assessed by the elevated plus-maze test (EPM). This apparatus is over 75cm on the floor and consists of two open arms (10 x 10) and two closed arms (50 x 40 x 10). At the beginning of the test the rats were put on the apparatus facing one of open arms. We evaluated the number of entries in open arms (EOA), and in closed arms (ECA); number of rearings, time of grooming, time spent in open arms (TOA) and in the closed arms (TCA), numbers of protected head dippings (PHD) and non-protected head dipping (NPHD) and fecal bolus. This test is based on the fact that more anxious animals stay longer in the closed arms, where they feel more protected.

Biochemical assays

Central BDNF levels were quantified in brainstem, spinal cord and serum of rats. Measurements were assessed by ELISA using commercial kits. Dosing was accomplished on HCPA Molecular and Protein Analysis (UAMP).

Statistical Analysis

A generalized estimating equation (GEE) followed by Bonferroni test was performed to analyze nociceptive behavior and body weight of rats. One-way analysis of variance (ANOVA) followed by SNK (Student Newman Keuls) was performed to compare the BDNF levels between groups. The data were expressed as the mean $\pm$ standard error of the mean (S.E.M.) and considered significant at $P < 0.05$. SPSS Statistics version 20, Armonk, NY, USA for Windows was used for the statistical analyses.

RESULTS

Body weight

It is possible to observe that in the baseline time point, there was no difference in body weight of rats between groups (Wald Chi-Square, $P > 0.05$, Figure 2), but I highlight that all experimental groups receive supplementation through the application of whey and consumption of sunflower seeds, in order to avoid animal loss throughout the study. However, after the induction model of fibromyalgia, we observed reduction of the body weight of rats in all time points assessed, for example, after reserpine, after last dose of LDN and exercise, and 24h after the exercise (Wald Chi-Square, $P < 0.05$, Figure 2).

-----insert Figure 2-----

Mechanical hyperalgesia

In the baseline, there was no difference in the mechanical hyperalgesia between groups (Wald Chi-Square, $P > 0.05$, Figure 3). After the induction model using reserpine, it is possible to observe that there was a decrease in mechanical threshold in all groups

subjected to reserpine model in comparison to control group (reserpine vehicle plus naltrexone vehicle) (Wald Chi-Square, $P < 0.05$, Figure 3). After last dose of LDN and exercise, both groups that received LDN associated or not with exercise showed a significant increase in the mechanical threshold in comparison to other reserpine groups (LDN Vehicle + no exercise and LDN vehicle + exercise) (Wald Chi-Square, $P < 0.05$, Figure 3). Interestingly to note that 24h after the last dose of LDN and exercise, only the association between LDN and exercise administered in the fibromyalgia model rats showed an increase in the mechanical threshold in comparison to other reserpine model, with similar levels of the control group (Wald Chi-Square, $P < 0.05$, Figure 3).

-----insert Figure 3-----

Anxiety-like behavior

Anxiety-like behavior was assessed by Plus Maze test. We found no difference in the number of fecal boluses between groups (Wald Chi-Square, $P > 0.05$, Table 1).

In addition to the number of entries in closed arms (ECA), there was an interaction between time and group (Wald Chi-Square, $P < 0.05$, Table 1); the control group displayed an increase in the ECA at 24h after exercise and LDN in comparison to 5 days after model induction (Wald Chi-Square, $P < 0.05$, Table 1). And, there was a reduction in the ECA in the vehicle + exercise at 24h after exercise and LDN time point (Wald Chi-Square, $P < 0.05$, Table 1).

Time effect was found in the time of grooming, there was an increase in the time of this behavior at 24h after exercise and LDN in comparison to 5 days after model induction (Wald Chi-Square, $P < 0.05$, Table 1).

We found an interaction between time and group in the number of rearing (Wald Chi-Square, $P < 0.05$, Table 1); there was a decrease in the number of rearing in both groups subjected to LDN associated or not with exercise (LDN plus exercise and LDN plus no exercise, (Wald Chi-Square, $P < 0.03$ and $P < 0.001$, respectively, Table 1).

Regarding the time spent in the open arms (TOA), we found an interaction between time and group in the TOA (Wald Chi-Square, $P < 0.05$, Table 1); there was an increase in

the TOA in the control group at 24h after exercise and LDN in comparison to 5 days after model induction (Wald Chi-Square, $P<0.05$, Table 1). In addition, there was a decrease in the TOA in the LDN plus no exercise group at 24h after exercise and LDN in comparison to 5 days after model induction (Wald Chi-Square, $P\leq 0.05$, Table 1).

Furthermore, we found an interaction between time and group in the time spent in the closed arms (TCA) (Wald Chi-Square, $P<0.05$, Table 1); there was a reduction in the TCA in the control group at 24h after exercise and LDN in comparison to 5 days after model induction (Wald Chi-Square, $P<0.02$, Table 1). In addition, there was an increase in the TCA in the LDN plus no exercise group at 24h after exercise and LDN in comparison to 5 days after model induction (Wald Chi-Square, $P<0.05$, Table 1).

Time effect was found in the number of protected head dipping (PHD), there was a reduction of this number at 24h after exercise and LDN in comparison to 5 days after model induction (Wald Chi-Square, $P<0.05$, Table 1). And, no difference in the number of non-protected head dipping (NPHD) was found between groups (Wald Chi-Square, $P>0.05$, Table 1).

-----insert Table 1-----

BDNF Levels

Regarding BDNF brainstem levels, we observed that the vehicle plus exercise group presented higher levels in comparison to vehicle no exercise group (one-way ANOVA/SNK, $P<0.05$, $F_{(4,25)}=2.938$). Regarding BDNF spinal cord levels, there was no difference between groups (one-way ANOVA, $P>0.05$, $F_{(4,22)}=2.938$). Regarding BDNF serum levels, we observed an increase levels in the low-dose of naltrexone no exercise group in comparison to control, vehicle no exercise, vehicle plus exercise and low-dose of naltrexone plus exercise groups (one-way ANOVA/SNK, $P<0.05$, $F_{(4,26)}=5.129$).

-----insert Figure 4 -----

DISCUSSION

In this study, our findings corroborates previous study (Burgmer M, 2009) using reserpine to induce fibromyalgia model in rats, this was indexed to reduction of mechanical threshold of rats that were subjected to this model (Figure 3). In addition, it is possible to identify that this model induced a decrease in the body weight of rats (Figure 2). It is important to highlight that repeated doses of LDN associated or not to exercise presented an analgesic effect at short-term; however, only the association between LDN and exercise presented an analgesic effect at 24h after last LDN and exercise session. Furthermore, LDN decreased the number of rearing, and an interesting time effect was observed in the control group. Also, exercise increased BDNF brainstem levels and low-dose of naltrexone in the sedentary group increased BDNF serum levels.

Our results corroborate previous study (Tawfik et al., 2016) where LDN were used as analgesic treatment. The use of low doses of naltrexone ranging from 1.5 mg to 3 mg was first used in the 1990s in patients with acquired immunodeficiency syndrome, where an immunomodulatory effect was observed (Patten et al. 2018; Toljan and Vrooman 2018). The mechanism of action of low doses of naltrexone is related to glial modulation with neuroprotective effect, inducing inhibition microglia activation, which would produce inflammatory agents, activating pro-inflammatory cascade. This effect was observed only at doses ranging from 1mg to 5mg.

However, in the current study the association between LDN and exercise showed medium-term analgesic effect. Previous study has highlighted that voluntary and forced exercises might be useful for treating the development of tolerance to morphine in rats (Shokraviyanet al., 2014). The benefits of exercise might be linked with modulation of opioid endogenous involved with changes in nociceptive threshold (Stagg et al. 2011).

It should be also stressed that exercise provides non-opioid and opioid-dependent effects. For instance, Koltyn et al (2014) found that analgesic effects were attributed to endocannabinoids released by exercise, while, Mazzardo-Martins et al. (2010) have demonstrated that the analgesic effects of treadmill exercise were abolished in rats subjected to a chronic pain model and treated with naltrexone. These effects might be related to a modulation of descending analgesic pathways. In chronic pain conditions it is

well known that there is an imbalance between inhibitory and excitatory pathways (Aronoff, 2016). For example, the upregulation of neurotransmitters and receptors to glutamate, substance P, and others algogenic substances, associated to an impairment of inhibitory tonus, provide a mechanism called wind-up and consequently a central sensitization process, characterized by excessive nociceptive inputs and chronification of pain. While the underlying mechanisms of fibromyalgia is not to be fully understood, it seems to be an impairment in the conditioned-pain modulation, implying that the endogenous pain modulation is impaired (Cardinal et al., 2019).

In this fibromyalgia-like model, the reserpine act by decreasing the amount of important neurotransmitters levels like dopamine, noradrenaline and serotonin, involved in the modulation of descending pathways. On the other hand, it is well known that physical exercise has neuromodulatory effects upon a wide range of these substances. Previous studies have also shown that treadmill exercise improved the cognitive impairments and the outcomes related to reserpine administration in a model of reserpine-induced parkinson model (Dao et al., 2013; Aguiar et al., 2009). Therefore, it is important to emphasize that strategies involving physical exercise must be included in programs that target the prevention and pain relief, beyond others conditions related chronic diseases.

It is interesting to note that central and peripheral BDNF levels were modulated by LDN or exercise; while BDNF brainstem levels were increased after exercise, LDN increased BDNF serum levels which were reversed by exercise. In previous clinical study, it is possible to verify that patients with fibromyalgia presented increased BDNF serum levels showing a condition of central sensitization that was able to reflect in a peripheral way (Zanette et al., 2014). In the current fibromyalgia model, we were not able to show this result, which can consider a limitation, related to some animal models. Studies from literature highlight a diverse effect of exercise upon BDNF levels; for example, plasma BDNF levels increased in an intensity-dependent manner with sprint interval training eliciting the highest BDNF concentration immediately post-exercise (Reycraft et al., 2019); and significant increase BDNF levels after exercise without differences relative to exercise intensity (Etnier et al., 2016); while blood levels of BDNF were not affected by a six-month individualized, progressive, multicomponent physical exercise intervention (Arrieta et al., 2020). On the other hand, there is a lack of data in the literature about the effects of

naltrexone upon neurotrophins. In this way, a recent study showed that naltrexone and sucrose can reverse increased pain sensitivity induced by acute repetitive neonatal pain probably by normalizing BDNF expression and increasing β -endorphin levels (Nuseir et al., 2017). Thus, the need of new studies to understand the effects of naltrexone merely attention, mainly it is used in different chronic conditions.

In addition, anxiety-like behavior was altered by LDN and exercise, and there was an interesting time effect in the control group. It is interesting to note that LDN triggered an anxiogenic-like behavior, once decrease the time spent in the open arms and increase the time spent in the closed arms. Considering that naltrexone is a μ -opioid receptor antagonist that blocks opioid effect, it has been tested to treat opioid dependence, however recent evidence described that naltrexone did not increase craving, depression, anxiety or anhedonia (Krupitsky et al., 2016). On the other hand, naltrexone moderates the predictive relationship between cue-induced craving and positive subjective effects of methamphetamine (Roche et al., 2017). All results together suggest that naltrexone has role in the anxiety behavior in humans and rats, despite more robust evidences are necessary to confirm the real effect of naltrexone.

CONCLUSION

In summary, our findings highlight that repeated LDN might be useful to relief pain in chronic conditions as fibromyalgia; moreover, the association between LDN and physical exercise until exhaustion promotes benefits that last until 24h after the session. In addition, anxiety-like behavior is sensitive to pharmacological and non-pharmacological interventions. Also, BDNF levels can be a potential biomarker linked to effects of LDN or exercise, since it is involved with central sensitization in chronic pain disorders. Furthermore, new studies are encouraged to be developed to increase understanding about fibromyalgia-like condition, benefits of LDN and exercise.

REFERENCES

- 1 – Burgmer, M.; Pogatzki-Zahn, E.; Gaubitz, M.; Wessoleck, E.; Heuft, G.; Pfleiderer, B. **Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia.** *Neuroimage*. 2009 Jan 15;44(2):502-8.
- 2 – Wolfe, F.; Clauw, D. J.; Fitzcharles, M. A.; Goldenberg, D. L.; Häuser, W.; Katz, R. S.; Mease, P.; Russell, A. S.; Russell, I. J.; Winfield, J. B. **Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia.** *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):1113-22.
- 3 – Yunus, M. B. **Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes.** *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):339-56. Epub 2007 Mar 13. Review.
- 4 – Crofford, L. J. **Pharmaceutical treatment options for fibromyalgia.** *CurrRheumatol Rep*. 2004 Aug;6(4):274-80.
- 5 – Goldenberg, D. L. **Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain.** *Best Pract Res ClinRheumatol*. 2007 Jun;21(3):499-511.
- 6 – Younger, J.; Parkitny, L.; McLain, D. **The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain.** *ClinRheumatol*. 2014 Apr;33(4):451-9. doi: 10.1007/s10067-014-2517-2. Epub 2014 Feb 15. Review. PubMed PMID: 24526250; PubMed Central PMCID: PMC3962576.
- 7 – Dunn, A. L.; Trivedi, M. H.; Kampert, J. B.; Clark, C. G.; Chambliss, H. O. **Exercise treatment for depression: efficacy and dose response.** *Am J Prev Med*. 2005 Jan;28(1):1-8. PubMed PMID: 15626549.
- 8 – Wang, H. Y.; Frankfurt, M.; Burns, L. H. **High-affinity naloxone binding to filamina prevents mu opioid receptor-Gs coupling underlying opioid tolerance and dependence.** *PLoS One*. 2008 Feb 6;3(2):e1554. doi: 10.1371/journal.pone.0001554. PubMed PMID: 18253501; PubMed Central PMCID: PMC2212716.
- 9 – Tawfik, D. I.; Osman, A. S.; Tolba, H. M.; Khattab, A.; Abdel-Salam, L. O.; Kamel, M. M. **Evaluation of therapeutic effect of low dose naltrexone in experimentally-induced**

Crohn's disease in rats. *Neuropeptides*. 2016 Oct;59:39-45. doi:10.1016/j.npep.2016.06.003. Epub 2016 Jun 22. PubMed PMID: 27392602.

10 – Nagakura, Y.; Takahashi, M.; Noto, T.; Sekizawa, T. O e T; Yoshimi, E.; Tamaki, K.; Shimizu, Y. **Different pathophysiology underlying animal models of fibromyalgia and neuropathic pain: comparison of reserpine-induced myalgia and chronic constriction injury rats.** *Behav Brain Res*. 2012 Jan; 1;226(1):242-9.

11 – Stagg, N. J.; Mata, H. P.; Ibrahim, M. M.; Henriksen, E. J.; Porreca, F.; Vanderah, T. W.; Philip Malan, T. Jr. **Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids.** *Anesthesiology*. 2011 Apr;114(4):940-8.

12 – Kilkenny; Carol; William, J.; Browne; Innes, C.; Cuthill; Michael; Emerson; and Douglas G. Altman. 2013. **Improving Bioscience Research Reporting: The Arrive Guidelines for Reporting Animal Research.** *Animals* 4 (1): 35–44. <https://doi.org/10.3390/ani4010035>.

16 – Koltyn, K. F.; Brellenthin, A. G.; Cook, D. B.; Sehgal, N.; Hillard, C. **Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia.** *J Pain*. 2014 Dec;15(12):1294-1304. doi: 10.1016/j.jpain.2014.09.006. PubMed PMID: 25261342; PubMed Central PMCID: PMC4302052.

17 – Mazzardo-Martins, L.; Martins, D. F.; Marcon, R.; Dos Santos, U. D.; Speckhann, B.; Gadotti, V. M.; Sigwalt, A. R.; Guglielmo, L. G.; Santos, A. R. **High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system.** *J Pain*. 2010 Dec;11(12):1384-93. doi:10.1016/j.jpain.2010.03.015. Epub 2010 May 20. PubMed PMID: 20488763.

18 – Aronoff, M. R.; Gold, B.; Raines, R. T. **Rapid cycloaddition of a diazo group with an unstrained dipolarophile.** *Tetrahedron Lett*. 2016 Jun 1;57(22):2347-2350. Epub 2016 Apr 28. PubMed PMID: 27909348; PubMed Central PMCID: PMC5125787.

19 – Cardinal, T. M.; Antunes, L. C.; Brietzke, A. P.; Parizotti, C. S.; Carvalho, F.; De Souza, A.; Da Silva Torres, I. L.; Fregni, F.; Caumo, W. **Differential Neuroplastic Changes in Fibromyalgia and Depression Indexed by Up-Regulation of Motor Cortex**

Inhibition and Disinhibition of the Descending Pain System: An Exploratory Study.

Front Hum Neurosci. 2019 Apr 25;13:138. doi: 10.3389/fnhum.2019.00138. eCollection 2019. PubMed PMID: 31105542; PubMed Central PMCID: PMC6494946.

20 – De Zanette, S. A.; Vercelino, R.; Laste, G.; Rozisky, J. R.; Schwertner, A.; Machado, C. B.; Xavier, F.; De Souza, I. C.; Deitos, A.; Torres, I. L.; Caumo, W. **Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial.** BMC Pharmacol Toxicol. 2014 Jul 23;15:40. doi: 10.1186/2050-6511-15-40. PubMed PMID: 25052847; PubMed Central PMCID: PMC4119581.

21 – Reycraft, J. T.; Islam, H.; Townsend, L. K.; Hayward, G. C.; Hazell, T. J.; MacPherson, R. E. K. **Exercise Intensity and Recovery on Circulating Brain-derived Neurotrophic Factor.** Med Sci Sports Exerc. 2019 Dec 5. doi: 10.1249/MSS.0000000000002242. [Epub ahead of print].

22 - Etnier JL¹, Wideman L¹, Labban JD¹, Piepmeier AT¹, Pendleton DM¹, Dvorak KK¹, Becofsk **The Effects of Acute Exercise on Memory and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF).** J Sport Exerc Psychol. 2016 Aug;38(4):331-340. doi: 10.1123/jsep.2015-0335. Epub 2016 Jul 29.

23 – Arrieta, H.; Rezola-Pardo, C.; Kortajarena, M.; Hervás, G.; Gil, J.; Yanguas, J. J.; Iturburu, M.; Gil, S. M.; Irazusta, J.; Rodriguez-Larrad, A. **The impact of physical exercise on cognitive and affective functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in nursing home residents: A randomized controlled trial.** Maturitas. 2020 Jan;131:72-77. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.10.014. Epub 2019 Nov 5.

24 – Nuseir, K. Q.; Alzoubi, K. H.; Alhusban, A.; Bawaane, A.; Al-Azzani, M.; Khabour, O. F. **Sucrose and naltrexone prevent increased pain sensitivity and impaired long-term memory induced by repetitive neonatal noxious stimulation: Role of BDNF and β -endorphin.** Physiol Behav. 2017 Oct 1;179:213-219. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.06.015. Epub 2017 Jun 27.

25 – Evgeny Krupitsky, M. D.; PhD, DMedSci; Edwin Zvartau, M. D.; PhD, DMedSci; Elena Blokhina, M. D.; PhD, Elena Verbitskaya; PhD, Valentina Wahlgren, M. D.; PhD, Marina Tsoy-Podosenin, M. D.; PhD, Natalia Bushara, M. D.; Andrey Burakov, M. D.;

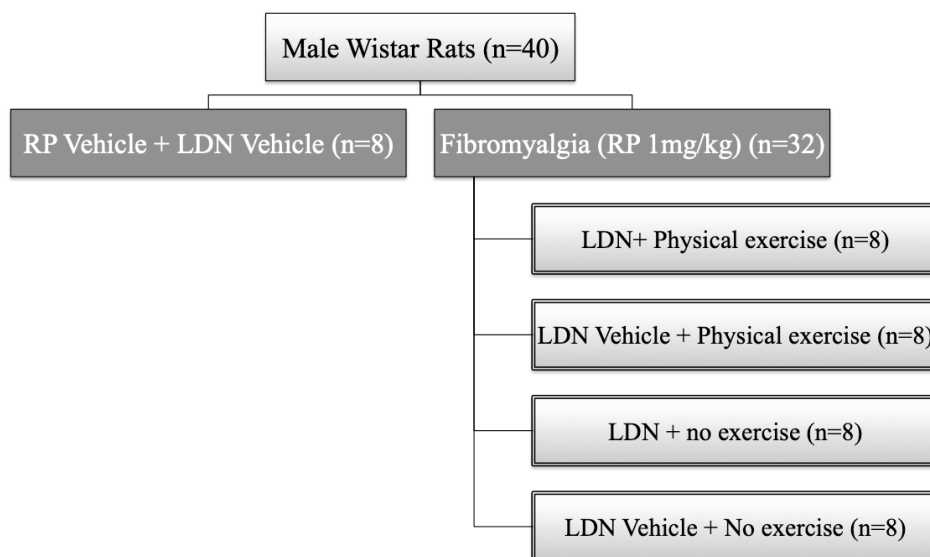
PhD, Dmitry Masalov; M. D.; Tatyana Romanova; PsyD, Arina Tyurina, M. D.; PhD, Vladimir Palatkin, M. D.; Tatyana Yaroslavtseva, M. D.; Anna Pecoraro, PsyD, and George Woody, M. D. **Anhedonia, depression, anxiety, and craving for opiates in opiate dependent patients stabilized on oral naltrexone or an extended release naltrexone implant.** Am J Drug Alcohol Abuse. Author manuscript; available in PMC 2017 Sep 1. Published in final edited form as: Am J Drug Alcohol Abuse. 2016 Sep; 42(5): 614–620. Published online 2016 Jul 19. doi: 10.1080/00952990.2016.1197231.

26 – Roche, D. J. O.; Worley, M. J.; Courtney, K. E.; Bujarski, S.; London, E. D.; Shoptaw, S.; Ray, L. A. **Naltrexone moderates the relationship between cue-induced craving and subjective response to methamphetamine in individuals with methamphetamine use disorder.** Psychopharmacology (Berl). 2017 Jul;234(13):1997-2007. doi: 10.1007/s00213-017-4607-8. Epub 2017 Mar 29.

Figures and Tables

Figure 1

A



B

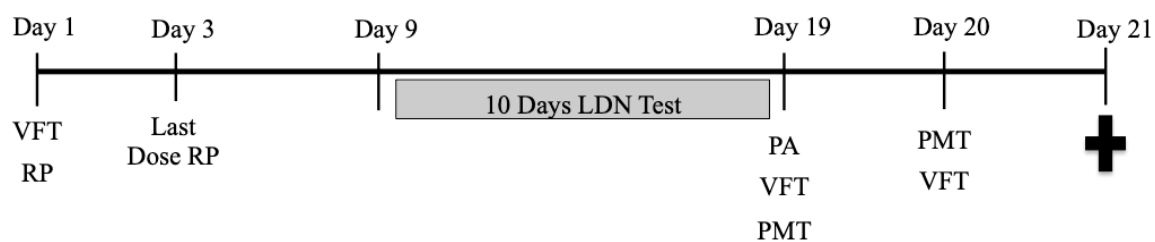


Figure 1: Experimental design. **LEGEND**

VFT: Von Frey Test. RP: Reserpine. LDN: Low Dose Naltrexone. PA: Physical Activity.
FST: Forced Swim Test. PMT: Plus Maze Test.



Death of animals for biological material collection.

Figure 2

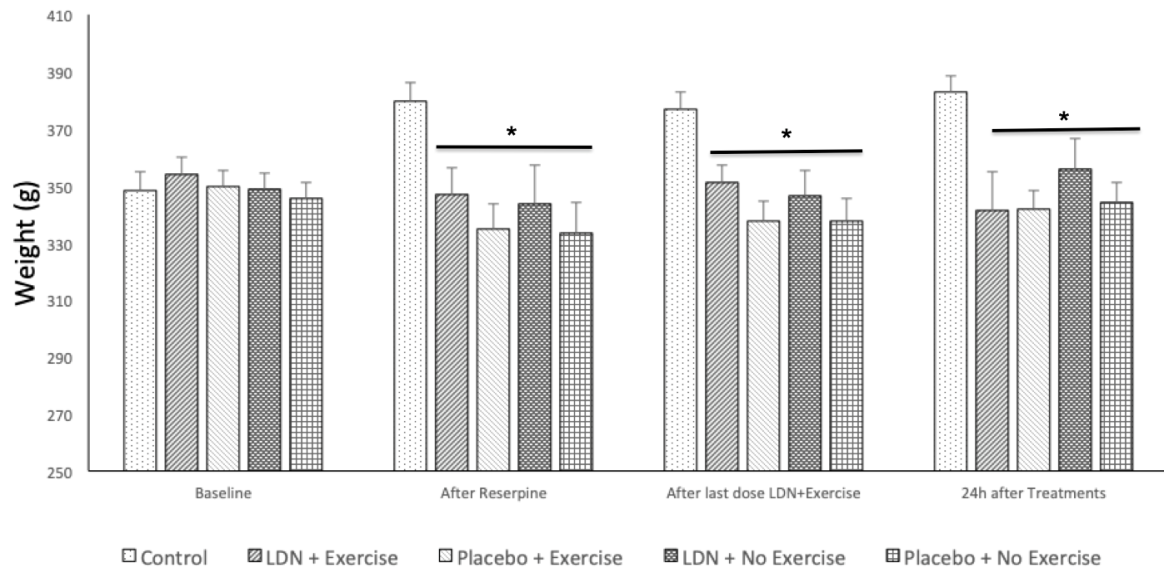


Figure 2: Effect of treatment on the electronic Von Frey test. * Different from other groups (P < 0.05). GEEE = Isolated group and time effect; group interaction * time.

Figure 3

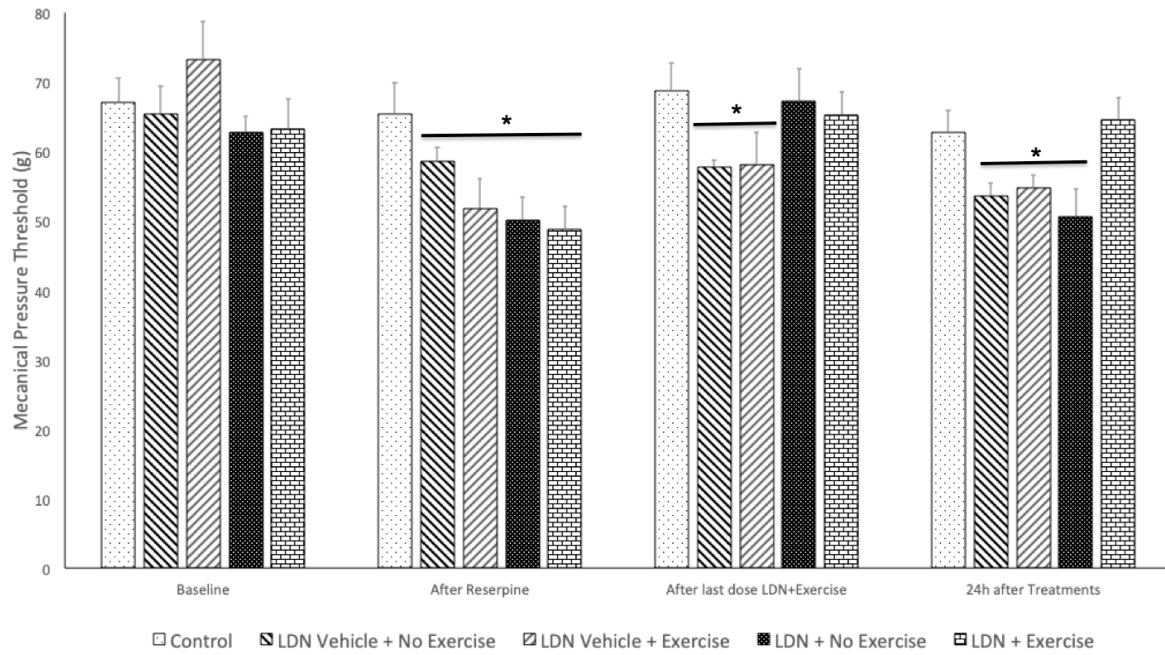


Figure 3: Data analysis from Forced Swim test. Wald Chi Square 12.073. Interaction between time x group $P < 0.02$. * different from LDN+exercise. ** different from reserpine vehicle, LDN+exercise and LDN+no exercise.

Figure 4

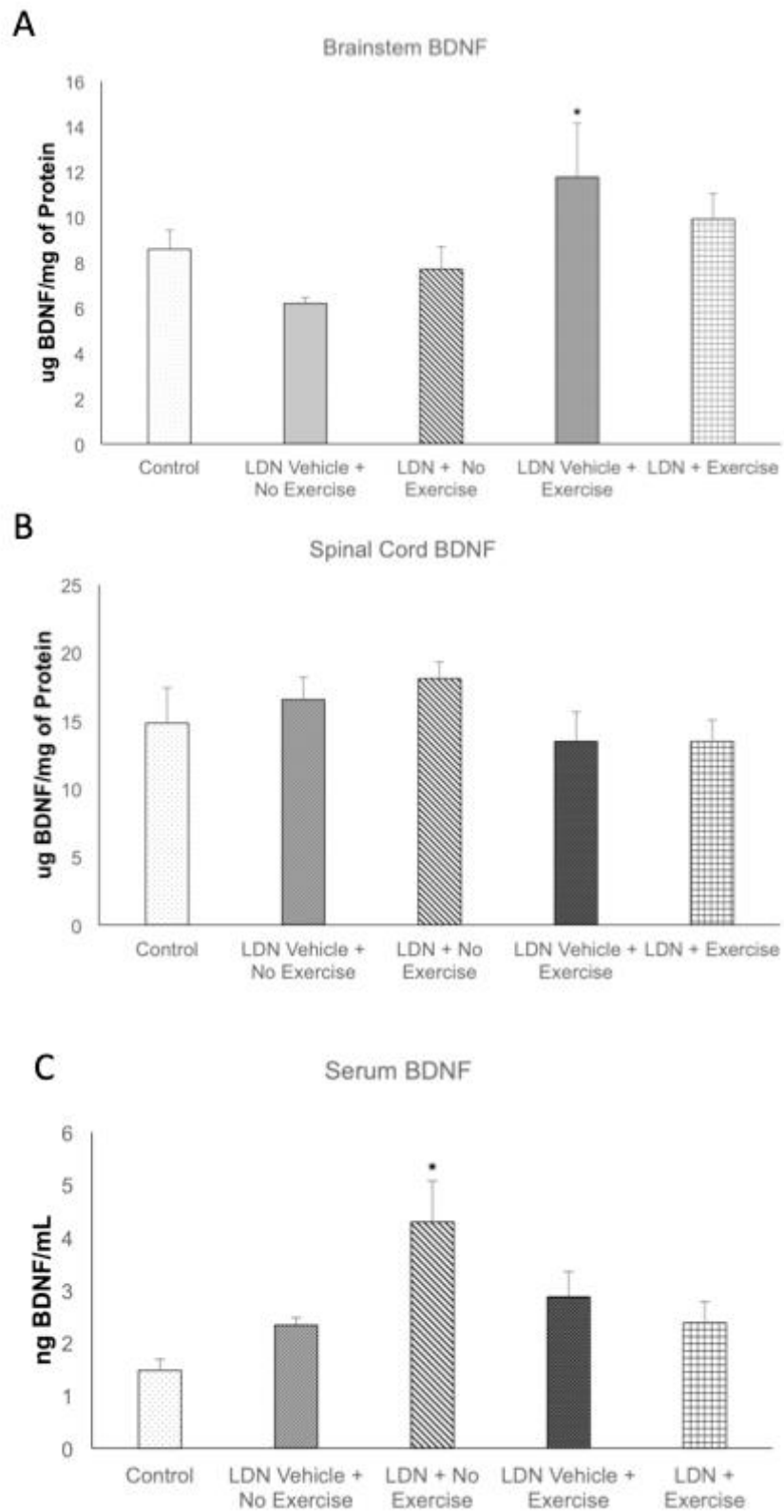


Figure 4: BDNF levels 24h after Treatments with LDN and one session physical exercise. Data expressed as mean $\pm$ SEM. (A) Brainstem of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). (B) Spinal Cord of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). (C) Serum of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Table 1: Data analysis from Plus Maze test.

	5 days After Model Induction	24h After Exercise + LDN	P Value
Fecal Boluses (n)			
Reserpine Vehicle	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	>0.05
LDN + Exercise	0.00 $\pm$ 0.00	0.50 $\pm$ 0.46	>0.05
Vehicle + Exercise	0.00 $\pm$ 0.00	0.37 $\pm$ 0.35	>0.05
LDN + No Exercise	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	>0.05
Vehicle + No Exercise	0.12 $\pm$ 0.11	0.00 $\pm$ 0.00	>0.05
P Value	>0.05	>0.05	
Entries in the open arms (n)			
Reserpine Vehicle	0.50 $\pm$ 0.18	1.50 $\pm$ 0.43	>0.05
LDN + Exercise	0.12 $\pm$ 0.12	0.75 $\pm$ 0.37	>0.05
Vehicle + Exercise	1.00 $\pm$ 0.43*	0.50 $\pm$ 0.19	>0.05
LDN + No Exercise	1.00 $\pm$ 0.53*	0.12 $\pm$ 0.12*	<0.05
Vehicle + No Exercise	0.50 $\pm$ 0.19	0.37 $\pm$ 0.26	>0.05

P Value	<0.05	<0.05	
Entries in the closed arms (n)			
Reserpine Vehicle	5.12 $\pm$ 0.78	8.37 $\pm$ 1.14	<0.05
LDN + Exercise	6.25 $\pm$ 1.19	5.75 $\pm$ 1.19	>0.05
Vehicle + Exercise	4.75 $\pm$ 1.11	3.50 $\pm$ 1.07*	<0.05
LDN + No Exercise	6.00 $\pm$ 1.26	5.50 $\pm$ 1.50	>0.05
Vehicle + No Exercise	4.00 $\pm$ 1.06	5.50 $\pm$ 0.79	>0.05
P Value	>0.05	<0.05	
Grooming (s)			
Reserpine Vehicle	5.00 $\pm$ 2.00	10.37 $\pm$ 3.69	<0.05^a
LDN + Exercise	6.50 $\pm$ 1.75	12.62 $\pm$ 4.13	<0.05^a
Vehicle + Exercise	7.87 $\pm$ 3.15	10.12 $\pm$ 2.15	<0.05^a
LDN + No Exercise	10.86 $\pm$ 2.82	24.75 $\pm$ 6.90	<0.05^a
Vehicle + No Exercise	8.50 $\pm$ 2.10	9.87 $\pm$ 2.68	<0.05^a
P Value	>0.05	>0.05	
Rearing (n)			
Reserpine Vehicle	17.87 $\pm$ 2.31	16.12 $\pm$ 2.20	>0.05
LDN + Exercise	15.87 $\pm$ 2.35	11.87 $\pm$ 1.96	<0.03

Vehicle + Exercise	14.00 $\pm$ 2.26	9.87 $\pm$ 2.33	> 0.05
LDN + No Exercise	19.00 $\pm$ 2.81	11.00 $\pm$ 1.94	< 0.001
Vehicle + No Exercise	13.37 $\pm$ 3.14	16.87 $\pm$ 1.87	> 0.05
P Value	> 0.05	> 0.05	

Time spent in the open arms

(s)

Reserpine Vehicle	10.37 $\pm$ 4.79	27.62 $\pm$ 9.21	< 0.05
LDN + Exercise	11.00 $\pm$ 5.10	12.87 $\pm$ 6.69	> 0.05
Vehicle + Exercise	23.12 $\pm$ 9.34	12.50 $\pm$ 5.16	> 0.05
LDN + No Exercise	10.87 $\pm$ 5.41	2.50 $\pm$ 2.34	$\leq$ 0.05
Vehicle + No Exercise	9.25 $\pm$ 3.40	4.75 $\pm$ 2.91	> 0.05
P Value	> 0.05	> 0.05	

Time spent in the closed arms

(s)

Reserpine Vehicle	289.62 $\pm$ 4.79	272.37 $\pm$ 9.21	< 0.02
LDN + Exercise	289.00 $\pm$ 5.10	287.12 $\pm$ 6.69	> 0.05
Vehicle + Exercise	268.50 $\pm$ 14.45	287.50 $\pm$ 5.16	> 0.05
LDN + No Exercise	289.25 $\pm$ 5.34	297.50 $\pm$ 2.34	< 0.05

Vehicle + No Exercise	290.75 $\pm$ 3.40	295.25 $\pm$ 2.91	> 0.05
P Value	> 0.05	> 0.05	
Protected head dipping (n)			
Reserpine Vehicle	7.50 $\pm$ 1.45	7.25 $\pm$ 1.97	< 0.05 ^a
LDN + Exercise	8.00 $\pm$ 1.53	4.37 $\pm$ 2.12	< 0.05 ^a
Vehicle + Exercise	5.37 $\pm$ 1.37	3.00 $\pm$ 0.47	< 0.05 ^a
LDN + No Exercise	8.00 $\pm$ 1.46	3.50 $\pm$ 1.47	< 0.05 ^a
Vehicle + No Exercise	6.00 $\pm$ 2.42	5.87 $\pm$ 1.28	< 0.05 ^a
P Value	> 0.05	> 0.05	
Non-protected head dipping (n)			
Reserpine Vehicle	1.62 $\pm$ 0.66	3.00 $\pm$ 1.04	> 0.05
LDN + Exercise	1.50 $\pm$ 0.71	2.00 $\pm$ 1.07	> 0.05
Vehicle + Exercise	4.62 $\pm$ 2.22	2.00 $\pm$ 0.95	> 0.05
LDN + No Exercise	4.50 $\pm$ 3.09	0.50 $\pm$ 0.47	> 0.05
Vehicle + No Exercise	2.25 $\pm$ 1.18	0.50 $\pm$ 0.31	> 0.05
P Value	> 0.05	> 0.05	

Data expressed as mean $\pm$ standard error. * different from control group. **a** time effect.

ARTIGO II – PRODUTO SOCIAL

Periodic: Biomedical and Clinical Research

Status: a ser submetido

CARTILHA EDUCATIVA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS VOLTADOS PARA MULHERES COM FIBROMIALGIA

EDUCATIONAL PHYSICAL EXERCISE CARTILAGE FOR FIBROMYALGIA WOMEN

Rafael Augusto Paes Lima Rocha¹. Andressa Souza^{1, 2*}.

Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano. Universidade La Salle, Canoas, RS.

Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

*Autor correspondente: Andressa de Souza

E-mail: andressasz@gmail.com

Universidade La Salle

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano.

Av. Victor Barreto, 2288. Prédio 7. Canoas-RS, CEP. 92010-000.

RESUMO

Introdução: a fibromialgia é reconhecida como uma condição heterogênea; acreditasse que esteja relacionada a distúrbios fisiológicos e bioquímicos da modulação da dor, fisiologia do sono, estado psicológico e fluxo sanguíneo cerebral. Além disso, pessoas com fibromialgia são frequentemente intolerantes à atividade física e tendem a ter um estilo de vida sedentário, o que aumenta o risco de morbidade adicional. Nesse sentido, estudos clínicos sugerem que o exercício diminui os sintomas de dor e melhora a função em pacientes com dor crônica. **Objetivo:** elaborar uma cartilha educativa de exercícios físicos para as mulheres com fibromialgia. **Materiais e Métodos:** estudo descritivo, desenvolvido em duas etapas: levantamento bibliográfico e a confecção de uma cartilha de exercícios físicos voltados para mulheres com fibromialgia. **Resultado:** o uso do material educativo

elaborado visa proporcionar um guia de exercícios físicos que poderão ser executados por todas as mulheres com fibromialgia, além de contribuir para uma mudança no estilo de vida sedentário. **Conclusão:** a cartilha educativa foi elaborada como instrumento capaz de oferecer uma orientação na prática de alguns exercícios físicos que visa trazer benefícios para o corpo e mente de seus usuários, que culminará na sua maior independência em relação às tarefas do cotidiano.

Palavras-chave: Fibromialgia. Exercício Físico. Materiais Educativos.

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia is recognized as a heterogeneous condition; it is believed to be relating to physiological and biochemical disorders of pain modulation, sleep physiology, psychological state, and cerebral blood flow. In addition, people with fibromyalgia are often intolerant to physical activity and tend to have a sedentary lifestyle, which increases the risk of additional morbidity. In this sense, clinical studies suggest that exercise decreases pain symptoms and improve function in patients with chronic pain. **Objective:** To develop an educational exercise booklet for women with fibromyalgia. **Materials and Methods:** A descriptive study, developed in two steps: bibliographic survey and the preparation of a physical exercise booklet aimed at women with fibromyalgia. **Result:** The use of the elaborated educational material aims to provide a guide of physical exercises that can be performed by all women with fibromyalgia, besides contributing to a change in sedentary lifestyle. **Conclusion:** the educational booklet was designed as an instrument able to offer guidance in the practice of some physical exercises that aims to bring benefits to the body and mind of its users, which will culminate in their greater independence in relation to daily tasks.

Keywords: Fibromyalgia. Physical Exercise. Educational Materials.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia é reconhecida como uma condição heterogênea e acreditasse que esteja relacionada a distúrbios fisiológicos e bioquímicos da modulação da dor, fisiologia do sono, estado psicológico e fluxo sanguíneo cerebral⁸. Embora seja comum, a origem da fibromialgia não é completamente compreendida. Alguns reumatologistas relatam que esta patologia é um distúrbio específico da dor e a denominam como uma síndrome de sensibilidade central⁹. No entanto, um estudo recente indicou que a fibromialgia pode estar associada a uma degeneração dos neurônios periféricos de pequenas fibras, demonstrando outro aspecto fisiopatológico a ser considerado¹.

A miríade de sintomas afeta significativamente a qualidade de vida e resulta em deficiências físicas e psicossociais, com implicações de longo alcance para a família, o emprego e a independência¹⁰. Além disso, pessoas com fibromialgia são, frequentemente, intolerantes à atividade física e tendem a ter um estilo de vida sedentário, o que aumenta o risco de morbidade adicional¹².

Como resultado de extensas queixas somáticas e incapacitantes, as pessoas com fibromialgia normalmente realizam um maior número de consultas médicas a cada ano e recrutam mais especialistas em seus cuidados². Nesse sentido, estudos clínicos sugerem que o exercício diminui os sintomas de dor e melhora a função em pacientes com dor crônica¹¹.

Observa-se que durante o exercício, o aumento do estresse de cisalhamento, causado pelo aumento do fluxo sanguíneo e pela distorção induzida pela contração muscular dos vasos de resistência, estimula a eNOS e a nNOS. Além disso, microdano às miofibrilas durante as contrações musculares libera e / ou estimula as células inflamatórias, ativando a iNOS. Os glóbulos vermelhos liberam ATP em ambientes de baixo oxigênio e pela deformação causada por contrações musculares. Desta forma, o ATP liga-se aos receptores purinérgicos no endotélio, levando a ativação da eNOS e consequentemente a produção de NO³. Desta forma, os benefícios oriundos da prática de exercício estão associados à maior produção de agentes vasodilatadores derivada do endotélio, que proporcionará redução da resistência vascular periférica e, consequentemente a diminuição do processo inflamatório.

Face aos aspectos aqui mencionados, constatamos, de forma categórica, que o exercício físico contribui para mudanças fisiológicas que se traduzem em uma melhor qualidade de vida. Neste sentido, pessoas que apresentam patologia associada à fibromialgia terão os seus sintomas minimizados e sendo capazes de realizar atividades cotidianas que refletirão em um melhor bem-estar físico e mental.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo que foi construído seguindo uma metodologia padrão, que resultou em um produto técnico de material didático educativo, abrangendo as mulheres que apresentam um quadro de fibromialgia. Essa cartilha foi desenvolvida respeitando as seguintes etapas, a saber: 1. Levantamento bibliográfico; 2. Confeção de uma cartilha de exercícios físicos voltados para mulheres com fibromialgia.

1. Levantamento bibliográfico; A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados LILACS, Medline/Pubmed, utilizando os seguintes descritores: “Exercício Físico”, “Mulheres com Fibromialgia”, “Material Educativo”. O processo de construção da cartilha foi estruturado a partir da análise de dezesseis artigos referente a diversos tipos de exercícios físicos direcionados às mulheres com fibromialgia, publicados entre o período de 2009 a 2019. Entretanto, nenhum desses artigos apresentava material educativo de exercícios físicos específicos para mulheres com fibromialgia.

2. Elaboração da cartilha educativa: Considerando os aspectos no processo de construção da cartilha, a mesma foi elaborada com a finalidade de orientar a prática de determinados exercícios físicos em mulheres com fibromialgia. Nessa fase, a cartilha foi elaborada conforme as recomendações para concepção e eficácia de materiais educativos, de acordo com as seguintes características: organização, conteúdo, linguagem clara e sucinta, layout, aprendizagem e ilustração. Posteriormente, foi consultado especialista em Desenho Industrial para a confecção das figuras de modo atrativo, de fácil compreensão e de acordo com o contexto do público-alvo. O programa utilizado para a diagramação da cartilha foi o Adobe Illustration e as imagens foram recolhidas da Internet com direitos de autoria livre (<https://pt.shopify.com/burst>) e do EB20-MC-10.350. Treinamento Físico Militar. 4ª Edição, 2015.

Ainda nessa etapa foram utilizadas as orientações relacionadas à linguagem, ilustração e o *layout* que o educador físico deve julgar importante para elaborar materiais educativos impressões de modo a torná-los legíveis, compreensíveis, eficazes e culturalmente relevantes, de acordo com o padrão de especialistas da área. A versão final da cartilha educativa intitulada “*Exercícios Físicos voltados para Mulheres com Fibromialgia*” tem a dimensão 42x59,4cm e possui 06 (seis) páginas frente e verso; conteúdo: capa, , apresentação e contracapa.

A divulgação desse material será disponibilizado na internet e no site da Universidade, pelo fato de haver falta de recurso financeiro para a sua reprodução. Ao disponibilizarmos tal material educativo, tornar-se importante conhecer o impacto do seu acesso e utilização pelos usuários a fim de aprimorar seu conteúdo.

RESULTADOS

Espera-se que os benefícios do estudo, corroborado com a própria confecção da cartilha, proporcionará um guia de exercícios físicos que poderão ser executados por todas as mulheres com fibromialgia. Contribuirá, também, para uma mudança no estilo de vida sedentário, característica, esta, evidenciada em pessoas com este quadro de patologia, cujos aspectos conduzirão para uma melhor qualidade de vida, com implicações para a família, para o desenvolvimento profissional e para a sua própria independência. Houve uma busca em associar conteúdo rico em informações claras e objetivas, com linguagem acessível a todos os usuários (ver figura 1).

Foi utilizada uma mescla de texto e figuras ilustrativas na cartilha, visando, com isso, torná-lo de fácil compreensão e execução. Face ao levantamento bibliográfico, constatou-se que o uso recorrente de materiais educativos no processo de educação em saúde viabilizou novas alternativas de acesso a conteúdos autoexplicativos que proporcionam esclarecimentos acerca desse tipo de patologia, bem como a aplicação de exercícios que minimizarão os seus sintomas. Entretanto, é notório afirmar que o manual educativo não substitui as recomendações e diretrizes médicas.

Figura 1



Cartilha Educativa de Exercícios
Físicos para mulheres com
fibromialgia

Apresentação

Embora seja comum, a origem da fibromialgia não é completamente compreendida. A fibromialgia é reconhecida como uma condição heterogênea e acreditasse que esteja relacionada a distúrbios fisiológicos e bioquímicos da modulação da dor, fisiologia do sono, estado psicológico e fluxo sanguíneo cerebral. Além disso, pessoas com fibromialgia são frequentemente intolerantes à atividade física e tendem a ter um estilo de vida sedentário, o que aumenta o risco de morbidade adicional.

Neste sentido, estudos clínicos sugerem que o exercício diminui os sintomas de dor e melhora a função em pacientes com dor crônica, incluindo aqueles com síndromes de dor que se acredita ter um componente neuropático. Sendo assim, o principal propósito desta cartilha é conduzir a realização de alguns exercícios físicos cujos benefícios são relevantes para uma melhor qualidade de vida

Exercício 1.

*Corrida com
Elevação dos Joelhos*

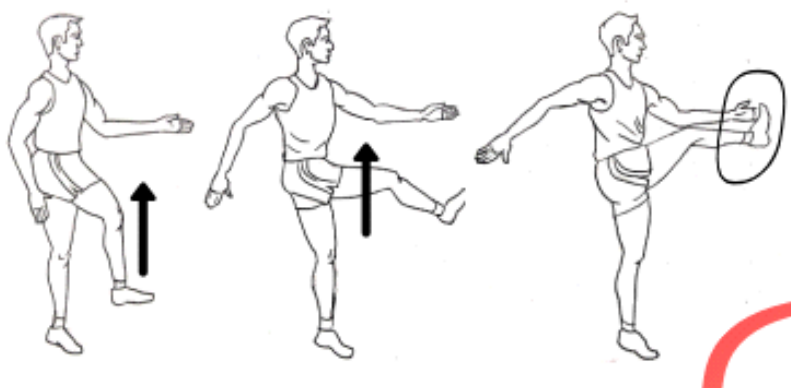
15 a 20s de corrida elevando os joelhos, alternadamente, até a altura dos quadris



Exercício 2.

*Corrida com Extensão
da Perna à Frente*

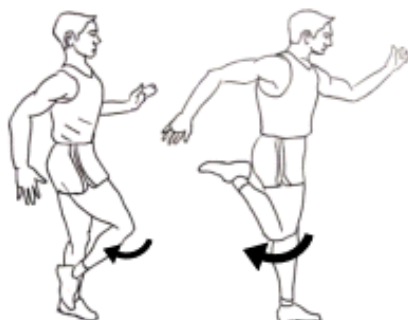
15 a 20s de corrida elevando a perna estendida à frente e de maneira alternada. A cada três passos o movimento deve ser repetido



Exercício 3.

Corrida com Elevação dos Calcânhares

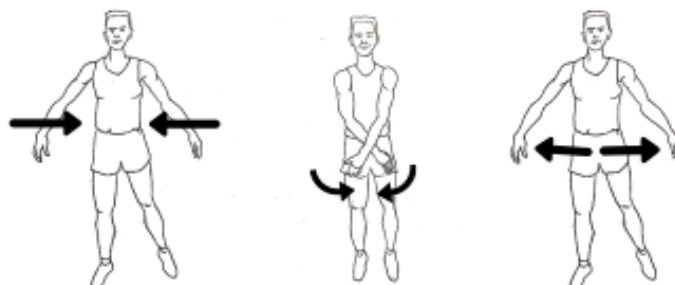
15 a 20s de corrida elevando os calcânhares, alternadamente, até a altura dos glúteos, buscando manter o tronco na vertical



Exercício 4.

Corrida Lateral

15 a 20s de corrida com passada lateral, sem cruzar as pernas, mantendo a mesma direção de deslocamento. Ao terminar, inverter a frente mantendo a direção de deslocamento e prosseguindo por mais 15 a 20s





Exercício 5.

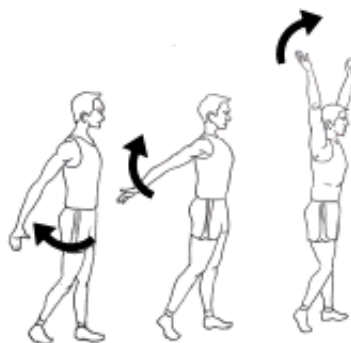
Corrida com Torção de Tronco

15 a 20s de corrida com torção de tronco, com a perna sendo levemente elevada e lançada no sentido contrário ao do giro do tronco. O movimento será repetido a cada três passadas. Obs: deverá haver o cuidado para não se realizar flexão junto com a torção, para evitar o cisalhamento das vértebras.

Exercício 6.

Corrida com Circundução dos Braços

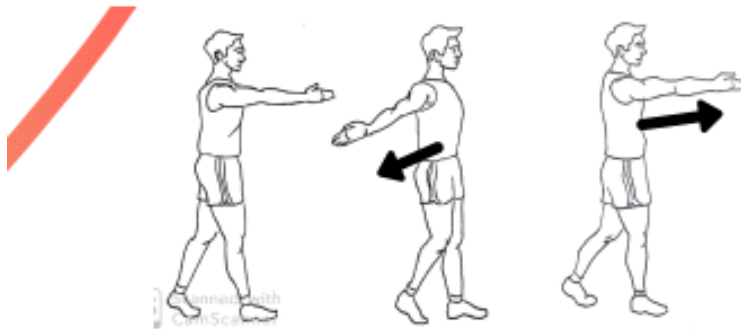
15 a 20s de corrida, com circundução dos braços para frente, seguida de mais 15 a 20s de corrida, com circundução dos braços para trás. Os braços deverão passar o mais próximo possível das orelhas, de acordo com a amplitude articular individual



Exercício 7.

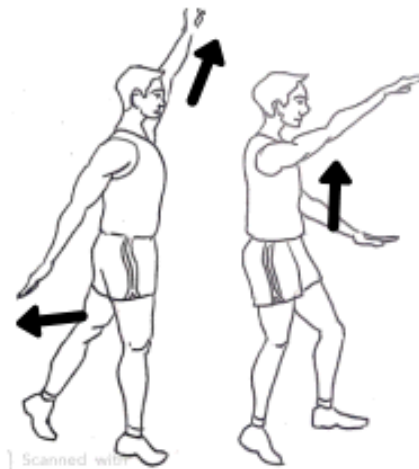
Adução e Abdução de Braços na Horizontal

15 a 20s de corrida ritmada (saltitando), com adução dos braços à frente, executando duas batidas de mãos, seguida da abdução dos braços para trás, hiperestendendo-os também por duas vezes



Exercício 8.

Extensão Alternada de Braços na Vertical



15 a 20s de corrida ritmada (saltitando), com extensão alternada dos braços na vertical, de maneira que, quando o braço esquerdo estiver para cima, a perna direita estará à frente e vice-versa

Exercício 9.

Polichinelo

15 a 20s de corrida ritmada (saltitando), com a execução de batidas de mãos acima da cabeça, seguidas de batidas de mãos nas coxas



REFERENCIAS

EB 20 – MC – 10.350 – Treinamento Físico Militar

As imagens foram retiradas do site BURST. “Conforme nossas licenças, você não precisa dar crédito ao fotógrafo ou ao BURST”.

Layout e diagramação: Gustavo de Moraes [Stahl](#).

Cartilha Educativa de exercício físico para mulheres com fibromialgia.

DISCUSSÃO

A escolha do tema para a confecção da cartilha educativa surgiu a partir do desenvolvimento da dissertação do mestrado que abordava a combinação de naltrexona e exercício físico em um quadro de fibromialgia. Sendo assim, observou-se a relevância da criação de algo que pudesse contribuir para uma mudança de hábito que trará benefícios para a saúde e bem estar social. Cartilhas educativas confeccionadas de maneira clara, simples e objetiva, poderão proporcionar um melhor esclarecimento daquilo que se deseja oferecer aos seus usuários, diminuindo o sedentarismo e aumentando a sua qualidade de vida no que se refere à realização das atividades cotidianas⁴.

Muitos estudos evidenciam a eficiência do uso da cartilha educativa, reforçando que este tipo de material poderá promover mudanças significativas na aquisição de conhecimentos e na contribuição do processo de adaptação frente às doenças crônicas sem possibilidade de cura⁵. A pesquisa para a base teórica capacitou o autor a coordenar as ideias e elaborar a primeira versão da cartilha educativa. Estudos que abordem a prática da atividade física sobre esta temática corroboram para esclarecer a sua relação com o estado físico e a saúde do paciente, e, com isso, atingir o objetivo da cartilha⁶.

No processo referente ao método adotado para a elaboração dessa cartilha, levamos em consideração que ao mudarmos os nossos hábitos em relação à atividade física estaremos desenvolvendo além de um corpo mais saudável, aspectos relacionados à autoconfiança, equilíbrio emocional, resistência física e mental, dentre outros⁷. Sabe-se que o exercício físico, aponta a maneira de coligar a teoria à prática com o objetivo de que haja a possibilidade da ocorrência de uma mudança de atitude face aos problemas vividos. Sendo assim, a confecção da cartilha educativa tem uma contribuição significativa na vida desses pacientes e favorecerá a mudança do estilo de vida.

Nesse contexto, cartilhas educativas com este propósito visam desenvolver comportamentos positivos e aumentar a adesão ao reconhecimento que a atividade física é um dos pilares para um corpo e mente saudável². O educador físico precisa compreender as questões relacionadas à fibromialgia, pois poderá, por meio da individualidade biológica, oferecer benefícios cada vez mais notórios para este tipo de público. Deve estar disponível para um diálogo e sadio relacionamento com esses pacientes, ressaltando os aspectos

atinentes à limitação que este tipo de patologia proporciona e baseado em tais referências desenvolver o exercício físico na intensidade adequada.

Assim, as decisões e os anseios dos usuários e dos profissionais de educação física devem ser discutidos, visando proporcionar informações adequadas para a sua prática, que acarretará em uma melhor qualidade de vida dos pacientes. Tendo concluído a construção da cartilha, o estudo não finaliza aqui, ressalta-se que a cartilha educativa de exercícios físicos para mulheres com fibromialgia passará por atualizações frente ao crescimento científico e realizar pesquisas futuras para avaliar a sua eficácia.

CONCLUSÃO

Para elaboração da cartilha educativa de exercício físico para mulheres com fibromialgia foram incluídas as recomendações da literatura científica, experiência e vivência profissional na área de treinamento esportivo. Os materiais informativos educativos são adaptados para linguagem de domínio do público alvo, onde são facilmente compreensíveis, claros e objetivos. Isso trará subsídio para os exercícios que podem ser efetivamente executados, com o intuito de proporcionar uma melhor saúde corporal e mental que facilitarão a realização de tarefas diárias.

Acredita-se que o uso desse material por parte desse público alvo tornará evidente os seus benefícios, além de encorajar outras pessoas para a realização desses exercícios. Esta cartilha se constitui em uma tecnologia ilustrada capaz de favorecer a compreensão por parte do seu usuário, de forma que venha a facilitar a aquisição de conhecimentos e propiciar uma melhor maneira de atenuar os sintomas advindos desta patologia.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- 1 – Sumpton, J. E.; Moulin, D. E. **Fibromyalgia**. Handb Clin Neurol. 2014;119:513-27. doi:10.1016/B978-0-7020-4086-3.00033-3. Review. PubMed PMID: 24365316.
- 2 – Onder, H.; Hamamci, M.; Alpua, M.; Ulusoy, E. K. **Comorbid fibromyalgia in migraine patients: clinical significance and impact on daily life**. Neurol Res. 2019 Oct;41(10):909-915. doi: 10.1080/01616412.2019.1630164. Epub 2019 Jun 20. PubMed PMID: 31221031.
- 3 – Da Rocha, A. P.; Mizzaci, C. C.; Nunes Pinto, A. C.; Da Silva Vieira, A. G.; Cevile, V.; Trevisani, V. F. M. **Tramadol for Management of Fibromyalgia Pain and Symptoms: Systematic Review**. Int J Clin Pract. 2019 Dec 4:e13455. doi: 10.1111/ijcp.13455. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31799728.
- 4 – Verbunt, J. A.; Pernot, D. H.; Smeets, R. J. **Disability and quality of life in patients with fibromyalgia**. Health Qual Life Outcomes. 2008 Jan 22;6:8. doi:10.1186/1477-7525-6-8. PubMed PMID: 18211701; PubMed Central PMCID: PMC2265693.
- 5 – Bidonde, J.; Busch, A. J.; Schachter, C. L.; Overend, T. J.; Kim, S. Y.; Góes, S. M.; Boden, C.; Foulds, H. J. **Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia**. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 21;6:CD012700. doi: 10.1002/14651858.CD012700. Review. PubMed PMID: 28636204; PubMed Central PMCID: PMC6481524.
- 6 – Sosa-Reina, M. D.; Nunez-Nagy, S.; Gallego-Izquierdo, T.; Pecos-Martín, D.; Monserrat, J.; Álvarez-Mon, M. **Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials**. Biomed Res Int. 2017;2017:2356346. doi: 10.1155/2017/2356346. Epub 2017 Sep 20. Review. PubMed PMID: 29291206; PubMed Central PMCID: PMC5632473.
- 7 – Galdino, G. S.; Duarte, I. D.; Perez, A. C. **Central release of nitric oxide mediates antinociception induced by aerobic exercise**. Braz J Med Biol Res. 2015.
- 8 – Moura, I. H. de; Silva, A. F. R. da; Rocha, A. do E. S. de H.; Lima, L. H. de O.; Moreira, T. M. M.; & Silva, A. R. V. da. (2017). **Construction and validation of**

educational materials for the prevention of metabolic syndrome in adolescents. Revista Latino-Americana de Enfermagem, 25(0). doi:10.1590/1518-8345.2024.2934.

9 – OLIVEIRA, Sheyla Costa de; LOPES, Marcos Venícios de Oliveira; FERNANDES, Ana Fátima Carvalho. **Construção e validação de cartilha educativa para alimentação saudável durante a gravidez.** Rev. Latino-Am. Enfermagem, v. 22, n. 4, jul./ 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v22n4/pt_0104-1169-rlae-22-04-00611.pdf . Acesso em: 17 de junho de 2018. Disponível em: <http://www.sbis.org.br/cbis2012/arquivos/123.pdf> . Acesso em: 01 de junho de 2018.

10 – Geneen, L. J.; Moore, R. A.; Clarke, C.; Martin, D.; Colvin, L. A.; Smith, B. H. **Physical activity and exercise for chronic pain in adults:** an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 24;4:CD011279. doi: 10.1002/14651858.CD011279.pub3. Review. PubMed PMID: 28436583; PubMed Central PMCID: PMC5461882.

11 – Manual de Campanha EB20-MC-10.350 **Treinamento Físico Militar**, 4a Edição, 2015.

12 – Bidonde ,J.; Busch, A. J.; Van der Spuy, I.; Tupper, S.; Kim, S. Y.; Boden, C. **Whole body vibration exercise training for fibromyalgia.** Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 26;9:CD011755.

VI – CONSIDERAÇÕES FINAIS

VI – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização desta dissertação, os resultados obtidos permitiram emitir as seguintes conclusões:

- A LDN promove alívio dos sintomas da dor em modelo animal de fibromialgia. Tal aspecto é ratificado pelo mecanismo de up-regulation que se traduz em um efeito anti-hiperalgésico.
- O efeito analgésico de dez dias de tratamento com LDN, não é observado 24h após a sua última dose.
- O exercício físico sustenta o efeito analgésico promovido pela LDN por até 24h, após a sua última dose, haja vista que a liberação de beta-endorfinas e outros peptídeos opióides endógenos podem ser responsáveis pelo aumento do limiar nociceptivo observado.
- A combinação de LDN e exercício físico aumentaram os níveis de BDNF. Ratificamos que a associação do BDNF com a plasticidade neuronal e a sobrevivência das células reflete no potencial sináptico, importante mecanismo de resposta aos estímulos térmicos, mecânicos e químicos.
- Não houve benefício da LDN sobre os sintomas da ansiedade.
- Uma única sessão de exercício físico não produz efeito na diminuição da ansiedade. No entanto, sugere-se que estudos futuros investiguem o exercício físico prolongado nesse modelo animal, tendo em vista que proporciona adaptações fisiológicas que proporcionam benefícios psíquico e físico para os seus praticantes.
- A LDN, o exercício físico e a combinação de ambos, contribuem para a diminuição do limiar da dor, mas não atua na ansiedade. É relevante mencionar que pacientes com este tipo de patologia manifestam um quadro clínico de grande complexidade, onde problemas psicológicos podem afetá-los.

VII – ANEXO

VII – ANEXO A

APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Certificamos que o projeto abaixo, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) e pelas áreas de apoio indicadas pelo pesquisador.

Projeto: 2018/0515

Título: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA COMBINAÇÃO DE NALTREXONA E EXERCÍCIO FÍSICO EM UM MODELO ANIMAL DE FIBROMIALGIA

Pesquisador Responsável: IRACI LUCENA DA SILVA TORRES

Equipe de Pesquisa:

CAMILA LINO DE OLIVEIRA

LICIANE FERNANDES MEDEIROS

VANESSA SILVA DE SOUZA

STEFANIA GIOTTI CIOATO

ANDRESSA DE SOUZA

Data de Aprovação:

Data de Término: 28/08/2020

Espécie/Linhagem	Sexo/Idade	Quantidade
RATO HETEROGÊNICO	F/60 Dia(s)	40

- Os membros da CEUA/HCPA não participaram do processo de avaliação onde constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada à CEUA/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEUA/HCPA.



Assinado digitalmente por:
PATRICIA ADILTON PROLLA
Grupo de Pesquisa e Pós-graduação
05/04/2019 10:38:07

Impresso do sistema AGHUse-Pesquisa por RAFAEL LEAL ZIMMER em 26/03/2019 13:53:50

Delegação de Funções

Projeto de Pesquisa: 2018-0515 - AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA COMBINAÇÃO DE NALTREXONA E EXERCÍCIO FÍSICO EM UM MODELO ANIMAL DE FIBROMIALGIA

CAAE:

Pesquisador Responsável: IRACI LUCENA DA SILVA TORRES

Nome	Formação	Assinatura	Rúbrica	Funções atribuídas	Período delegação	
					Início	Fim
CAMILA LINO DE OLIVEIRA				APLICAR INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	01/12/2018	01/12/2019
				ORGANIZAR MATERIAL DO ESTUDO	30/08/2018	28/08/2020
LICIANE FERNANDES MEDEIROS				ANALISAR DADOS COLETADOS	01/12/2018	01/12/2019
				APLICAR INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	01/12/2018	01/12/2019
				GERENCIAR ESTUDO	30/08/2018	28/08/2020
				ORGANIZAR MATERIAL DO ESTUDO	30/08/2018	28/08/2020
IRACI LUCENA DA SILVA TORRES				CADASTRAR E ATUALIZAR PROJETO	01/12/2018	01/12/2019
				GERENCIAR ESTUDO	01/12/2018	01/12/2019
				GERENCIAR RECURSOS FINANCEIROS DO ESTUDO	01/12/2018	01/12/2019
RODRIGO HERNANDES PALUDO				ANALISAR DADOS COLETADOS	30/08/2018	28/08/2020
				APLICAR INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	30/08/2018	28/08/2020
ANDRESSA DE SOUZA				ANALISAR DADOS COLETADOS	01/12/2018	01/12/2019
				GERENCIAR ESTUDO	01/12/2018	01/12/2019
ELISANGELA DE MORAES ROCHA						
VANESSA SILVA DE SOUZA				APLICAR INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	01/12/2018	01/12/2019
BETTEGA COSTA LOPES						
RAFAEL LIMA						
MARIANE CASTRO						
STEFANIA GIOTTI CIOATO				APLICAR INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	01/12/2018	01/12/2019

Declaração do Pesquisador Responsável:

Confirmando que as pessoas listadas são qualificadas e foram devidamente treinadas para as funções atribuídas. Delego as respectivas funções, as quais serão realizadas sob minha supervisão. Entendo que sou o responsável final pela condução da pesquisa.

VIII – DIVULGAÇÕES

VIII – DIVULGAÇÕES

Produção científica durante o período de mestrado (2018-2019).

Resumos publicados em Anais de Congressos:

- **Rocha, R. A. P. L.**; Souza, A.; Baixas doses de naltrexona e exercício físico na modulação da dor em fibromialgia: revisão de literatura. Anais da XIV SEFIC Unilasalle 2018 - Ciência e Tecnologia para a redução das desigualdades. ISSN: 1983-6783.
- **Rocha, R. A. P. L.**; Souza, A.; Pain modulation on fibromyalgia: low dose naltrexone and physical exercise. Annals of X International Symposium on Neuromodulation, 2018 v1, p1-27. ISBN:978-1-7342025-0-2.
- **Rocha, R. A. P. L.**; Rocha, E. M.; Souza, V. S.; Lopes, B. C.; Medeiros, L. F.; Souza, A. Efeito Analgésico da Associação de Baixas Doses de Naltrexona e Exercício Físico em Modelo de Fibromialgia. Anais do SEFIC 2019.
- Paludo, R. H.; **Rocha, R. A. P. L.**; Rocha, E. M.; Souza, V. S.; Lopes, B. C.; Castro, M. S.; Medeiros, L. F.; Caumo, W.; Torres, I. L. S.; Souza, A. Low-Dose Naltrexone effects in pain modulation in Fibromyalgia Rats. Annals of XI International Symposium on Neuromodulation.