



Exercício resistido promove reparo no musculoesquelético em modelo experimental de artrite reumatoide

Resisted exercise promotes repair in musculoskeletal structure in experimental model of rheumatoid arthritis

Liziane Nunes Conrad Costa^{1*}, Izabela Rodrigues Camilo², Morgana Neves³, Ana Caroline Barbosa Retameiro⁴, Gladson Ricardo Flor Bertolini⁵, Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro⁶, Rose Meire Costa⁷

¹ Aluna do Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde (Mestrado). Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel (PR), Brasil. ² Aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Mestrado). Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Araranguá (SC), Brasil. ³ Fisioterapeuta. Mestrado em Biociências e Saúde. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel (PR), Brasil. ⁴ Mestrado em Biociências e Saúde. Aluna do Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde (Doutorado). Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel (PR), Brasil. ⁵ Professor associado no curso de graduação em Fisioterapia e no Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel (PR), Brasil. ⁶ Professora Associada no Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas; Professora Permanente na Residência de Cuidados Intensivos e no Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel (PR), Brasil. ⁷ Professora associada nos cursos de Licenciatura em Medicina e Ciências Biológicas e no Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel (PR), Brasil.

*Autor correspondente: Liziane Nunes Conrad Costa - E-mail: liziconrad@gmail.com

RESUMO

Distúrbios decorrentes da artrite reumatoide (AR) resultam em incapacitação funcional, com reflexos econômicos e sociais aos sistemas de saúde. Uma alternativa terapêutica que tem sido proposta é a atividade física na modalidade resistida. O presente estudo analisou os efeitos do exercício resistido de subida em escada (ERSE) na histomorfologia do músculo extensor longo dos dedos (EDL) de ratos *Wistar*, em modelo experimental de AR. Ratos machos (n=20) foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos. A lesão da AR foi induzida por administração intra-articular de Adjuvante Completo de Freund (CFA). Os resultados revelaram que a AR alterou a histomorfometria das fibras do EDL e que o ERSE promoveu reparo muscular, sugerindo sua eficiência na restauração da funcionalidade muscular. Ainda, o ERSE pode ser uma opção de tratamento voltado à melhoria na qualidade de vida dos portadores de AR.

Palavras-chave: Artrite reumatoide. Alteração histomorfométrica. Reparo muscular.

ABSTRACT

Disorders from rheumatoid arthritis (RA) result in functional disability, with economic and social impacts on health systems. A therapeutic alternative that has been proposed is physical activity in the resisted modality. Current study analyzed the effects of resistance exercise on stairs (ERSE) on the histomorphology of the extensor digitorum longus muscle (EDL) of *Wistar* rats in an experimental model of RA. Male rats (n=20) were randomly assigned to four groups. RA injury was induced by intra-articular administration of Freund's Complete Adjuvant (CFA). Results revealed that RA altered the histomorphometry of EDL fibers and that ERSE promoted muscle repair, suggesting its efficiency in restoring muscle functionality. Furthermore, ERSE may be a treatment option to improve the life quality of people with RA.

Keywords: Histomorphometric alteration. Muscle repair. Rheumatoid arthritis.

Recebido em: Maio 03, 2020
Aceito em: Setembro 16, 2020

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR), doença inflamatória crônica de efeito sistêmico, é amplamente conhecida por destruir progressivamente os componentes estruturais articulares, tendo em vista sua natureza autoimune¹⁻⁴ e a dispersão de proteínas inflamatórias no líquido sinovial.^{2,4} O cenário clínico da doença, composto por poliartrite simétrica, dor, deformidades, erosão óssea, nódulos reumatoides, edema e rigidez articular, resulta em sérias limitações na mobilidade de seus portadores, bem como no aumento de outras comorbidades, prejudicando sua qualidade de vida.^{1,3}

Em virtude do caráter inflamatório sistêmico, algumas manifestações extra articulares também são observadas nos portadores de AR.^{1,4-6} De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia, estruturas como a pele, unhas, rins, coração, pulmão, sistema nervoso, olhos, sangue e músculos⁶⁻⁸ também podem ser acometidos pela doença e sofrer alterações.

No que se refere ao sistema musculoesquelético, estudos têm demonstrado que a inflamação compromete a fisiologia muscular,^{5,7,9} afeta a renovação muscular normal e as respostas à lesão.^{7,9} A AR está relacionada à uma série de alterações morfológicas e funcionais que comprometem o tecido e o sistema locomotor,^{5-7,9} desencadeando processos de atrofia muscular, via caquexia e sarcopenia reumatoide,^{7,10-12} e, conseqüentemente, redução da força muscular.^{5,7}

Além dos prejuízos da AR à capacidade funcional dos pacientes,^{1,5-9} verifica-se também os impactos diretos e indiretos da doença na economia.⁶ Em virtude das aposentadorias precoces por invalidez,¹⁵ tratamentos hospitalares, ambulatoriais e medicamentosos,¹⁶ pacientes com essa patologia são muito onerosos aos cofres públicos, mais especificamente em relação ao Sistema Único de Saúde e à Previdência Social no Brasil. Além disso, ressalta-se que o tratamento farmacológico pode ser complicado devido à toxicidade e às contraindicações de medicamentos.^{16,17} Nessa conjuntura, se faz relevante a busca por tratamentos alternativos que sejam menos dispendiosos e atuem

no controle da doença sem causar maiores danos teciduais ao paciente.

O exercício físico tem sido explorado como modalidade terapêutica de grande relevância para a gestão da doença.^{1,3,4,7,9,18-20} O exercício na modalidade resistida é indicado para a manutenção de força e ganho de massa muscular.^{4,9,18,19} Atua na reversão dos processos de atrofia, além de ser atenuador dos sintomas inflamatórios, especialmente do quadro algico, promove a melhora funcional na amplitude de movimento articular, força e resistência muscular,^{1,5,9} além dos ganhos em parâmetros cardiovasculares.^{1,8}

Considerando as questões éticas e o difícil controle de pesquisas realizadas em humanos, modelos experimentais *in vivo* em animais têm sido desenvolvidos, visando o aporte de informações e conhecimentos científicos necessários ao alicerçamento dessa problemática. O Adjuvante Completo de Freund (CFA) é um composto usado em modelos experimentais e aceito para simular sinais e sintomas da AR humana.²¹ O CFA é constituído por um óleo de parafina contendo mono oleato de manitol, como um surfactante em suspensão, contendo uma micobactéria morta.²²

Estudos evidenciaram efeitos prejudiciais da AR em diferentes músculos esqueléticos, como gastrocnêmio, sóleo,¹⁹ e vasto lateral,^{12, 23} porém a literatura pouco elucida sobre os efeitos dessa doença no músculo extensor longo dos dedos (EDL). Considerando que fibras musculares glicolíticas (tipo II)²⁴ são mais propensas à atrofia muscular, que há escassez de informações sobre os efeitos histomorfométricos da AR no músculo EDL e, ainda, que o ERSE pode ser uma alternativa promissora no reparo tecidual, com reflexos na biomecânica do movimento. O presente estudo analisou os efeitos do ERSE na morfologia do músculo EDL de ratos *Wistar* em modelo experimental de AR.

METODOLOGIA

ANIMAIS

O grupo amostral foi composto por 20 ratos machos da linhagem *Wistar*, com 15 dias de idade, obtidos no Biotério Central da UNIOESTE e

acondicionados em caixas de polipropileno, com acesso à água e ração *ad libitum*. A temperatura foi mantida à 22 ± 2 °C, e a luminosidade mantida com um fotoperíodo claro/escuro de 12 horas. Os procedimentos experimentais foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Uso Animal (CEUA) da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), em 27 de outubro de 2017.

CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram separados aleatoriamente em quatro grupos (n=5):

- Grupo Controle (GC): animais que não foram submetidos a lesão com CFA tampouco ao tratamento com exercício físico;
- Grupo Artrite (GAR): animais induzidos à lesão com CFA, sem tratamento;
- Grupo Controle Exercício (GCE): animais que não foram submetidos ao protocolo de lesão com CFA, mas receberam tratamento com exercício físico resistido;
- Grupo Artrite Exercício (GARE): animais que foram submetidos tanto à lesão quanto ao tratamento com exercício.

PROTOCOLO DE INDUÇÃO DA AR

AR foi induzida de acordo com o protocolo descrito por Gomes *et al.*²² sendo utilizado o Adjuvante Completo de Freund – CFA *Mycobacterium butyricum* (0,5 mg/mL, Difco®), administrado por via injetável e, para tanto, os animais foram contidos manualmente, a área anterior do joelho do membro pélvico direito foi devidamente tricotomizada e o sítio da injeção, região articular tibiofemoral, submetido à assepsia com álcool iodado a 1% (Rialcool®). Para a administração das soluções utilizou-se uma seringa de 1 mL e agulha 13 x 4,5 mm.

O CFA foi utilizado para grupos GAR e GARE em dois momentos. Inicialmente, realizou-se a pré-sensibilização dos animais por meio da injeção intradérmica, na base da cauda, de 50µL de CFA, sete dias após o primeiro estímulo, realizou-se a injeção de

50µl (0,5 mg/mL) de CFA na articulação tibiofemoral direita.

Visando simular o mesmo estresse nos animais dos grupos GC e GCE, injetou-se solução isotônica de cloreto de sódio (0,9 %, Aster®), utilizando-se da mesma metodologia da administração do CFA.

PROTOCOLO DE EXERCÍCIO RESISTIDO

Após 24 horas da realização do protocolo de indução da AR, os animais dos grupos GCE e GARE foram submetidos ao protocolo de exercício resistido de subida em escada. Para esse propósito, foi utilizada uma escada vertical de madeira, com 67 degraus de ferro, altura 1,18 m, largura de 20,5 cm e inclinação de 60 graus. Pensando no descanso durante o intervalo entre as séries, posicionou-se, no topo da escada, uma caixa com altura de 20 cm e largura de 30 cm.¹⁹

O protocolo de tratamento consistiu em 3 semanas de exercício resistido de subida em escada, com séries de repetições progressivas realizadas em dias alternados, totalizando 14 dias de treinamento. Na primeira semana, os animais foram submetidos a 4 séries de 5 repetições. Na segunda semana, foram submetidos à 4 séries de 7 repetições e na última semana de tratamento, 4 séries de 10 repetições. O intervalo de descanso entre as séries foi de 60 segundos. Para simular o efeito resistido do exercício, os animais tiveram um sobrepeso de 100 gramas adaptados à região proximal da cauda.⁴

COLETA E PREPARAÇÃO HISTOLÓGICA DO MÚSCULO EDL

Concluído o período de treinamento, no 28º dia após a primeira dose de CFA, os animais foram anestesiados com injeção intraperitoneal de cloridrato de quetamina, (Ketalar – Brasil) (95 mg/Kg) e xilazina (Xilazin – Brasil) (12 mg/Kg). Após a eutanásia, o músculo EDL do membro pélvico direito dos animais foram coletados e fixados em Metacarn (70% Metanol + 20% clorofórmio + 10% de ácido acético glacial), durante 24 horas e, posteriormente, armazenados em álcool 70% até o processamento histológico de rotina para inclusão em parafina.²²

Foram realizados cortes transversais, semisseriados, de 5 μm de espessura dos músculos EDL, utilizando-se o micrótomo *Olympus CUT 4055*. Para as avaliações morfológicas, as lâminas foram coradas em hematoxilina e eosina (HE).

ANÁLISE QUANTITATIVA

Para a mensuração dos parâmetros morfométricos do EDL, as lâminas foram fotomicrografadas em microscópio Olympus® DP71 (USA). Para cada animal obteve-se 10 imagens, em objetiva de 40X, que foram mensuradas pelo programa *Image-Pro Plus 6.0*. Ainda, padronizou-se a utilização de 10 fibras por imagem, preferencialmente dentro de um mesmo fascículo, totalizando 100 mensurações por animal.

As variáveis histomorfológicas foram: área de secção transversa, menor diâmetro da fibra muscular, contagem do número total de núcleos e contagem total de núcleos centralizados. Foram considerados núcleos centralizados aqueles que não estavam próximos à membrana subsarcolemal.

ANÁLISE QUALITATIVA

Para as análises descritivas da morfologia do EDL, as lâminas em HE foram observadas em microscopia de luz (BX60 *Olympus*®, Tóquio, Japão), em objetiva de 400X. Os parâmetros observados nas fibras foram o contorno externo e angulação, posição dos mionúcleos, arranjo fascicular geral, tamanho das fibras e disposição dos capilares sanguíneos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados das variações quantitativas foram analisados estatisticamente, utilizando-se testes paramétricos de análise de variância – (ANOVA e pós-teste de Tukey) baseados nos pressupostos de normalidade e homocedasticidade, para os quais a diferença aceita foi de $p < 0,05$. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão da média.

ASPECTOS ÉTICOS

Todos os procedimentos experimentais foram realizados seguindo os preceitos éticos definidos pela Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP, 1983), e aprovados pelo Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA) da UNIOESTE, conforme memorando de 26 de setembro de 2017.

RESULTADOS

ANÁLISE MORFOMÉTRICA

Os resultados morfométricos da AR induzida por CFA e do ERSE no EDL obtidos foram apresentados na Tabela 1 e indicaram que tanto o modelo experimental de AR por CFA, quanto o tratamento de ERSE promoveram alterações morfométricas no músculo EDL dos animais nas variáveis analisadas.

Em relação à área de secção transversa, os resultados indicaram que a AR induzida por CFA promoveu uma redução significativa dessa variável nos animais do grupo GAR ($81,04 \pm 3,77$), quando comparada aos valores dos dois grupos controles. No grupo GC ($94,00 \pm 1,09$) a redução foi de 13,83%, sendo ainda maior no contraste com o grupo GCE ($97,46 \pm 2,02$), cuja redução verificada foi de 16,84%. Ainda, muito embora o protocolo de tratamento com ERSE não tenha manifestado diferenças significativas entre os grupos controles GC e GCE, os dados expressados no grupo GARE ($95,33 \pm 5,19$) evidenciaram que o exercício físico alterou o quadro lesivo, em aproximadamente 15%, uma vez que os valores da área foram estatisticamente equiparados aos dados dos dois grupos controles GC e GCE, e diferenciados dos valores de GAR.

Quanto ao diâmetro menor, a análise dos dados revelou que a AR promoveu a redução significativa dos valores dessa variável nas fibras do GAR ($15,77 \pm 1,59$), quando comparados com os GC ($18,84 \pm 0,21$) e GCE ($21,44 \pm 0,96$). Em relação ao ERSE, a alteração observada foi o aumento no diâmetro menor das fibras musculares dos animais submetidos ao treinamento. Tal fator ficou evidente

no contraste entre os valores das médias entre os GC ($18,84 \pm 0,21$) e GCE ($21,44 \pm 0,96$), bem como na comparação entre GAR ($15,77 \pm 1,59$) e GARE ($19,08 \pm 0,75$). O fator mais relevante evidenciado nessa avaliação foi que a alteração no diâmetro promovida pelo treinamento com ERSE no grupo GARE foi capaz de equiparar estatisticamente suas médias com as do GC.

A análise da contagem de núcleos centrais (NC) evidenciou, por meio do contraste dos dados do GAR ($13,4 \pm 3,78$) com os dos grupos controle, GC ($1,4 \pm 0,55$) e GCE ($4,8 \pm 2,95$), que nos animais submetidos à AR experimental o número de NC foi

significativamente mais expressivo. Os resultados do tratamento com ERSE não indicaram diferença significativa entre os dois grupos controle GC ($1,4 \pm 0,55$) e GCE ($4,8 \pm 2,95$), nem entre os dois grupos lesão, GAR ($13,4 \pm 3,78$) e GARE ($8,6 \pm 3,58$). Porém, a análise dos dados evidenciou que o treinamento dos animais do grupo GARE foi capaz de equiparar as médias da quantidade de NC desses animais com as do grupo GCE, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa entre eles. Em relação à contagem de núcleos totais (NT), não houve diferença estatística significativa entre os grupos: GC ($231,80 \pm 17,06$), GCE ($227,60 \pm 27,22$), GAR ($241,40 \pm 18,48$) e GARE ($255 \pm 26,3$).

Tabela 1. Médias e desvios padrões da área de secção transversa, diâmetro menor (D. Menor), diâmetro maior (D Maior), número de núcleos centrais (NC) e número de núcleos totais (NT) do EDL

GRUPOS	Área (μm^2)	D Menor(μm)	NC	NT
GC	$94,00 \pm 1,09^a$	$18,84 \pm 0,21^b$	$1,4 \pm 0,55^c$	$231,80 \pm 17,06^a$
GCE	$97,46 \pm 2,02^a$	$21,44 \pm 0,96^a$	$4,8 \pm 2,95^{bc}$	$227,60 \pm 27,22^a$
GAR	$81,04 \pm 3,77^b$	$15,77 \pm 1,59^c$	$13,4 \pm 3,78^a$	$241,40 \pm 18,48^a$
GARE	$95,33 \pm 5,19^a$	$19,08 \pm 0,75^b$	$8,6 \pm 3,58^{ab}$	$255 \pm 26,3^a$

Letras minúsculas distintas representam diferenças significativas ($p < 0,05$) nas comparações entre grupos dentro de uma mesma coluna.

ANÁLISE MORFOLÓGICA

No grupo controle (GC) foram observadas características morfológicas dentro da normalidade, arranjos musculares em padrão fascicular, homogêneos, fibras com contorno externo poligonal, ângulos arredondados, mionúcleos em posição subsarcolemal e capilares entremeados no conjuntivo (Figura 1A).

No grupo que recebeu o exercício físico resistido (GCE) foi verificado hipertrofia celular, conferindo às fibras musculares um aspecto levemente heterogêneo, com preservação do formato poligonal, bem como os contornos com ângulos arredondados e capilares entremeados ao conjuntivo. Os núcleos mantiveram-se em posição subsarcolemal, havendo poucos núcleos centralizados (Figura 1B).

Em contrapartida, no GAR foram evidenciados sinais microscópicos de danos musculares, apresentando uma nítida desorganização no arranjo

fascicular, especialmente nas regiões periféricas, mais próximas ao epimísio. As fibras revelaram-se com contornos externos irregulares e ângulos agudos. Outro diferencial foi o aspecto heterogêneo promovido por células com diâmetros variados e visível desorganização do arranjo fascicular (Figura 1C).

No GARE foi verificado que o treinamento com ERSE estimulou o processo de reparo, uma vez que promoveu a reorganização no arranjo fascicular muscular, cujo aspecto dos feixes se assemelhou mais ao grupo GCE do que ao grupo GAR, apesar de ainda terem sido observadas em algumas fibras o formato irregular, a presença de núcleos posicionados centralmente e algumas fibras em processo degenerativo (Figura 1D).

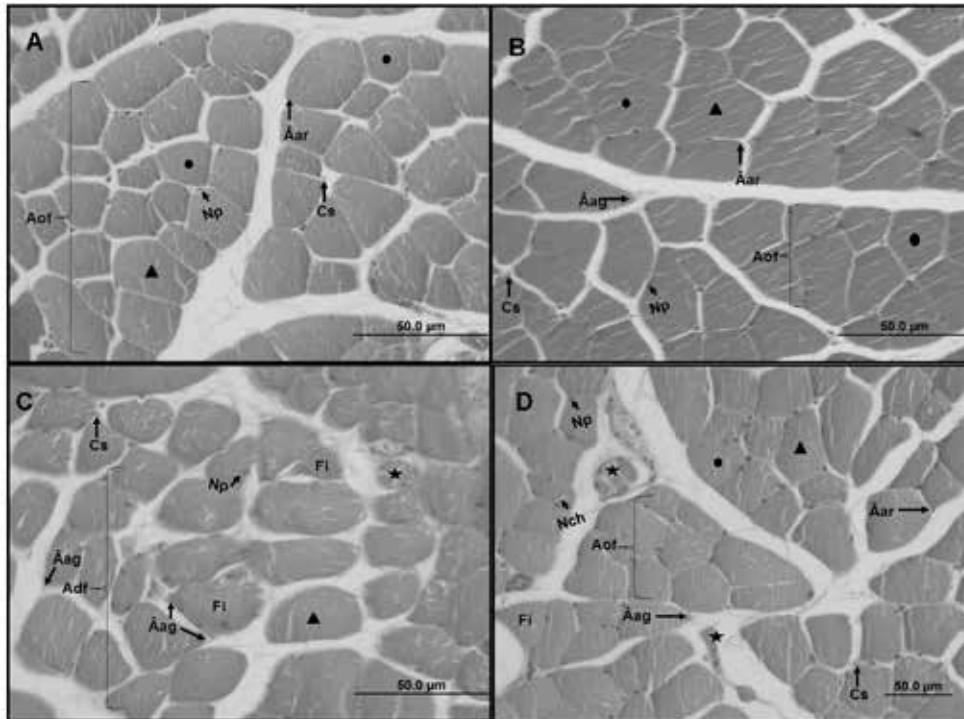


Figura 1. Fotomicrografias de secções transversais do músculo EDL de ratos *Wistar*, 400x, coloração hematoxilina e eosina. Grupo controle (A), fibras poligonais (ponto preto) com ângulos arredondados (Aar), mionúcleos periféricos (Np), capilares sanguíneos no conjuntivo (Cs) e arranjo fascicular organizado (Aof). Grupo controle exercício (B), fibras musculares hipertróficas e demais características preservadas. Grupo artrite (C), arranjo fascicular desorganizado (Adf), fibras com contornos irregulares (Fi), ângulos agudos (Aag) e células em degeneração (estrela). Grupo artrite exercício (D), fibras poligonais (ponto), hipertróficas (triângulo) e de formato irregular (Fi), presença de núcleos centrais com halo (Nch) e células em processo de degeneração (estrela), capilares sanguíneos (Cs) e reorganização no arranjo fascicular muscular (Aof).

DISCUSSÃO

Além de o processo inflamatório da AR danificar as articulações e contribuir fortemente para as limitações funcionais dos portadores, alguns efeitos deletérios decorrentes da inflamação sistêmica crônica têm sido reconhecidos no tecido muscular esquelético;^{7,19} porém, a literatura pouco esclarece sobre as possíveis alterações histomorfológicas do EDL dos indivíduos com AR. Em nosso estudo, nos propusemos a analisar os efeitos morfológicos e morfométricos da AR no EDL, bem como a ação do ERSE como tratamento, atuando no reparo das fibras lesadas.

A AR alterou parâmetros morfológicos e morfométricos das fibras musculares do EDL, revelando que o modelo, por meio de duas aplicações de CFA contendo *Mycobacterium butyricum* em ratos *Wistar*, foi eficiente como indicado em outro estudo experimental da doença.²² Ainda, o uso de modelo animal se justifica no fato de o CFA desencadear uma resposta autoimune mediada por células T, tal como em humanos.²⁴

As alterações morfológicas nas fibras do músculo EDL foram verificadas pelas reduções significativas na área de secção transversa (13,83%) e no diâmetro menor (16,29%). Esses resultados se assemelharam aos obtidos em um estudo sobre arquitetura muscular, no qual os autores compararam a área de secção transversa do músculo vasto lateral de 23 indivíduos saudáveis e 23 portadores de AR. Os portadores de AR apresentaram uma diminuição de 13,9% nessa variável.²¹ Essa redução da área de secção transversa das fibras é característica de um processo de atrofia muscular, que ocorre de forma ordenada e regulada e que acomete os portadores de AR com perda de força, resistência^{6,7,11} e massa muscular,^{6,8,9} prejudicando grandemente a mobilidade desses indivíduos.^{6,9,7,11}

Além disso, os resultados apontaram que nos animais com AR o número de núcleos centralizados foi maior. Sua presença revela a ação de reparo da fibra muscular e indica que a AR ocasionou o dano tecidual. Estudos têm elucidado que a capacidade

plástica do tecido muscular, em resposta à inflamação e degeneração, decorrentes de um processo lesivo, depende, dentre outras, do papel funcional das células satélites.^{25,26} Essas células miogênicas se mantêm em estado quiescente no músculo sadio até que um estímulo induza a sua quimiotaxia, proliferação e diferenciação em mioblastos.^{20,25} Ademais, existem evidências de que ao se fundirem à fibra muscular, as células satélites tornam-se capazes de promover o reparo do segmento lesionado ou, ainda, podem formar miotúbulos, diferenciando-se e originando uma fibra muscular distinta.^{20,25}

Outro fator que influencia negativamente a musculatura dos portadores de AR é a redução de atividades físicas que são limitadas em virtude da dor articular promovida pelo processo inflamatório da doença.^{7,24} O sedentarismo decorrente da AR compromete a saúde muscular, reduzindo a flexibilidade, força e peso muscular, resultando em incapacidade funcional e favorecendo a instalação de doenças crônicas e degenerativas.^{7,9}

A atividade física na modalidade resistida, com a utilização de cargas adequadas, proporciona uma melhora nas capacidades funcionais dos indivíduos, especialmente para pessoas que apresentem uma redução da massa muscular.⁹ Outro estudo indica que a melhora do cenário funcional dos indivíduos está ligada ao processo de hipertrofia muscular, considerando que a contração da musculatura esquelética estimula a liberação de fatores neurotróficos, essenciais ao reparo desse tecido.²⁶ Desenvolver um modelo animal de treinamento de resistência que seja semelhante ao treinamento em humanos é de extrema importância.¹⁸ Visando potencializar o processo de reparo muscular, decorrente das alterações promovidas pela AR, foi utilizado neste estudo o ERSE como modelo de tratamento para a doença, fundamentando-se na semelhança de sua aplicabilidade em humanos,^{18,26,27} e na utilização de uma sobrecarga para o desenvolvimento de hipertrofia muscular.^{4,7,9,18,19,26}

Nesse sentido, os animais submetidos aos quatorze dias de tratamento com o ERSE, tiveram como sobrecarga um peso de 100 g acoplados à cauda. O tratamento resultou no aumento na área de secção

transversa e no diâmetro menor das fibras do EDL sugerindo um processo de hipertrofia muscular.^{18,19} Tal fator está relacionado a uma maior atividade de síntese proteica muscular e ao aumento na quantidade de miofibrilas e filamentos contráteis, essenciais para a produção de força no decorrer de uma contração máxima, requerida na prática da atividade física.¹⁹

Pesquisadores utilizaram o mesmo protocolo de exercícios de subida em escada para avaliação muscular e indicaram que a prática de atividade física é fundamental, tanto na fase aguda como na fase crônica da inflamação, salientando que o início imediato ajuda a proteger a progressão da doença.¹⁹ Em outro estudo,⁴ o ERSE teve efeitos positivos em aumentar o limiar de nocicepção na fase aguda e também no período inflamatório crônico da doença.

Os resultados deste estudo indicaram que os efeitos do tratamento com ERSE sobre a fisiologia muscular foram fundamentais para a recuperação dos aspectos morfológicos do músculo EDL dos animais submetidos à AR e posteriormente exercitados. Os processos regenerativos das fibras musculares de animais treinados com ERSE também foram evidenciados em outros trabalhos^{18,19,27} através da comparação com o grupo artrite, sem exercício.

Frente à promoção da saúde, compreende-se a relevante ação regeneradora que o ERSE desempenhou sobre a morfologia do músculo EDL, corroborando outros estudos^{1,4,5,7,9,19,28} que indicaram o programa de exercício, aplicado adequadamente, como uma alternativa terapêutica eficaz para ganho de força, restaurando sua capacidade funcional.

Destaca-se que este estudo fornece informações relevantes sobre os efeitos da AR na morfologia e morfometria de músculos glicolíticos rápidos, como o EDL e reforçam outros dados que apontam o ERSE como um determinante na manutenção da função física do indivíduo.²⁸ Outro diferencial desta pesquisa está na proposta de utilização de um protocolo de tratamento não medicamentoso, de fácil acesso e aplicabilidade, além de ser pouco oneroso. Esses fatores fazem do ERSE uma promissora ferramenta terapêutica de intervenção de grande relevância ao sistema

público de saúde, uma vez que sua viabilização como tratamento pode apresentar reflexos diretos na saúde, reduzindo a dor e aumentando a função e a qualidade de vida de indivíduos portadores de AR, além de reduções significativas nos gastos referentes ao tratamento de pacientes com AR.

O estudo apresentou algumas limitações relativas ao tempo do experimento, tempos maiores poderiam revelar dados mais consistentes em relação à recuperação estrutural do músculo EDL no tratamento com ERSE. Delineamentos experimentais com uso de marcadores para células satélites possibilitariam uma análise direta da função celular na regeneração muscular; bem como o uso de marcadores inflamatórios, por exemplo, citocinas pró-inflamatórias, associados a atividade física.

Com este trabalho pretende-se incentivar futuros estudos que possam aprofundar essa linha de pesquisa ou trazer novas perspectivas para esse tema. Entende-se que novas investigações, abrangendo estudos em humanos e analisando outras variáveis, tais como as metabólicas, fisiológicas e psicológicas, bem como a utilização de instrumentos avaliativos para mensurar a eficácia desse protocolo na restauração da amplitude de movimento e do efeito dessa intervenção na qualidade de vida dos animais submetidos à AR e tratados com ERSE, podem ser elucidativas para o sistema de saúde bem como para a comunidade acadêmica e científica.

CONCLUSÃO

A AR induzida por CFA foi capaz de alterar parâmetros morfológicos e morfométricos do músculo EDL, produzindo um quadro de atrofia muscular. Os efeitos deletérios da AR nos tecidos musculares ainda não estão totalmente elucidados, sendo pertinente a busca por tratamentos que possam modular o perfil inflamatório e promover a remodelação tecidual. O protocolo de tratamento proposto, com uso do ERSE, restaurou os padrões estruturais histomorfológicos das fibras afetadas pela doença, fato observado quando os parâmetros dos grupos artríticos, submetidos ao exercício, foram equiparados aos dos grupos controle.

APLICAÇÕES PRÁTICAS

A incapacitação funcional decorrente da AR, além de promover prejuízos à saúde física e mental de seus portadores, impacta profundamente em sua qualidade de vida, uma vez que interfere em suas atividades cotidianas por limitar a autonomia.

Ações simples como comer, tomar banho e vestir-se, outrora realizadas sem a dependência de outrem, tendem a ser terceirizadas com a progressão da imobilidade decorrente da patologia, gerando desconforto e frustração ao doente. Os referidos “prejuízos” podem ser amenizados quando a prática de atividade física é introduzida na rotina do indivíduo acometido pela AR.

Sob essa ótica, observa-se que um protocolo adequado de exercício físico é um importante aliado na manutenção da funcionalidade e mobilidade dos doentes, possibilitando aos pacientes a autonomia em certas atividades, considerando que o ERSE promove a melhora das propriedades estruturais e funcionais do musculoesquelético. Além disso, a atividade física regular previne que os portadores de AR desenvolvam outras comorbidades relacionadas à imobilidade, promovendo assim uma melhoria na saúde.^{5,9,27}

REFERÊNCIAS

1. Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2018;32(5):669-82.
2. Hedström AK, Klareskog L, Alfredsson L. Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(7):970-2.
3. Neves M, Tavares ALDF, Retameiro ACB, Leal TSDS, Ribeiro LDFC, Bertolini GRF. Laser de baixa intensidade nos aspectos morfológicos periariculares do joelho de ratos Wistar em modelo de artrite reumatoide. *BrJP*. 2020;3(1):8-13.
4. Neves M, Retameiro ACB, Freitas Tavares AL, Reginato A, Menolli RA, Silva Leal TS, Bertolini GRF. Physical exercise and low-level laser therapy on the nociception and leukocyte migration of Wistar rats submitted to a model of rheumatoid arthritis. *Lasers in medical Science*. 2019;1-11.

5. Souza JB. Dor articular: inflamatória ou neuropática? *Revista Ciências em Saúde*. 2017;7(1):9-14.
6. Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Cartilha de orientação de Artrite Reumatoide: Cartilha para pacientes. São Paulo; 2011.
7. Hanaoka BY, Ithurburn MP, Rigsbee CA, Bridges Jr SL, Moellering DR, Gower B, Bamman M. Chronic inflammation in rheumatoid arthritis and mediators of skeletal muscle pathology and physical impairment: a review. *Arthritis care & research*; 2019;71(2):173-7.
8. Londhe P, Guttridge DC. Inflammation induced loss of skeletal muscle. *Bone*. 2015;80:131-42.
9. Rodrigues ALQ, Oliveira Guimarães HF, Oliveira RC, Cardoso GMP. Treinamento resistido na retardação do processo de sarcopenia em idosos: uma revisão bibliográfica sistematizada. *Revista Uningá*. 2018;55(2):101-16.
10. Santo RC, Fernandes KZ, Lora PS, Filippin LI, Xavier RM. (2018). Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2018;9(5):816-25.
11. Huffman KM, Jessee R, Andonian B, Davis BN, Narowski R, Huebner JL, Campbell M. Molecular alterations in skeletal muscle in rheumatoid arthritis are related to disease activity, physical inactivity, and disability. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):12.
12. Matschke V, Murphy P, Lemmey AB, Maddison P, Thom JM. Skeletal muscle properties in rheumatoid arthritis patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(12):2149-55.
13. Morita Y, Ito H, Torii M, Hanai A, Furu M, Hashimoto M, Matsuda S. Factors affecting walking ability in female patients with rheumatoid arthritis. *PloS one*. 2018;13(3).
14. Sontag I, Sousa D, Dario AB, Ribeiro GG, Domenech SC, Junior NGB, Silva Gevaerd M. (2017). Estado de humor na Artrite Reumatoide. *ConScientiae Saúde*. 2017;16(3):327-34.
15. Gomes RKS, Pires FA, Nobre MRC, Sá Marchi MF, Rickli JCK. Impacto da artrite reumatoide no sistema público de saúde em Santa Catarina, Brasil: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009. *Revista brasileira de reumatologia*. 2017;57(3):204-09.
16. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(11).
17. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, Tugwell P. (2014). Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(6):1049-60.
18. Cassilhas RC, Reis IT, Venâncio D, Fernandes J, Tufik S, Mello MTD. (2013). Animal model for progressive resistance exercise: a detailed description of model and its implications for basic research in exercise. *Motriz: Revista de Educação Física*. 2013;19(1):178-84.
19. Lovison K, Vieira L, Kunz RI, Scarton SRS, Antunes JS, Karvat J, Peretti AL, Bertolini GRF, Brancalhão RMC, Beu CCL, Ribeiro LFC. (2018). Resistance exercise recovery morphology and AQP1 expression in denervated soleus muscle of Wistar rats. *Motricidade*. 2018;14(1):40-50.
20. Wibelinger LM, Borges AM. Hidrocinesioterapia em portadores de artrite reumatóide. *Revista de Atenção à Saúde*. 2012;10(31).
21. Gomes RP, Bressan E, Silva TMD, Gevaerd MDS, Tonussi CR, Domenech SC. (2013). Standardization of an experimental model suitable for studies on the effect of exercise on arthritis. *Einstein (São Paulo)*. 2013;11(1):76-82.
22. Billiau A, Matthys P. Modos de ação dos adjuvantes de Freund em modelos experimentais de doenças autoimunes. *Jornal de biologia de leucócitos*. 2001;70(6):849-60.
23. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-inten-

- sity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Care & Research*; 2009;61(12):1726-34.
24. Zhang L, Mia MY, Zheng CL, Hossain MA, Yamasaki F, Tokunaga O, Kohashi O. The preventive effects of incomplete Freund's adjuvant and other vehicles on the development of adjuvant-induced arthritis in Lewis rats. *Immunology*. 1999;98(2):267.
25. Souza DK, Oliveira JR, Rodrigues H, Cota NB, Carvalho MM, Prestes J, Pereira ECL. Regulação e ativação das células satélites durante a regeneração muscular. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*. 2015;23(3):170-80.
26. Peretti AL, Antunes JS, Lovison K, Karvat J, Higuichi G, Brancalhão RMC, Ribeiro LDFC. Ação do exercício de subida em escada com sobrecarga na morfologia do músculo tibial anterior de ratos Wistars após axonotmese. *ConScientiae Saúde*. 2017;16(1):33-41.
27. Shinde SB, Varadharajulu G. Effect of Therapeutic Exercise Programme in Adults with Early Rheumatoid Arthritis. *Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy*. 2017;11(3):77.
28. Vechin FC, Libardi CA, Conceição MS, Damas FR, Lixandrão ME, Berton RP, Ugrinowitsch C. Comparisons between low-intensity resistance training with blood flow restriction and high-intensity resistance training on quadriceps muscle mass and strength in elderly. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2015;29(4):1071-76.