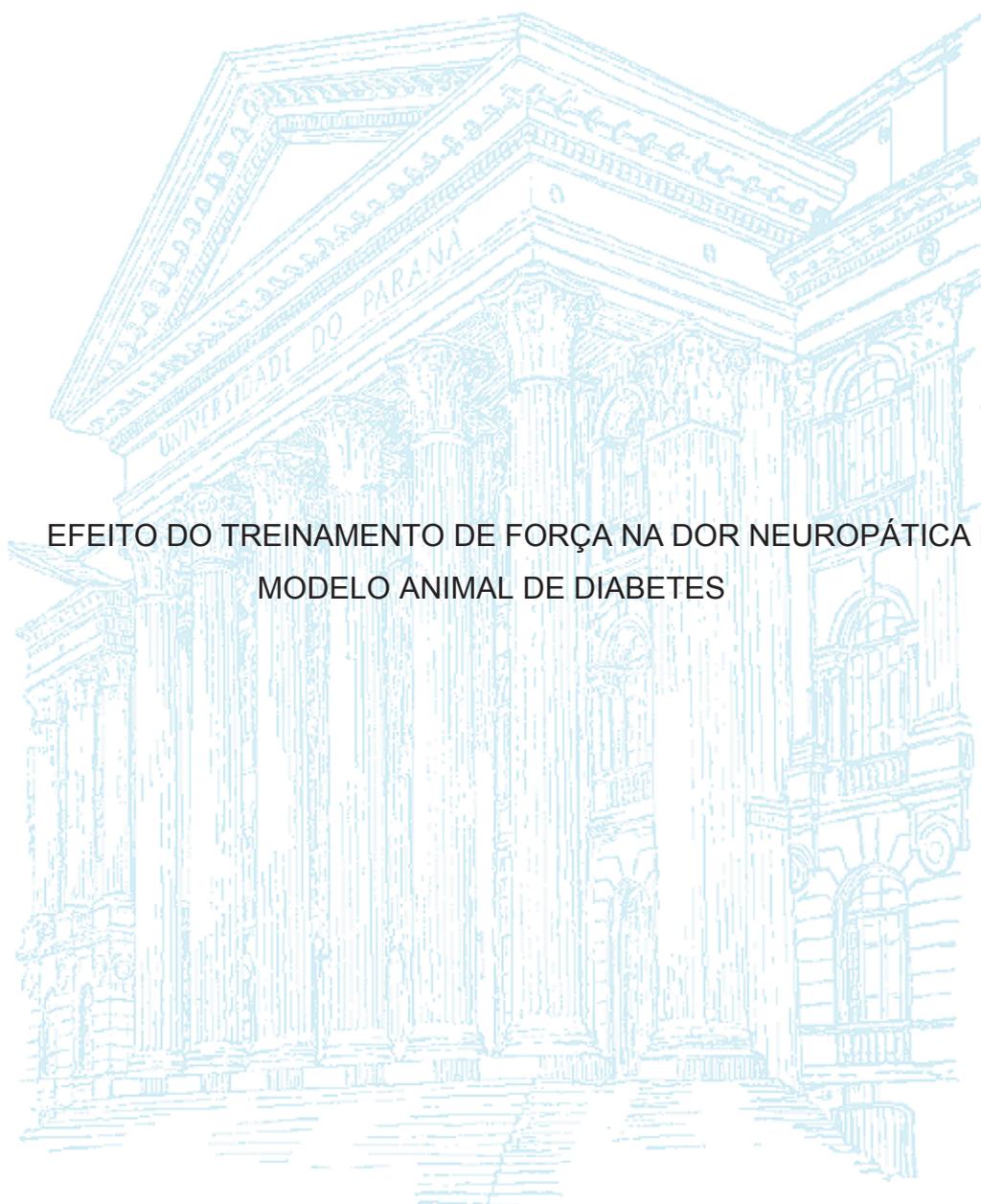


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNA BITTENCOURT SOTOMAIOR



EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA DOR NEUROPÁTICA EM
MODELO ANIMAL DE DIABETES

CURITIBA

2021

BRUNA BITTENCOURT SOTOMAIOR

EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA DOR NEUROPÁTICA EM
MODELO ANIMAL DE DIABETES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Raul Osiecki
Co-orientadora: Prof(a) Dr(a) Joice Maria da Cunha.

CURITIBA

2021

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas.
Biblioteca de Ciências Biológicas.
(Rosilei Vilas Boas – CRB/9-939).

Sotomaior, Bruna Bittencourt.

Efeito do treinamento de força na dor neuropática em modelo animal de diabetes. / Bruna Bittencourt Sotomaior. – Curitiba, 2021.
91 f. : il.

Orientador: Raul Osiecki.

Coorientadora: Joice Maria da Cunha.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Educação Física.

1. Exercícios físicos. 2. Estreptozocina. 3. Neuropatia. 4. Hipertrofia. 5. Força muscular. 6. Diabetes. I. Título. II. Osiecki, Raul. III. Cunha, Joice Maria da. IV. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Educação Física.

CDD (20.ed.) 616.462



TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em EDUCAÇÃO FÍSICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **BRUNA BITTENCOURT SOTOMAIOR** intitulada: "**EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA DOR NEUROPÁTICA EM MODELO ANIMAL DE DIABETES**", sob orientação do Prof. Dr. RAUL OSIECKI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 26 de Agosto de 2021.

Assinatura Eletrônica

26/08/2021 18:02:14.0

RAUL OSIECKI

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

28/08/2021 15:11:27.0

LUIZ FERNANDO FREIRE ROYES

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA)

Assinatura Eletrônica

14/10/2021 17:47:19.0

CARLOS RICARDO MANECK Malfatti

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE)

Dedico esse trabalho à minha
tia, Elizana, e ao meu avô,
José Carlos (in memorian).

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela minha vida.

Aos meus pais, Elizandra e Luciano, ao meu irmão, André, e ao meu irmão peludo, Toy. Palavras não são suficientes para expressar a minha gratidão por ter vocês como família. Obrigada por fazerem o possível e o impossível por mim, por me apoiarem em tudo o que eu faço, e por me amarem incondicionalmente. Tudo o que eu conquistei é por causa de vocês e para vocês.

À mim, por nunca ter desistido e ter seguido em frente, mesmo quando isso não parecia possível. A Bruna do passado tem muito orgulho da Bruna que escreve agora, e com certeza a Bruna do futuro sentirá o mesmo.

Ao meu orientador, Raul Osiecki. Obrigada por ter me aceitado no CEPEFIS lá em 2018, quando eu ainda era aluna da Biomedicina e não sabia nem o que era limiar de lactato. Obrigada por ter me ensinado tanto sobre assuntos da Educação Física, mas mais que isso, obrigada pelos seus ensinamentos sobre a vida e sobre o nosso papel nesse plano. Com você aprendi a levar uma vida mais leve e a tomar café todos os dias.

À minha co-orientadora, Joice Maria da Cunha. Ainda me lembro do dia em que fui te contar, com um aperto no peito, sobre os meus planos para o Mestrado. Naquele dia eu não imaginava que nossos caminhos se cruzariam novamente em pouco tempo. Obrigada por todas as suas contribuições e orientações desde a época da iniciação científica. Se cheguei até aqui, grande parte é devido a você.

Aos incríveis amigos que o CEPEFIS me deu, Jhonny, Guta e Crys. Obrigada por tornarem os meus dias na pós-graduação mais leves. Obrigada por cada conversa, desabafo, risada e brincadeira. Vocês me ensinaram tanto em tão pouco tempo. Espero que a nossa amizade continue para além do laboratório.

Ao meu eterno mentor e amigo, Carlos Henrique. Obrigada por sua ajuda e contribuição nesse trabalho, e pelos teus ensinamentos desde a época de IC. Eu sou muito grata por ter você como amigo.

Aos amigos do CEPEFIS, obrigada pelas nossas conversas no café, pelos almoços no RU e por todos os momentos que passamos juntos. Agradeço por terem me acolhido tão bem no laboratório.

Aos meus amigos de vida e à minha família, obrigada por sempre estarem comigo e acreditarem em mim. Eu amo todos vocês.

À Stephanie Rubianne Silva Carvalhal, discente do programa de pós-graduação em Fisiologia, por me ensinar a técnica de dissecação dos músculos.

Aos funcionários do biotério, pela ajuda e cuidado com os animais.

Aos meus ratinhos, por possibilitarem todo esse conhecimento gerado com esse trabalho.

À Universidade Federal do Paraná, por fornecer a estrutura física para a pesquisa.

À CAPES, pelo apoio financeiro. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“Believe you can and you are halfway there”

-Theodore Roosevelt

RESUMO

O diabetes *mellitus* é uma condição crônica caracterizada por hiperglicemia, a qual gera inúmeras complicações e comorbidades, dentre elas a dor neuropática diabética (DND), que pode estar associada à uma disfunção musculoesquelética, como atrofia e redução da força muscular. Terapias não farmacológicas, como o exercício físico, já se mostraram eficazes em atenuar dores crônicas. Em modelos animais de neuropatia diabética, o exercício aeróbico é capaz de induzir efeito antinociceptivo. No entanto, ainda não é relatado esse efeito com o treinamento de força em modelo animal de diabetes. Sabe-se que o treinamento de força exerce efeitos benéficos sobre o controle glicêmico e é importante para a manutenção da saúde do músculo. Com base nisso, o objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito do treinamento de força sobre a glicemia, alodinia mecânica, atividade locomotora, peso muscular e força muscular em ratos com diabetes induzido por estreptozotocina. Os resultados mostraram que: 1) o treinamento de força não alterou a hiperglicemia quando comparado com os animais sedentários ($p > 0,05$); 2) o treinamento de força exerceu um efeito antialodínico a partir de quarta semana de treinamento, quando comparado aos animais diabéticos sedentários ($p < 0,05$); 3) a atividade locomotora dos animais diabéticos treinados não diferiu dos animais diabéticos e normoglicêmicos sedentários ($p > 0,05$); 4) seis semanas de treinamento de força não aumentou a massa muscular dos músculos sóleo e gastrocnêmio ($p > 0,05$) e 6) os animais treinados apresentaram aumento na força muscular até a quinta semana de treino ($p < 0,05$). Assim, nossos resultados sugerem que o treinamento de força possa ser utilizado como um aliado no tratamento da dor neuropática diabética, com o benefício de não causar efeito adverso. Ainda, também tem potencial de auxiliar nas disfunções musculoesqueléticas observadas no diabetes tipo 1.

Palavras-chave: exercício físico; estreptozotocina; neuropatia; hipertrofia; força muscular.

ABSTRACT

Diabetes is a chronic condition characterized by hyperglycemia that can lead to complications and comorbidities, such as diabetic neuropathic pain (DNP), which can be associated with musculoskeletal dysfunction, such as atrophy and reduction in muscle force. Non-pharmacological therapy, such as physical exercise, is shown to reduced chronic pain. In animal models of diabetic neuropathy, aerobic exercise induces antinociception. However, there is still no evidence of this effect with resistance training. It is known that resistance exercise is important to glycemic control and to maintain muscles' health. In this way, the aim of this research was to evaluate the effect of resistance training over glycemia, mechanical allodynia, locomotor activity, muscle weight and muscle force in diabetic animals induced by streptozotocin. Our results showed that: 1) resistance training did not change hyperglycemia when compared to the sedentary animals ($p>0,05$); 2) resistance training exerted an antinociceptive effect from the fourth week of training, when compared to the sedentary group ($p<0,05$); 3) the locomotor activity of trained diabetic animals did not differ from sedentary diabetic and normoglycemic rats ($p>0,05$); 4) six weeks of resistance training did not increase soleus and gastrocnemius' muscle mass ($p>0,05$), and 6) trained animals showed increase in muscle force until the fifth week of training ($p<0,05$). Taken together, our results suggest that resistance training can be an ally in the treatment of diabetic neuropathic pain, with the advantage of no side effects. Moreover, it has a potential to benefit musculoskeletal dysfunction present in type 1 diabetes.

Keywords: physical exercise; streptozotocin; neuropathy; hypertrophy; muscle force.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - FISIOPATOLOGIA DA DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA	27
FIGURA 2 - MECANISMOS MOLECULARES E FISIOLÓGICOS DO TREINAMENTO DE FORÇA.....	44
FIGURA 3 – APARATO DO TREINAMENTO DE FORÇA.....	51
FIGURA 4 - DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	54
FIGURA 5 - EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NO NÍVEIS GLICÊMICOS DE RATOS DIABÉTICOS	57
FIGURA 6 – EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NO PESO CORPORAL DE RATOS DIABÉTICOS	58
FIGURA 7 - EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA ALODINIA MECÂNICA DE RATOS DIABÉTICOS.....	60
FIGURA 8 - EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA ATIVIDADE LOCOMOTORA DE RATOS DIABÉTICOS.....	62
FIGURA 9 - EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA MASSA MUSCULAR DE RATOS DIABÉTICOS	64
FIGURA 10 - EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA FORÇA MUSCULAR DE RATOS DIABÉTICOS	65

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DIRETRIZES DO COLÉGIO AMERICANO DE MEDICINA DO ESPORTE (ACSM) SOBRE ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO FÍSICO.	31
TABELA 2 - RECOMENDAÇÕES DE EXERCÍCIOS DA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA), DIABETES CANADA (DC), EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD), DIABETES UK (UK) E SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD) PARA PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 E TIPO 2. . .	34

LISTA DE ABREVIACÕES

4E-BP1	proteína de ligao ao fator de iniciao de traduo eucariótica 1
5- HT	serotonina
ACSM	American College of Sports Medicine
AGE	produtos finais de glicao avançada
Akt	proteína quinase B
BDNF	fator neurotrófico derivado do cérebro
DA	dopamina
DND	dor neuropática diabética
DRG	gânglio da raiz dorsal
eIF4E	fator de iniciao de traduo eucariótica 4E
eIF2B	fator de iniciao de traduo eucariótica 2B
FDA	Food and Drug Administration
GABA _B	receptor gabaérgico do tipo B
GLT-1	transportador de glutamato-1
GLUT4	transportador de glicose 4
GSK3 β	glicognio sintase quinase 3 β
HbA1c	hemoglobina glicada
IGF-1	fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IGFR	receptor de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-10	interleucina 10
IL-15	interleucina 15
IL-1RA	antagonista de receptor da interleucina 1
IL-1 β	interleucina-1 β
IL-6	interleucina 6
IL-6R	receptor de interleucina 6
IRS-1	substrato 1 do receptor de insulina
IRSN	inibidores da recaptao de serotonina e noradrenalina
LIF	fator inibidor da leucemia
MET	equivalente metabólico
MNSI	Michigan Neuropathy Screening Instrument
mTOR	proteína alvo da rapamicina
mTORC1	complexo 1 da proteína alvo da rapamicina

mTORC2	complexo 2 da proteína alvo da rapamicina
NA	noradrenalina
NF- κ B	fator nuclear κ B
NGF	fator de crescimento do nervo
NMDA	N-metil D-aspartato
p70 ^{S6K}	proteína ribossômica S6 quinase 1
PAG	substância cinzenta periaquedutal
PCR	proteína C reativa
PI3K	fosfatidilinositol 3-quinase
PNSD	polineuropatia simétrica distal
ROS	espécies reativas de oxigênio
RVM	bulbo rostroventromedial
SNC	sistema nervoso central
SNP	sistema nervoso periférico
SOD	superóxido dismutase
STZ	estreptozotocina
TCA	antidepressivos tricíclicos
TGF- β	fator de transformação do crescimento β
TNF- α	fator de necrose tumoral- α
VO2máx	consumo máximo de oxigênio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 JUSTIFICATIVA	19
1.2 OBJETIVOS	20
1.2.1 OBJETIVO GERAL.....	20
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
2. REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 NEUROPATIA E DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA	21
2.1.1 TRATAMENTO DA DND	28
2.2 ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO FÍSICO	29
2.2.1 EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA	35
2.3 TREINAMENTO DE FORÇA.....	38
2.3.1 TREINAMENTO DE FORÇA E DIABETES TIPO 1.....	45
2.3.2 TREINAMENTO DE FORÇA E NEUROPATIA DIABÉTICA.....	47
3. MATERIAIS E MÉTODOS	49
3.1 ANIMAIS.....	49
3.2 INDUÇÃO AO DIABETES EXPERIMENTAL.....	49
3.3 TREINAMENTO DE FORÇA.....	49
3.4 AVALIAÇÃO DO LIMAR MECÂNICO.....	52
3.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LOCOMOTORA.....	52
3.6 AVALIAÇÃO DA GLICEMIA	53
3.7 AVALIAÇÃO DA MASSA MUSCULAR.....	53
3.8 AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR.....	53
3.9 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	53
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
4.RESULTADOS	56

4.1 EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NOS NÍVEIS GLICÊMICOS E PESO CORPORAL EM RATOS DIABÉTICOS	56
4.2 EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA ALODINIA MECÂNICA DE RATOS DIABÉTICOS	59
4.3 EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA ATIVIDADE LOCOMOTORA DE RATOS DIBÉTICOS	61
4.4 EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA MASSA MUSCULAR DE RATOS DIABÉTICOS	63
4.5 EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA FORÇA MUSCULAR DE RATOS DIABÉTICOS	65
5. DISCUSSÃO.....	66
6.CONCLUSÃO.....	73
REFERÊNCIAS.....	74

1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crônica caracterizada pela incapacidade do pâncreas em secretar insulina ou pela redução da eficácia da insulina produzida, levando a hiperglicemia. (IDF, 2019). Por ser uma doença heterogênea, a manifestação clínica e a sua progressão podem variar consideravelmente (RIDDLE; BARKS; BLONDE, 2019). No diabetes tipo 1 e tipo 2, a associação de fatores genéticos e ambientais resulta na perda progressiva das células β -pancreáticas e/ou na sua função, que se manifesta clinicamente como hiperglicemia (RIDDLE; BARKS; BLONDE, 2019).

O diabetes tipo 1 acomete entre 5 e 10% dos pacientes, tipicamente crianças e jovens, e é causado por uma reação autoimune em que as células do sistema imunológico atacam as células β -pancreáticas, responsáveis por sintetizar insulina. Como resultado, há pouca ou ausência total da produção de insulina, sendo necessário a utilização de insulina diariamente (IDF, 2019). A taxa em que as células β -pancreáticas são destruídas varia, sendo rápida em alguns indivíduos (principalmente crianças e adolescentes) e lenta em outros (geralmente adultos) (RIDDLE; BARKS; BLONDE, 2019).

O diabetes tipo 2 é o tipo mais comum de diabetes, afetando cerca de 90% dos pacientes. Nesse caso, a hiperglicemia ocorre devido a uma inefetividade da ação da insulina e a incapacidade do organismo em utilizá-la totalmente, caracterizando deficiência insulínica e a resistência à insulina (IDF, 2019). A maioria, mas não todos os pacientes com diabetes tipo 2, se encontram com sobrepeso ou obesidade, sendo que o excesso de peso por si só contribui para a resistência à insulina (RIDDLE; BARKS; BLONDE, 2019).

Atualmente, quase meio bilhão de pessoas são afetadas por essa doença. Em 2019, 463 milhões de adultos entre 20 e 69 anos foram acometidos, e a projeção é que esse número chegue a 578 milhões em 2030 e 700 milhões em 2045. O Brasil é o quinto país com mais casos dessa doença, contabilizando 16,8 milhões de pessoas com diabetes. O impacto na economia e nos sistemas de saúde é gritante, visto pelos 760 milhões de dólares gastos globalmente com

essa doença apenas em 2019. Ainda, duas de cada quatro pessoas acometidas estão em idade de trabalho. (IDF, 2019).

O alto nível de glicose sanguínea a longo prazo pode levar a complicações em diversas partes do corpo, resultado de um dano vascular generalizado que afeta o coração e vasos sanguíneos, olhos, rins, nervos e dentes (IDF, 2019). Uma das complicações mais severas do diabetes é a neuropatia periférica, afetando aproximadamente 50% dos pacientes com diabetes e é caracterizada pela perda progressiva de fibras sensoriais e motoras (SLOAN; SELVARAJAH; TESFAYE, 2021). Desses indivíduos, cerca de 30% ainda são afetados pela dor neuropática diabética (DND), uma manifestação comum nesse tipo de neuropatia (SLOAN; SELVARAJAH; TESFAYE, 2021).

Uma complicação secundária e que pode estar ou não associada à neuropatia diabética é a disfunção musculoesquelética. Pacientes diabéticos apresentam alterações na estrutura, função e capacidade metabólica do músculo esquelético, refletidos através da perda de massa muscular (atrofia muscular), diminuição na força muscular e prejuízo no sistema motor (MONACO; PERRY; HAWKE, 2017; MURAMATSU, 2020). Juntas, essas complicações impactam negativamente a qualidade de vida dos indivíduos, uma vez que interfere na qualidade de sono (ZELMAN; BRANDENBURG; GORE, 2006), na mobilidade física, nas atividades diárias, no convívio social e no humor (GALER; GIANAS; JENSEN, 2000; GORE et al., 2005).

A fisiopatologia da neuropatia diabética não está completamente elucidada, porém várias teorias tentam propor mecanismos que expliquem a dor relacionada ao diabetes, como alteração dos vasos sanguíneos que suprem os nervos periféricos, hiperexcitabilidade dos neurônios sensoriais periféricos e centrais, mudança na expressão de canais iônicos e no sistema descendente de controle da dor (DEWANJEE et al., 2018; FELDMAN et al., 2019).

Devido a essa fisiopatologia multifatorial, o manejo terapêutico da DND é extremamente complicado e inclui drogas pertencentes a diversas classes. Com relação a DND, antidepressivos, anticonvulsivantes e analgésicos opioides compõem as principais linhas de tratamento. No entanto, devido aos vários efeitos colaterais resultados do uso concomitante de diferentes fármacos e do alto custo dos medicamentos, muitos pacientes deixam de aderir ao tratamento (FELDMAN et al., 2019; SINGH; KAUR, 2014). Assim, terapias alternativas de

baixo custo e sem efeitos adversos associados seriam a melhor escolha para o paciente. Nesse sentido, o exercício físico parece ser uma ótima opção.

Já é extensivamente relatado os inúmeros benefícios da prática regular de atividade física para a saúde, como a diminuição no risco de doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e obesidade. Apesar disso, mais de 50% dos indivíduos com diabetes não atingem a quantidade de atividade física diária recomendada (RIDDLE; BARKS; BLONDE, 2019).

Estudos mostram que o exercício aeróbio e de força também apresentam um papel importante no controle de dores crônicas (AMBROSE; GOLIGHTLY, 2015; KROLL, 2015), atuando tanto a nível periférico como central (KAMI; TAJIMA; SENBA, 2017). Com relação à dor neuropática diabética, evidências apontam que o exercício aeróbio moderado retarda o aparecimento da hiperalgesia e apresenta efeito antinociceptivo em animais (ALLAM; MUHAMMAD, 2018; CHEN et al., 2013; YOON et al., 2015).

Ainda não é relatado na literatura quais os efeitos promovidos pelo exercício de força sobre a dor neuropática em modelo animal de diabetes. No entanto, inúmeros estudos demonstram que esse tipo de exercício é capaz de melhorar a resistência à insulina e o controle glicêmico (CASTANEDA et al., 2002; DUNSTAN et al., 2002; FLACK et al., 2011; HOLTEN et al., 2004), além de ser de extrema importância para manter a funcionalidade dos músculos e para a saúde como um todo (JOANISSE et al., 2020; McCARTHY et al., 2018).

Com base no exposto, o treinamento de força surge como um possível adjuvante no manejo da dor neuropática diabética e das disfunções musculoesqueléticas associadas a essa complicação. Dessa forma, este estudo procurará elucidar a seguinte questão de pesquisa: quais os efeitos do treinamento de força sobre os aspectos comportamentais e bioquímicos em modelo animais de diabetes?

1.1 JUSTIFICATIVA

A epidemia global de diabetes tem levado a um aumento considerável nas complicações associadas a essa doença, como a dor neuropática diabética. Estima-se que 1/3 dos pacientes diabéticos são acometidos por essa desordem, que compromete profundamente a qualidade de vida desses indivíduos, uma vez que interfere com a qualidade de sono, o humor, a convivência social e os afazeres cotidianos, além de estar associado a um aumento no número de quedas e até mesmo uma alta taxa de mortalidade. Devido à fisiopatologia multifatorial dessa doença, o manejo terapêutico é desafiador. Os tratamentos para a dor neuropática diabética encontrados na clínica somente aliviam a dor, porém não previnem ou reverterem a doença, e apresentam baixa adesão e responsividade pelos pacientes. Nesse sentido, terapias alternativas de baixo custo e sem efeitos adversos associados seriam a melhor escolha para o paciente, e poderiam ser associadas ao uso de fármacos tradicionais visando à diminuição de efeitos colaterais. Evidências apontam que o exercício aeróbio moderado retarda o aparecimento da hiperalgesia e apresenta efeito antinociceptivo em animais. Ainda não é relatado na literatura quais os efeitos do exercício de força em modelo animal de dor neuropática diabética, no entanto, inúmeros estudos demonstram que esse tipo de exercício é capaz de melhorar a resistência à insulina e o controle glicêmico. Com base no exposto, parece plausível investigar quais os efeitos do treinamento de força no manejo da dor neuropática diabética, nos níveis glicêmicos e na massa e força muscular.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do treinamento de força sobre a dor neuropática, glicemia e respostas comportamentais em ratos com diabetes experimental induzido quimicamente por estreptozotocina (STZ).

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o potencial efeito antinociceptivo do treinamento de força em ratos com diabetes experimental induzido quimicamente por estreptozotocina;
- Avaliar o efeito do treinamento de força na atividade locomotora de ratos com diabetes experimental induzido quimicamente por estreptozotocina;
- Avaliar o efeito do treinamento de força nos níveis glicêmicos de ratos com diabetes experimental induzido quimicamente por estreptozotocina;
- Avaliar o efeito do treinamento de força na massa muscular de ratos com diabetes experimental induzido quimicamente por estreptozotocina;
- Avaliar o efeito do treinamento de força na força muscular de ratos com diabetes experimental induzido quimicamente por estreptozotocina.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 NEUROPATIA E DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA

Um das complicações de maior severidade que acometem pacientes diabéticos é a neuropatia (FELDMAN et al., 2019). Definida como distúrbio da função ou alteração patológica dos nervos sensoriais e motores, pode acometer um nervo (mononeuropatia) ou vários nervos (mononeuropatia múltipla) (IASP, 2020). No diabetes, a forma mais comum de neuropatia é a polineuropatia simétrica distal (PNSD). Caracterizada como difusa e bilateral, afeta as mãos e as extremidades inferiores, em um padrão chamado de “bota e luva” (FELDMAN et al., 2019).

A PNSD apresenta predominantemente sintomas sensoriais, que podem ser positivos, como uma sensação de queimação, formigamento e/ou outras sensações anormais, ou sintomas sensoriais negativos, representados pela perda sensorial, fraqueza e/ou dormência nos membros. Sintomas motores são menos comuns, mas podem ocorrer com o avançar da doença (MURAMATSU, 2020). O impacto dessa condição na qualidade de vida dos pacientes é extremamente negativo, uma vez que está associada a um aumento no número de quedas e fraturas, ao desenvolvimento de úlceras nos pés, neuroartropatia de Charcot (deformidade nos ossos e articulações dos pés), e, em última instância, amputação dos membros inferiores (KAKU; VINIK; SIMPSON, 2015; POP-BUSUI et al., 2017).

Dependendo da classe de fibras sensoriais afetadas, os sintomas podem variar. Um dos sintomas precoces e que envolvem as fibras pequenas é a dor. Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é definida como uma sensação sensorial e emocional desagradável, associada a um dano real ou potencial ao tecido. Em outras palavras, a dor representa uma experiência multidimensional desagradável, que abrange tanto um componente sensorial quanto um componente afetivo, associada a um dano concreto ou não, como no caso da dor do membro fantasma (IASP, 2020; RAJA et al., 2020)

Ao contrário do que se pensa, a dor apresenta um caráter protetivo. Ela age como um alerta de que há algo anormal ocorrendo em nosso organismo,

para que seja possível tratar e impedir que o dano se prolongue, sendo ainda importante na sobrevivência das espécies (LADAROLA; CAUDLE, 1997). No entanto, esse caráter protetivo se perde à medida que a duração e a intensidade da dor são intensificadas, como no caso das dores crônicas e neuropáticas.

No diabetes, a dor neuropática diabética (DND) é causada por uma disfunção no sistema nervoso somatossensorial, tanto no sistema nervoso periférico (SNP) como no sistema nervoso central (SNC). Dentre os sintomas clínicos têm-se sensações de queimação, formigamento, agulhada ou choque elétrico nos membros (SLOAN; SELVARAJAH; TESFAYE, 2021) e é relatado uma piora dessas sensações a noite (POP-BUSUI et al., 2017). Ainda, os pacientes podem experimentar dor na ausência de qualquer estímulo (parestesia), resposta exagerada a um estímulo doloroso (hiperalgesia) e/ou dor evocada por um estímulo normalmente inócuo (alodinia), por exemplo através do contato com roupas, meias, sapatos ou roupa de cama (POP-BUSUI et al., 2017; TODOROVIC, 2016), apresentando profundos impactos no bem-estar dos pacientes (KULKANTRAKORN; LORSUWANSIRI, 2013).

Os maiores preditores da neuropatia diabética são a duração do diabetes e a hemoglobina A1c (HbA1c; hemoglobina glicada), que, clinicamente, é uma medida de controle glicêmico. No entanto, outros fatores de risco também estão associados, como número de componentes da síndrome metabólica (entre eles a hipertrigliceridemia, hipertensão, obesidade abdominal e concentrações de HDL), abuso de álcool, tabagismo, aumento de peso corporal e idade (FELDMAN et al., 2019). Já os fatores de risco da DND são menos estabelecidos, mas incluem a duração do diabetes, obesidade, idade e sexo feminino (SLOAN et al., 2018).

Os mecanismos que levam ao desencadeamento da neuropatia e da dor associada ao diabetes ainda não estão completamente elucidados, mas envolvem alterações em vias metabólicas relacionadas ao estresse oxidativo e à inflamação, no processamento da informação nociceptiva e nos mecanismos endógenos de analgesia.

O primeiro fator amplamente aceito na literatura que desencadeia a neuropatia diabética, e, conseqüentemente, a dor, é a hiperglicemia. A via metabólica mais estudada nessa condição é a via do poliol. Nessa via, o excesso de glicose é convertido em sorbitol. Isso resulta em um aumento na quantidade

de sorbitol intracelular, ocasionando um desbalanço e estresse osmótico na célula e, para compensar, há um efluxo dos metabólitos mioinositol e taurina. O mioinositol é um componente essencial para o funcionamento da bomba de $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$. Uma depleção de mioinositol reduz a atividade dessa bomba, levando ao acúmulo de sódio intracelular e, conseqüentemente, a alterações no estado de repouso da membrana. O resultado é a alteração da fisiologia normal do nervo, como a diminuição da velocidade de condução neural (FELDMAN et al., 2017)

Uma consequência da hiperatividade da via do poliol é a hipótese do fluxo metabólico. A aldose redutase depleta os estoques dos cofatores NADPH e NAD^+ , necessários para gerar o óxido nítrico e regenerar a glutatona, principal antioxidante do organismo. Com essa diminuição na defesa oxidante, ocorre a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e uma redução no suprimento de sangue para o nervo (FELDMAN et al., 2017).

O excesso de glicose também ativa a via da hexosamina e aumenta a síntese dos produtos finais de glicação avançada (AGE), que ativam a transcrição do fator nuclear κB (NF- κB), levando a expressão de genes pró-inflamatórios, que inclui citocinas como interleucina- 1β (IL- 1β), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), fator de transformação do crescimento β (TGF- β) e ao estresse oxidativo. Todo esse processo também contribui para a redução do fluxo sanguíneo, vasoconstrição e redução da velocidade de condução no nervo (CALLAGHAN et al. 2012; FELDMAN et al. 2017; SINGH; KISHORE; KAUR, 2014).

O prejuízo na sinalização da insulina, seja por deficiência de insulina no diabetes tipo 1 ou pela resistência à insulina no diabetes tipo 2, acarreta uma diminuição na sinalização de fatores neurotróficos, importantes para o crescimento e sobrevivência neuronal. Assim como nos músculos, a resistência insulínica nos neurônios se dá pela inibição da via de sinalização fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K/Akt). Assim, o resultado é uma disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, também contribuindo para a neuropatia diabética (CALLAGHAN et al., 2012; KIM; FELDMAN, 2012).

Outros mecanismos responsáveis pela fisiopatologia da dor neuropática diabética envolvem alteração no processamento fisiológico das vias de dor,

levando à sensibilização periférica e sensibilização central dos neurônios sensoriais (Figura 1).

A transmissão da informação da dor começa na periferia, em neurônios sensoriais do tipo pseudounipolares, cujo corpo celular se encontra no gânglio da raiz dorsal (DRG) da medula espinhal, e dele partem duas ramificações, uma para a periferia e outra para a medula espinhal. Essas fibras nervosas sensoriais são divididas em dois grupos: fibras do tipo A, que são neurônios mielinizados de médio a grande diâmetro, e fibras do tipo C, neurônios não-mielinizados de pequeno diâmetro. As fibras que transmitem a informação de dor se diferenciam, também, pela velocidade de condução dessa informação. As fibras A δ são relativamente pequenas (1-6 m) e pouco mielinizadas, que detectam e conduzem a dor rapidamente em uma velocidade de 6 a 30 m/seg. Já as fibras C são pequenas (<1,5 m) e não são mielinizadas, e conduzem em uma velocidade lenta (0,5 a 2 m/s). As fibras A β que transmitem informação sobre tato, pressão e vibração, são fibras grandes (6-12 m), mielinizadas e de alta velocidade (30-70 m/s) (BOURNE; MACHADO; NAGEL, 2014; BASBAUM et al., 2010).

Os nociceptores são ativados frente a estímulos mecânicos, térmicos e químicos. Estímulos mecânicos alteram a conformação do receptor aumentando a permeabilidade a íons, e substâncias químicas como bradicinina, histamina, serotonina, íons potássio se ligam diretamente ao nociceptor e influenciam na permeabilidade da membrana. Uma vez atingido o limiar necessário para a despolarização, ocorre a propagação do potencial de ação ao longo de todo o comprimento do nervo sensorial até a medula espinhal, onde é realizada a primeira sinapse (BOURNE; MACHADO; NAGEL, 2014). Mais especificamente, as fibras projetam na substância cinzenta da medula espinhal. Enquanto as lâminas A δ projetam na lâmina I e mais profundamente na lâmina V, as fibras C projetam mais superficialmente nas lâminas I e II. As fibras A β , por sua vez, projetam nas lâminas III, IV e V (BASBAUM et al., 2010).

A lesão nos nervos periféricos e a inflamação, causada, por exemplo, pela hiperglicemia, leva a um processo chamado de sensibilização periférica. O limiar necessário para a ativação do nociceptor em resposta a algum estímulo é menor do que em condições normais, já a magnitude da resposta é maior. Além disso, esses receptores se tornam responsivos a estímulos inócuos e podem disparar

espontaneamente (BOURNE; MACHADO; NAGEL, 2014; KWON et al., 2014). Nos neurônios sensoriais se encontram canais iônicos, como canais de sódio (Na^+) e cálcio (Ca^{2+}). No diabetes, há um aumento na quantidade e na atividade desses canais nas terminações nervosas livres do nervo e ao longo de toda a extensão do axônio, incluindo os neurônios do gânglio da raiz dorsal (TODOROVIC, 2015; YOO et al., 2013). O aumento da expressão desses canais altera a sensibilidade dos receptores aos estímulos nocivos, contribuindo para a sensibilização e hiperalgesia (BOURNE; MACHADO; NAGEL, 2014; KWON et al., 2014), além de gerar descargas ectópicas no nervo, que levam ao desenvolvimento de dor espontânea (MENDELL; SAHENK, 2003).

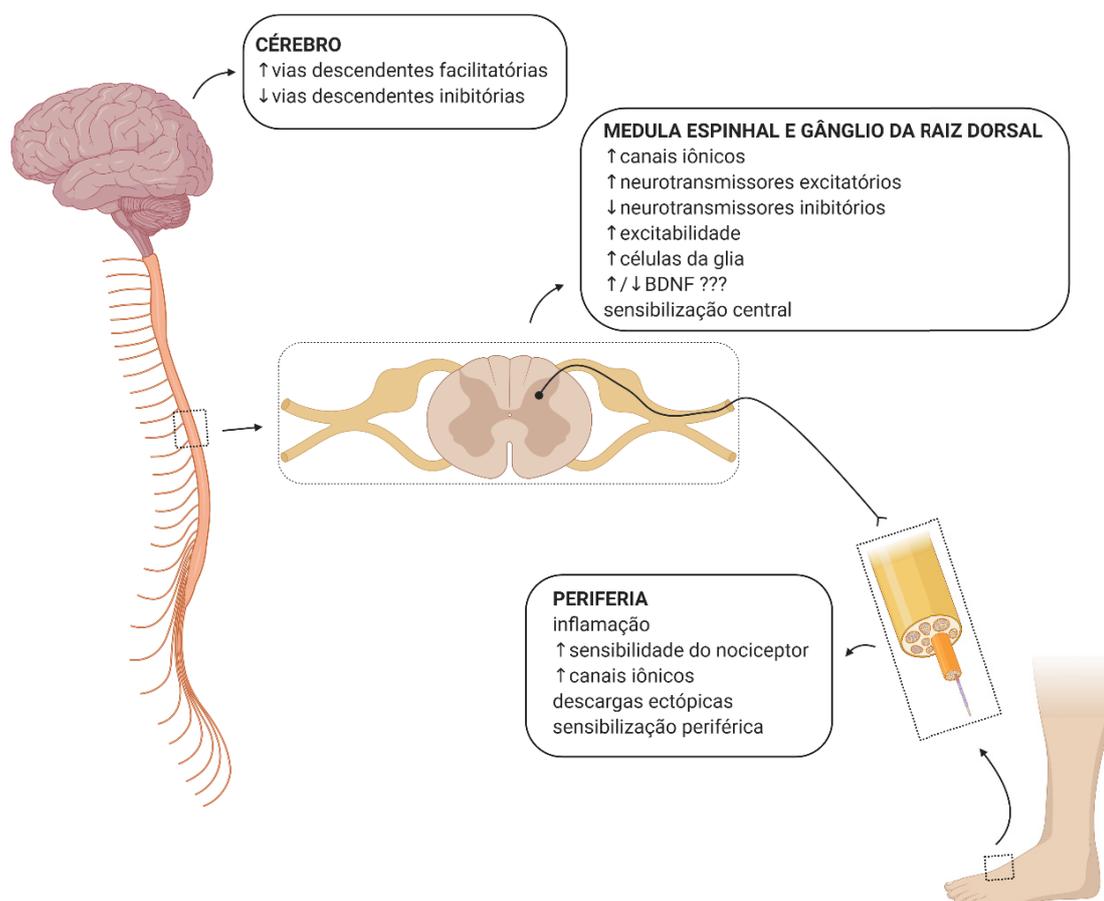
A sensibilização que ocorre na periferia devido à hiperexcitabilidade desses canais resulta na sensibilização central. A ativação desenfreada dos canais iônicos nas fibras aferentes de dor e o aumento da propagação dos impulsos elétricos induz a hiperexcitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Entre os fatores que contribuem para a ativação desses neurônios está o aumento da liberação de glutamato, principal neurotransmissor excitatório do SNC, pelas fibras aferentes primárias (LI et al., 2010). Também há um aumento na expressão de receptores N-metil D- aspartato (NMDA) um dos receptores para glutamato na medula espinhal (BAI et al., 2014) e uma diminuição na expressão do transportador de glutamato-1 (GLT-1) no corno dorsal da medula espinhal (SHI; JIANG; LI, 2016), o qual apresenta efeitos antinociceptivos (COLEMAN et al., 2004). Além disso, a transmissão gabaérgica também está afetada (TODOROVIC, 2015). A ativação dos receptores GABA_B localizados no corno dorsal são responsáveis pelo *down-regulation* dos receptores NMDA. No entanto, os receptores GABA_B parecem estar em quantidades diminuídas na neuropatia diabética (WANG et al., 2011).

As células gliais também contribuem para a disfunção no SNC nesse tipo de neuropatia. Após a lesão dos nervos, as células gliais são ativadas na medula espinhal, mais especificamente no corno dorsal da medula espinhal (CALVO et al., 2012; MIKA et al., 2013). Essas células são células não-neurais que residem no SNC, importantes em processos fisiológicos como no sistema imunológico e no tamponamento de potássio (KRISHNAN et al., 2018), além de aumentar a disponibilidade de citocinas como TNF- α (GAO et al., 2008). Elas também são responsáveis pela ativação dos astrócitos no SNC, que tem um papel na

manutenção do circuito neural e na mediação da inflamação através da liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , interleucina-6 (IL-6) e TNF- α na medula espinhal (DONG et al., 2001; JI et al., 2018). Ainda, alguns estudos mostram que a micróglia ativada sintetiza e libera fatores neurotróficos como o fator de crescimento do nervo (NGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e, assim como as citocinas, aumentam a excitabilidade neural (FERRINI et al., 2013; SMITH et al., 2014) e amplificam a sinalização nociceptiva na medula espinhal (FELDMAN et al., 2019; SALTER; BEGGS, 2014), desempenhando um papel fundamental no desenvolvimento das dores neuropáticas (LÓPEZ-ÁLVAREZ et al., 2015). No entanto, o real efeito dessas neurotrofinas, principalmente do BDNF, no processo de nocicepção ainda é incerto, uma vez que a literatura mostra tanto um efeito pró-nociceptivo quanto antinociceptivo dessa neurotrofina (MERIGHI et al., 2008; ROZANSKA et al., 2020).

O processamento da informação nociceptiva que ocorre na medula é modulado por sistemas de controle descendentes que projetam de regiões supra-espinhas. Uma via descendente bem caracterizada é a que projeta da substância cinzenta periaquedutal (PAG) para o bulbo rostroventromedial (RVM). Dependendo do tipo de célula ativada no RVM, essa via pode tanto facilitar quando inibir a nocicepção a nível espinhal (CHEN; HEINRICHER, 2019; HEINRICHER, 2016). Pacientes com DND apresentam um aumento na facilitação da via PAG-RVM em comparação com pacientes com neuropatia diabética que não relatam dor (FELDMAN et al., 2019; SEGERDAHL et al., 2018). Há ainda outras vias descendentes que projetam de diferentes regiões cerebrais para a medula espinhal e liberam neurotransmissores como serotonina (5-HT), noradrenalina (NA), dopamina (DA), e opioides endógenos, modulando o processamento nociceptivo (BOURNE; MACHADO; NAGEL, 2014; KWON et al., 2014).

FIGURA 1 - FISIOPATOLOGIA DA DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA



Fonte: A Autora, 2021. Criado com Biorender.com.

Legenda: Diversas alterações ocorrem no sistema nervoso periférico e central e são responsáveis pelo desenvolvimento da dor neuropática diabética, levando a um ganho de função e perda da inibição dos sinais nociceptivos. Alterações periféricas: inflamação e estresse oxidativo e alteração na expressão de canais iônicos (por exemplo canais de sódio, cálcio e potássio) levam a um aumento na sensibilidade do nociceptor, resultando em descargas espontâneas e sensibilização periférica. Alterações centrais: aumento da expressão de canais iônicos, aumento na liberação de neurotransmissores excitatórios (como glutamato e substância P), redução na liberação de neurotransmissores inibitórios (como GABA), ativação de células da glia, ganho de função de via descendentes facilitatórias e perda de função de vias descendentes inibitórias levam a um aumento na excitabilidade dos neurônios localizados na medula espinhal e no gânglio da raiz dorsal, resultando em sensibilização central.

2.1.1 TRATAMENTO DA DND

A abordagem utilizada atualmente para o manejo da dor neuropática diabética visa o alívio da dor, uma vez que os tratamentos existentes não previnem completamente ou reverterem a progressão da doença (KAKU; VINIK; SIMPSON, 2015). As três classes de fármacos utilizados para o tratamento da DND são os antidepressivos, os anticonvulsivantes e os analgésicos opioides. No entanto, os pacientes apresentam uma baixa adesão aos tratamentos disponíveis devido aos efeitos colaterais, como constipação, sedação, tolerância e dependência, e também devido à uma baixa responsividade, uma vez que somente 1/3 dos pacientes apresentam alívio de 50% da dor, valor que é considerado para determinar se o tratamento da DND foi bem-sucedido ou não (HUIZINGA; PELTIER, 2007).

Na primeira linha de tratamento encontram-se os antidepressivos tricíclicos (TCA), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e os anticonvulsivantes. Os TCA agem inibindo a recaptação de 5-HT e NA na fenda sináptica, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores, e também agem como antagonistas do receptor de glutamato (NMDA). Os fármacos mais utilizados nessa classe são a amitriptilina, imipramina e clomipramina, mas apresentam efeitos colaterais como boca seca, sedação e tontura. Os IRSN agem de forma semelhante aos TCA, com mecanismo de ação dual na 5-HT e NA. Exemplos de fármacos utilizados são a duloxetina e a venlafaxina, mas também proporcionam risco adverso como boca seca, tontura, fadiga, náusea e insônia. Por fim, anticonvulsivantes como pregabalina (aprovado pelo FDA – *Food and Drug Administration* para o tratamento da DND) e gabapentina diminuem o influxo de cálcio através do bloqueio dos canais de cálcio voltagem-dependente. Efeitos colaterais comuns dessas drogas incluem sonolência, tontura, edema periférico e boca seca (ALAM; SLOAM; TESFAYE, 2020; FELDMAN et al., 2019).

Após o início do tratamento, se o paciente apresentar um efeito parcial na diminuição da dor, sugere-se uma combinação dos tratamentos de primeira linha. Se não alcançar nenhum efeito, deve ser considerado uma outra classe de fármacos disponíveis na primeira linha de tratamento. No entanto, se essas drogas e as suas combinações falharem em apresentar algum efeito, o passo

seguinte é o uso de fármacos da segunda linha de tratamento. Por último, vem os fármacos de terceira linha, como os analgésicos opioides. Entretanto, os opioides causam efeitos colaterais graves como abuso e dependência e aumento da mortalidade (FELDMAN et al., 2019; SINGH; KISHORE; KAUR, 2014).

Dados os diversos efeitos colaterais advindos da polifarmácia e a baixa responsividade aos tratamentos, o tratamento farmacológico da DND ainda representa um desafio clínico. Assim, a procura por tratamentos alternativos, com pouco ou nenhum efeito adverso é cada vez mais procurado pelos pacientes. A literatura mostra que terapias alternativas como yoga, meditação, acupuntura e a mudança do estilo de vida, incluindo modificação na dieta e exercício físico, têm apresentado resultados promissores (BAUTE et al., 2019).

2.2 ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO FÍSICO

Atividade física e exercício físico, apesar de se relacionam, são termos que não necessariamente apresentam o mesmo significado. Atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pela contração dos músculos esqueléticos e que resulte em um gasto energético maior que os níveis de repouso. Com isso, qualquer atividade de lazer, doméstica, ocupacional e de deslocamento que produzam tais efeitos são consideradas dimensões da atividade física. O exercício físico, por sua vez, é um tipo de atividade física que consiste em movimentos corporais planejados, estruturados e repetitivos com o objetivo de melhorar um ou mais componentes da aptidão física, sendo eles a composição corporal, flexibilidade, agilidade, velocidade, capacidades aeróbia e anaeróbia, e a força e resistência muscular (CASPERSEN et al., 1985; RIEBE, 2018;).

A fisiologia humana é resultado de adaptações biológicas advindas da evolução. Se antes a capacidade do homem em realizar atividade física, como a busca por comida e lutar contra predadores era essencial para sua sobrevivência e uma grande necessidade humana, hoje, apesar dos diversos benefícios para a saúde já estabelecidos, é meramente uma escolha de estilo de vida (NEUFER et al., 2015). Como resultado, elevados níveis de inatividade física, o quarto

principal fator de risco de mortalidade (BENJAMIN et al., 2019) são reportados no mundo todo (GUTHOLD et al., 2018).

Em 1975 o Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM – *American College of Sports Medicine*) publicou o primeiro guia para testes de esforço e prescrição de exercício físico, com o objetivo de esclarecer tanto para profissionais da saúde quanto para a população em geral, a quantidade e intensidade de exercício necessária para melhorar aspectos da saúde e reduzir a susceptibilidade a doenças e a morte prematura. Atualmente, as diretrizes do ACSM (Tabela 1) para tais fins recomendam que 1) adultos entre 18 e 65 anos de idade devem realizar 75 minutos de atividade aeróbia de intensidade vigorosa ou 150 minutos de atividade aeróbia de intensidade moderada por semana, ou ainda uma combinação desses dois tipos; 2) realizem atividade de força e/ou resistência muscular duas ou mais vezes por semana; 3) crianças devem realizar pelo menos 60 minutos de qualquer atividade física diária e 4) idosos com dificuldade de mobilidade devem realizar atividades que melhorem o equilíbrio e previnam quedas por pelo menos três dias na semana. Devido à relação dose-resposta de atividade física e saúde, quanto maior a intensidade e duração das atividades, melhores são os benefícios (RIEBE, 2018).

TABELA 1- DIRETRIZES DO COLÉGIO AMERICANO DE MEDICINA DO ESPORTE (ACSM) SOBRE ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO FÍSICO

População	Tipo de exercício	Frequência (dias/semana)	Duração (min/dia)	Intensidade
Adultos	Aeróbio	≥5	≥30	Moderado
		≥3	≥20	Vigoroso
Crianças	Atividades de deslocamento, recreacional ou exercícios estruturados	7	≥60	Moderado a vigoroso
Idosos com pouca mobilidade	Flexibilidade e equilíbrio	≥3		Moderado
Todos	Força	≥2		Moderado a vigoroso

NOTA: moderado = 64% a 77% da frequência cardíaca máxima (FC_{\max}); vigoroso = >77% da FC_{\max} .

FONTE: A Autora, 2021. Modificado de Riebe, 2018.

A relação entre exercício físico e seu efeito em fatores de risco tradicionais, como a pressão alta e colesterol, é bastante difundida na literatura. No entanto, apenas metade dos efeitos benéficos do exercício pode ser explicado através desses fatores (JOYNER; GREEN, 2009). Entender como exercício físico e a prevenção a saúde se relacionam em níveis mais profundos, como a nível celular e molecular, é cada vez mais necessário. De uma forma geral, o exercício envolve um recrutamento sincronizado e integrado de diversos órgãos, promovendo efeitos a nível celular e sistêmico. O aumento de energia e da demanda de oxigênio provocado pelo exercício leva a uma desregulação da homeostase do organismo. O sistema nervoso central, através dos sistemas somático e autônomo, desempenha um papel fundamental, regulando as respostas fisiológicas ao exercício. Sinais neurais são transmitidos aos sistemas cardiovascular, respiratório, metabólico e hormonal para que as demandas metabólicas sejam atendidas. Como resultado, ocorre um aumento na frequência cardíaca e na ventilação, uma maior síntese de glicose hepática e consumo da glicose muscular, aumento da lipólise dos adipócitos e mobilização de ácidos graxos livres, além de um maior fluxo sanguíneo (HAWLEY et al., 2014).

Conforme o aumento da frequência, intensidade e duração do exercício, células e órgãos desenvolvem uma adaptação ao treinamento, o que pode explicar o efeito positivo na saúde (GABRIEL; ZIERATH, 2017; NEUFER et al., 2015), e por isso é uma intervenção extremamente importante na prevenção e tratamento de doenças crônicas como as doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade e câncer (DURSTINE et al., 2013). No diabetes, por exemplo, o exercício aeróbio realizado em intensidade moderada a vigorosa é capaz de melhorar a resistência à insulina e reduzir as concentrações de glicose plasmática (MOTAHARI-TABARI et al., 2015). Isso pode ser explicado, em parte, pelo aumento da expressão do conteúdo do transportador de glicose GLUT4 muscular (HALL et al., 2013). Sabe-se que a contração muscular estimula a translocação do GLUT4 do músculo esquelético para a membrana celular (LUND et al., 1995), levando a uma maior captação de glicose e um aumento da sensibilidade à insulina. Além do metabolismo de glicose, o exercício físico também interfere com o metabolismo lipídico. Após duas semanas de treinamento intervalado, pacientes pré-diabéticos apresentaram uma maior

oxidação de gordura (GAITÁN et al., 2019), que também medeia positivamente a sensibilidade à insulina (GOODPASTER; KATSIARAS; KELLEY, 2003).

Apesar da importância relatada do exercício físico em pacientes diabéticos, ainda não há recomendações padronizadas pelas principais associações do diabetes sobre a atividade física nesses indivíduos (Tabela 2). De uma forma geral, as diretrizes seguem informações similares às preconizadas pela ACSM (COSENTINO et al., 2020; DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE, 2018; DYSON et al., 2018; RIDDLE; BARKS; BLONDE, 2019; SBD, 2020).

TABELA 2 - RECOMENDAÇÕES DE EXERCÍCIOS DA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA), DIABETES CANADA (DC), EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD), DIABETES UK (UK) E SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD) PARA PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 E TIPO 2

Associações	Tipo de exercício	Frequência (dias/semana)	Duração (min/semana)	Intensidade
ADA	Aeróbio	3 a 7	≥ 150	Moderado a vigoroso *
	Força	2 a 3	8-10 exercícios de 1-3 séries com 10-15 repetições	Vigoroso Moderado a vigoroso
	Flexibilidade	2 a 3	10-30 seg de 2-4 repetições de cada exercício	Alongamento até o ponto de leve desconforto
	Equilíbrio	2 a 3	Qualquer duração	Leve a moderado
DC	Aeróbio	≥ 3	≥ 150	Moderado a vigoroso **
	Força	2 a 3	6-8 exercícios de 3 séries com 8-12 repetições	s.r.
EASD	Aeróbio		≥ 150	Moderado a vigoroso
	Força	2	s.r.	s.r.
UK	Caminhada, atividade ocupacional, de lazer e exercício de força	s.r.	≥ 150	Moderado a vigoroso
SBD	Aeróbio	≥ 3	≥ 150	Moderado a vigoroso ***
	Força	2 a 3	s.r.	Vigoroso *** s.r.

NOTA: * subjetivamente experimentado como “moderado” a “muito difícil”; ** moderado = 64% a 76% da frequência cardíaca máxima ($FC_{\text{máx}}$), vigoroso = >76% da $FC_{\text{máx}}$; *** moderado = 50% a 70% da $FC_{\text{máx}}$ ou 40% a 60% do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$), vigoroso = >70% da $FC_{\text{máx}}$ ou >60% do $VO_{2\text{máx}}$; s.r. = sem recomendação.

FONTE: A Autora, 2021.

2.2.1 EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA

O exercício físico é uma terapia não-farmacológica muito utilizada e recomendada para o manejo de diversos tipos de dores crônicas (AMBROSE; GOLIGHTLY, 2015; GENEEN et al., 2017; KROLL, 2015) como a dor lombar crônica (WANG et al., 2012; MURTEZANI et al., 2010), fibromialgia (BUSCH et al., 2011), osteoartrite (GOLIGHTLY et al., 2012) e dor neuropática (DOBSON; McMILLAN; LI, 2014). Além disso, a prática regular de exercício físico tem um efeito positivo em doenças neuropsiquiátricas como a depressão (GAVI et al., 2014; HARDEN et al., 2012) condição que frequentemente acompanha pacientes com dores crônicas (AGUGLIA et al., 2011; BLUMENTHAL et al., 2007; GIESECKE et al., 2005; GRACELY; CEKO; BUSHNELL, 2012).

Diversos estudos em modelos animais mostram que o exercício físico é capaz de atenuar a hipersensibilidade a estímulos mecânicos e térmicos e tentam entender os mecanismos por detrás dessa hipoalgesia induzida pelo exercício (KAMI; TAJIMA; SENBA, 2017). Como já revisado anteriormente, as dores neuropáticas são causadas devido a uma disfunção nos nervos que se situam na periferia e no SNC (FELDMAN et al., 2019). O exercício físico, por sua vez, atua modulando citocinas inflamatórias, neurotrofinas, neurotransmissores e opioides endógenos a nível de nervos periféricos, medula espinhal, gânglio da raiz dorsal e tronco cerebral, de forma a induzir a hipoalgesia (KAMI; TAJIMA; SENBA, 2017).

Com relação à dor neuropática de origem diabética, a literatura mostra que o exercício físico é uma terapia não-farmacológica importante e eficaz no controle da dor, tanto em modelos animais de neuropatia diabética quanto em pacientes acometidos com a doença (SINGLETON et al., 2015; ZILLIOX et al., 2019). No entanto, os mecanismos que levam a esse efeito bem como o tipo e frequência do exercício ideal ainda permanecem obscuros.

O controle glicêmico é o primeiro e talvez o mais importante fator a tentar controlar em pacientes com diabetes tipo 1, e o exercício físico parece exercer um papel nesse controle (JIN et al., 2015). Animais diabéticos foram submetidos a um treinamento diário de 16 semanas na esteira, com início duas semanas após a indução ao diabetes, e foram avaliados o nível glicêmico, concentrações

de HbA1c, superóxido dismutase (SOD) e o limiar mecânico desses animais. O exercício físico sozinho não exerceu nenhum efeito nessas variáveis, mas, quando aliado ao controle com insulina, apresentou uma redução na glicemia e nas concentrações de HbA1c. Ainda, a redução no limiar mecânico e o aumento nas concentrações da SOD foi maior no grupo diabético que treinou e recebeu insulina em comparação ao grupo diabético que apenas foi tratado com insulina (JIN et al., 2015).

Sabe-se que a desregulação de canais iônicos, como os canais de sódio, contribui para a fisiopatologia da DND (TODOROVIC, 2015; YOO et al., 2014). Estudos mostram que os ácidos micro ribonucleicos (micro RNA), entre eles o miRNA-96, inibe a expressão do canal de sódio Nav1.3 e assim melhora a dor neuropática (CHEN et al., 2014). Em modelo animal de diabetes tipo 2 induzido por uma dieta rica em gordura e pela administração de estreptozotocina (STZ), animais diabéticos apresentaram um aumento na expressão dos canais Nav1.3 e uma diminuição na expressão de miRNA-96 no nervo ciático. No entanto, após um treinamento de natação de 10 semanas, esses efeitos foram revertidos. Além disso, o treinamento também aumentou a latência de retirada da cauda dos animais no teste do tail-flick, diminuindo, assim, a hiperalgesia térmica, e ainda reduziu as concentrações de glicose sanguínea dos animais diabéticos e aumentou o peso corporal desses animais (AGHDAM et al., 2018).

Da mesma forma que ocorre na etiologia de outros tipos de dor neuropática, na DND a inflamação também contribui para o desenvolvimento dessa complicação. Chen e colaboradores (2015) mostram que quatro semanas de treinamento na esteira, combinado ou não com o tratamento com insulina, atenuam a alodinia mecânica e hipersensibilidade térmica, e reduzem as concentrações de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6, e aumentam as concentrações de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina-10 (IL-10) (CHEN et al., 2015). Resultados semelhantes foram encontrados por Ma e colegas (2018). Animais treinados diariamente por quatro semanas também apresentaram uma melhora na hipersensibilidade mecânica, acompanhado por uma redução nas concentrações de IL-1 β , IL-6 e TNF- α e um *down-regulation* nos seus receptores. Ainda, após o bloqueio individual de cada receptor através da administração de antagonistas dos receptores das citocinas supracitadas, houve um aumento no limiar mecânico dos animais. Assim, sugere-se que a

sinalização mediada pelas citocinas desempenha um papel importante na DND (MA et al., 2018).

Além de ser um importante aliado no tratamento, estudos mostram que o exercício físico também é benéfico na profilaxia da DND. Exercício aeróbio realizado durante quatro semanas aumentou o limiar da dor nos animais diabéticos, mostrado pelo aumento no tempo de latência no teste do tail-flick, reduziu as concentrações de TNF- α e IL-6 e aumentou as concentrações de IL-10 e NGF no nervo ciático. Interessantemente, esses efeitos foram mantidos mesmo duas semanas após a interrupção do treinamento, mostrando, assim, os efeitos protetivos da natação na dor decorrente do diabetes (ALLAM et al., 2018).

Os mediadores inflamatórios também se encontram alterados em regiões do SNC em animais diabéticos (CHEN et al., 2013; THAKUR et al., 2016; YOON et al., 2015). Thakur et al. (2016) encontraram a IL-1 β em concentrações elevadas no corno dorsal da medula espinhal e a IL-10 em concentrações reduzidas na mesma região. Após seis semanas de exercício aeróbio moderado, o grupo diabético exercitado apresentou redução na IL-1 β e um aumento na IL-10. Isso pode ser explicado pela diminuição na expressão dos macrófagos ativados após o fim do treinamento. Além disso, marcadores relacionados ao estresse também sofreram alteração. Seis semanas de treinamento induziram uma redução na p38 MAPK e na fosforilação da PKC. De modo geral, o exercício retarda a progressão do processo inflamatório e previne a ativação dos macrófagos (THAKUR et al., 2016).

De modo muito semelhante, Yoon e colegas (2015) mostram que o exercício moderado diminui citocinas pró-inflamatórias e marcadores relacionados ao estresse no gânglio da raiz dorsal na medula espinhal. Adicionalmente, o treinamento retardou o desenvolvimento da hiperalgesia mecânica e atenuou a hiperalgesia térmica e a alodinia ao frio em animais diabéticos. O sistema opioidérgico também parece estar envolvido nesse mecanismo, uma vez que houve um aumento na expressão de opioides endógenos no grupo submetido ao treinamento. Ainda, também apresentaram um aumento na expressão de Hsp72 (YOON et al., 2015), que são proteínas de choque térmico e tem função de proteção contra estressores de dano proteico (ATALAY et al., 2009; MAYER; BUKAU et al., 2005).

Um programa de treinamento de oito semanas na esteira também foi eficaz em aumentar a expressão de Hsp 72 na medula espinhal e em nervos periféricos em animais diabéticos (CHEN et al., 2013). Eles também mostram que os animais diabéticos submetidos ao exercício apresentaram redução significativa nas citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-16, tanto na medula espinhal quanto nos nervos periféricos, em comparação aos animais diabéticos sedentários, retardando o início da hiperalgesia mecânica e da alodinia térmica. O exercício também preveniu a perda de peso dos animais diabéticos e reduziu os níveis de glicose quando comparados ao grupo diabético sedentário (CHEN et al., 2013).

Fica evidente que o exercício físico é uma terapia com inúmeros benefícios no tratamento da dor neuropática diabética e interfere com diversas vias acometidas na fisiopatologia desse tipo de dor, como o envolvimento de mediadores inflamatórios, canais iônicos, sistema opioide e proteína de choque térmico. Apesar disso, a maior parte dos estudos utilizam como protocolo experimental exercícios do tipo aeróbio, como a esteira e a natação. Há uma escassez na literatura sobre os benefícios de outros tipos de exercício, como o exercício de força, em modelos animais de dor neuropática e principalmente de dor neuropática diabética.

2.3 TREINAMENTO DE FORÇA

A história do treinamento de força começou com informações amplamente anedóticas e sem nenhum embasamento científico, uma vez que os “experts” dessa área eram os próprios praticantes. Entre os anos de 1894 e 1935, esses praticantes começaram a publicar revistas e livros acerca de métodos de treinamento de força, e foram essas publicações que tomaram conta desse campo de estudo ainda quase inexistente até que a pesquisa começasse, de fato, a tomar forma. Interessantemente, grande parte dos avanços científicos vieram dos indivíduos que praticavam o treinamento de força e que se tornaram pesquisadores (KRAEMER et al., 2017).

Em meados de 1970, o mito de que o exercício de força era puramente para adquirir força e se tornar “musculoso” começou a se dissipar, e os estudos científicos evoluíram para um conhecimento sobre as respostas fisiológicas e a

adaptação muscular ao exercício. Nas décadas seguintes, essa área foi evoluindo cada vez mais até as evidências apontarem para os benefícios do treinamento de força não apenas em questão de performance física, mas também para a saúde como um todo (KRAEMER et al., 2017). Hoje, sabe-se que o exercício de força pode ajudar no controle e tratamento de diversas condições de saúde, como obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes, câncer e depressão (SINGH et al., 2019).

O treinamento de força é um tipo de exercício em que requer exercer força contra algum tipo de resistência, seja ela o próprio peso corporal ou um peso externo. Esse estímulo mecânico gerado durante a contração muscular ativa ou inibe diversas vias de sinalização intracelular responsáveis pela expressão de genes e pela síntese e/ou degradação de proteínas, que, dentre outros diversos efeitos, levam ao aumento da força muscular, potência e hipertrofia (Figura 2) (COFFEY; HAWLEY, 2007; KRAEMER et al., 2017).

Uma das vias envolvidas no treinamento de força é a via da insulina/IGF-1, que está envolvida no processo de hipertrofia e atrofia muscular, no crescimento e diferenciação celular, e no processo de captação de glicose (O'NEILL et al., 2015; TIMMER; HOOGAARS; JASPERS, 2018). Após a contração muscular, o músculo esquelético secreta IGF-1, que se liga no seu receptor IGFR (receptor de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), receptor do tipo tirosina quinase. A ligação ao receptor IGFR induz o recrutamento do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), cuja fosforilação desencadeia diversos eventos musculares que culminam na ativação de vias de síntese proteica e na inibição de vias de degradação proteica (EGERMAN; GLASS, 2014; GLASS, 2003).

Uma das vias ativadas é a via da PI3K/Akt. A Akt, também conhecida como proteína quinase B, é uma proteína quinase de serina/treonina que é expressa nos músculos através das isoformas Akt1 e Akt2. Enquanto a Akt1 está envolvida no processo de hipertrofia, a Akt2 participa no transporte de glicose (COFFEY; HAWLEY, 2007). Ao ser fosforilada, a Akt ativa a proteína mTOR. A mTOR (*mammalian target of rapamycin*, ou proteína alvo da rapamicina) é uma molécula que detecta mudanças no ambiente intracelular para regular o crescimento e a homeostase do organismo (LAPLANTE; SABATINI, 2012). Existem dois complexos diferentes da mTOR, a mTORC1, caracterizada pela

presença da proteína associada à regulação da mTOR (proteína raptor), e a mTORC2, associada a proteína rictor (YOON et al., 2017). A mTOR 1 ativa a proteína ribossômica S6 quinase 1 ($p70^{S6K}$), que, ao ser fosforilada, induz a síntese de proteínas e inibe a proteína 4E-BP1 (proteína de ligação ao fator de iniciação de tradução eucariótica 1), que é um regulador negativo do fator de iniciação de tradução eucariótica 4E (eIF4E), permitindo, assim, a síntese de proteínas (QIN et al. 2016). A Akt fosforilada também inibe a GSK3 β (glicogênio sintase quinase 3 β), que, assim como a 4E-BP1, é um regulador negativo de outro fator de transcrição eucariótica, o eIF2B, que, conseqüentemente leva a um aumento da síntese proteica (COFFEY; HAWLEY, 2007).

Além de ativar a sinalização da hipertrofia, a via PI3K/Akt inibe a via de sinalização da atrofia muscular. As proteínas FoxO são uma família de fatores de transcrição localizadas no núcleo das células e desempenham um papel importante na regulação da homeostase celular. No entanto, alteração na sua expressão ou atividade está associada com algumas doenças, como o diabetes (TSUCHIYA; OGAWA, 2017). A insulina, o IGF-1 e estímulos mecânicos, ao ativar a via PI3K/Akt, promovem a fosforilação da FoxO, mais especificamente a FoxO1, levando à exclusão do núcleo e degradação proteossomal através da ubiquitinação e prevenindo a degradação de proteínas (COFFEY; HAWLEY, 2007; TSUCHIYA; OGAWA, 2017). Ratos com diabetes induzido pela STZ apresentam redução na massa muscular, mas essa perda é prevenida em ratos *knockout* para FoxO1, 3 e 4 (O'NEILL et al., 2019).

Léger e colaboradores (2006) avaliaram o efeito de um programa de treinamento de força na via de sinalização PI3K/Akt. Os sujeitos foram divididos em dois grupos, que realizaram um baixo número de repetições (4 sets de 3-5 repetições) ou um alto número de repetições (2 sets de 20-28 repetições) durante oito semanas, seguido por um período de destreinamento. Os dois grupos apresentaram hipertrofia muscular, que foi acompanhada por um aumento na fosforilação das proteínas Akt, mTOR e GSK3 β . Ainda, o aumento na Akt foi associada com uma diminuição na FoxO1. Com exceção da mTOR, esses efeitos foram revertidos durante a fase de atrofia promovida pelo destreinamento (LÉGER et al., 2006).

Citocinas pró-inflamatórias apresentam efeito deletério no processo de aquisição de massa muscular. A ligação do TNF- α no seu receptor ativa o fator

de transcrição NF κ B, resultando em atrofia muscular (COFFEY; HAWLEY, 2007; GLASS, 2005). O papel do treinamento de força na inflamação ainda não é totalmente elucidado, mas diversos estudos mostram a atividade anti-inflamatória desse tipo de treinamento (GUEDES et al., 2019; IHALAINEN et al., 2017; IHALAINEN et al., 2018; SERRA et al., 2018). Ihalainen e colegas (2017) mostram que dois tipos de treinamento de força diferentes, um de hipertrofia e outro de explosão máxima, modificaram as respostas pró e anti-inflamatórias ao diminuir citocinas responsáveis pela inflamação, como IL-6 e IL-1 β , e aumentaram IL-1RA, antagonista de receptor da interleucina-1 (IHALAINEN et al., 2017).

A atividade de contração muscular acarreta um aumento na produção de ROS e na concentração de radicais livres, responsáveis pelo estresse oxidativo e lesão celular (DAVIES et al., 1982; DILLARD et al., 1978; STEINBACHER et al., 2015). No entanto, esse efeito depende da concentração e duração da exposição às ROS, assim como da intensidade do treinamento e do perfil de condicionamento do indivíduo (STEINBACHER et al., 2015). Baixas concentrações de ROS, ou um aumento moderado na sua produção no músculo esquelético durante um período curto (alguns minutos), ativa vias de sinalização celular responsáveis pela adaptação ao treinamento e proteção contra danos estressores, além de serem necessários para a produção de força muscular. Ao contrário, a produção de altas quantidades de ROS durante longos períodos, como algumas horas, pode resultar em uma ativação crônica de vias como NF κ B e FoxO, que promovem proteólise e morte celular e contribuem para a fadiga durante exercício prolongado (COHEN et al., 2009; JI et al., 2007; POWERS et al., 2008; WITT et al., 2005).

A literatura mostra que o treinamento de força é capaz de exercer uma atividade antioxidante (GOMEZ-CABRERA et al., 2008; RYRSØ et al., 2018; STEINBACHER et al., 2015), mas, como já mencionado, a intensidade do treinamento pode alterar esse efeito. No estudo de Scheffer et al. (2012), os animais foram submetidos a três protocolos de treinamento diferentes da subida na escada: 1) resistência muscular, que consistia de 3 a 6 sets de 12 a 15 repetições carregando um peso que corresponde a 10%, 20%, 30%, 40% e 50% do peso corporal; 2) hipertrofia, consistindo de 3 a 6 sets de 8 a 10 repetições carregando um peso correspondente a 25%, 50%, 75% e 100% do peso corporal; e 3) força muscular, definido por 3 a 6 sets de 3 a 5 repetições,

carregando um peso que corresponde a 25%, 50%, 100%, 150%, 175% e 200% do peso corporal. Após 12 semanas de treinamento, os animais expostos ao treinamento de hipertrofia e força muscular apresentaram um aumento na produção do ânion superóxido quando comparado ao grupo que não treinou. No entanto, o aumento desse ROS foi acompanhado pelo aumento na atividade da enzima antioxidante SOD. Os três grupos também apresentaram um aumento nas concentrações da catalase. No entanto, essa enzima apresentou atividade diminuída nos grupos de hipertrofia e força, que, segundo os autores, pode estar associada ao aumento na atividade da glutathione peroxidase. Ainda, apenas o grupo hipertrofia apresentou altas concentrações de moléculas oxidantes, causando estresse oxidativo no músculo esquelético. De uma forma geral, o exercício físico produz uma defesa antioxidante, e protocolos com maior número de repetições e menor carga parecem induzir um menor dano celular (SCHEFFER et al., 2012).

O músculo esquelético também funciona como um órgão secretor (Figura 2). A contração desses músculos sintetiza e libera na corrente sanguínea citocinas e outros peptídeos que, diretamente ou indiretamente, influenciam na função de outros órgãos (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2012). Essas citocinas foram classificadas como miocinas, e exercem efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos. Dentre os vários tipos de miocinas, encontram-se a mioestatina, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15, BDNF e LIF (fator inibidor da leucemia) (PEDERSEN et al., 2003, PEDERSEN; FEBBRAIO, 2012).

Apesar da IL-6 estar associada a inúmeras doenças de caráter inflamatório, a IL-6 derivada do músculo em exercício medeia efeitos anti-inflamatórios e imunoregulatórios (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2008; PEDERSEN, 2017). No músculo em exercício, a IL-6 promove seus efeitos anti-inflamatórios estimulando a síntese de IL-10 e IL-1RA, além de regular as concentrações de TNF- α (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2012; STEENBERG et al., 2003). Ela também ativa a via da PI3K/Akt, melhorando a sensibilidade à insulina (WEIGERT et al., 2005; WEIGERT et al., 2006). O que determina a magnitude da resposta da IL-6 sistemicamente é a duração e a intensidade do exercício. Ainda, como a IL-6 é liberada pelos músculos, exercícios que envolvam grupos musculares maiores, como a corrida, terão uma resposta mais acentuada em comparação a grupos musculares menores (PEDERSEN, 2017). Apesar disso,

o treinamento de força é capaz de aumentar as concentrações de RNA mensageiro (RNAm) da IL-6, e sua inibição acarreta uma diminuição de força muscular e prejuízo do processo de hipertrofia (LILJA et al., 2018).

A função de neurotrofinas, como o BDNF, no SNC, já é extensivamente caracterizada (PARK; POO, 2013), já o seu papel em vias periféricas ainda não é totalmente elucidado. Estudos mostram que o músculo é capaz de produzir BDNF (MATTHEWS et al., 2009) e age como um regulador do metabolismo muscular, aumentando a oxidação lipídica e a utilização de glicose (HUH, 2017; PEDERSEN et al., 2009). No entanto, estudo recente mostra que além dessa neurofina ser produzida pelo músculo, ela também é secretada por esse órgão e regula a atividade das células β -pancreáticas, melhorando a secreção de insulina e a remoção de glicose do sangue durante a hiperglicemia. Dessa forma, essa liberação de BDNF poderia explicar, em parte, porque o exercício físico normaliza a glicose sanguínea quando há um prejuízo em seu metabolismo (FULGENZI et al., 2020).

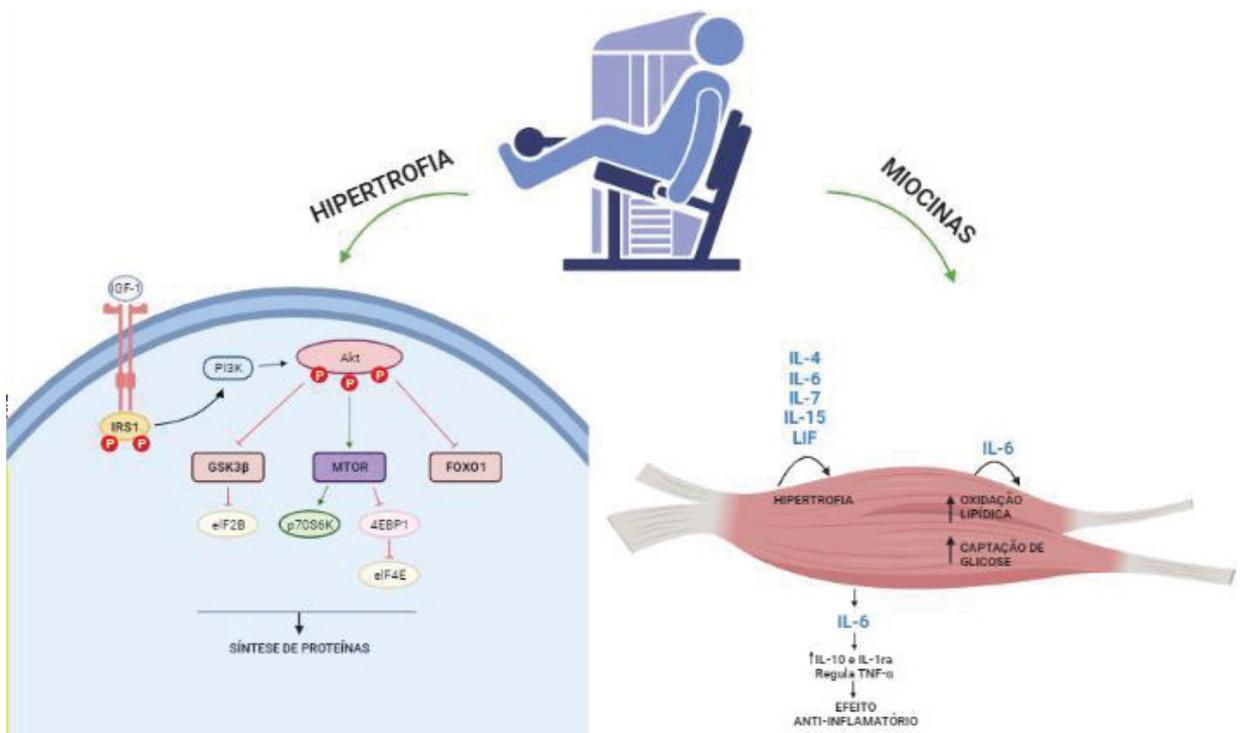
Outra miocina produzida e liberada pelo músculo em contração é a LIF. Essa citocina faz parte da superfamília da IL-6 (HEINRICH et al., 1998) e sua expressão é induzida pelo treinamento de força (BROHOLM et al., 2008). Uma das vias de sinalização ativada pela LIF é a via da PI3K/Akt (NICOLA; BABON, 2015), e, assim, induz a proliferação das células satélites e a hipertrofia (BROHOLM; PEDERSEN, 2010).

As células satélites compreendem uma população de células-tronco que residem no músculo esquelético. Frente a um estímulo mecânico, lesão ou influenciadas por fatores de crescimento, essas células são ativadas para que ocorra a reparação e regeneração muscular (DUMONT et al., 2015; SHAMIM; HAWLEY; CAMERA, 2018). Essas células se encontram quiescentes, no entanto, em resposta aos estímulos intrínsecos e extrínsecos, elas se dirigem ao sítio de lesão e entram no ciclo de divisão celular para a proliferação. Nesse estágio, as células satélites agora são denominadas mioblastos. Após terminada essa fase, os mioblastos se diferenciam em miócitos maduros e podem então se fundir para formar os miotubos multinucleados ou então se fundir as miofibras danificadas (DUMONT et al., 2015). Uma subpopulação de células satélites que não participam do processo de diferenciação celular se autorrenova para

reabastecer a população de células satélites (DUMONT et al., 2015; FEIGE et al., 2018; TIERNEY; SACCO, 2016).

Diversas vias que culminam em síntese proteica e hipertrofia, como a IGF-1, mTOR e IL-6 ativam as células satélites (MACHIDA; SPANGENBURG; SMOOTH, 2003; MCKAY et al., 2008; MCKAY et al., 2009; MUSARÒ et al., 2001), assim como o estresse mecânico induzido pelo treinamento de força. Indivíduos saudáveis foram submetidos a um treinamento de força durante 16 semanas. Após esse período, houve um aumento no volume muscular e na área de secção transversa do músculo. Ainda, após um único exercício de força ou após as 16 semanas de treinamento, foi visto uma expansão na população de células satélites, sugerindo que a resposta dessas células ao exercício de força está relacionada à hipertrofia muscular induzida pelo treinamento (BELLAMY et al., 2014; NEDERVEEN et al., 2017).

FIGURA 2 - EFEITOS MOLECULARES E FISIOLÓGICOS DO TREINAMENTO DE FORÇA



Fonte: A Autora, 2021. Criado com Biorender.com

Legenda: A contração muscular ativa ou inibe vias de sinalização intracelular responsáveis pela síntese ou degradação de proteínas e secreta miocinas. Flechas significam ativação, barras denotam inibição e designa aumento.

2.3.1 TREINAMENTO DE FORÇA E DIABETES TIPO 1

Os benefícios do exercício físico no controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 já é extensivamente relatado na literatura e é, inclusive, juntamente com uma modificação na alimentação, uma das primeiras medidas adotadas para a prevenção e tratamento dessa doença (AGUIAR et al., 2014). Com relação ao diabetes tipo 1, muito se tem estudado acerca dos efeitos do exercício aeróbio, no entanto, estudos com treinamento de força ainda são escassos, mas têm apresentado resultados promissores (McCARTHY et al., 2019; REDDY et al., 2019; RÖHLING et al., 2016; YARDLEY et al., 2014).

Apesar do efeito do exercício aeróbio em melhorar parâmetros diabéticos, como a hemoglobina glicada (HbA1c) e a sensibilidade à insulina (ROBERTS; LITTLE; THYFAULT, 2013), exercícios contínuos de moderada a alta intensidade estão associados a um maior risco de hipoglicemia. Ao contrário, estudos mostram que uma única sessão de treinamento de força não altera a sensibilidade à insulina, reduzindo o risco de hipoglicemia após o exercício (GARCIA-GARCIA et al., 2015; JIMENEZ et al., 2009), e por isso é recomendado a combinação dessas duas modalidades em pacientes com diabetes tipo 1 (COLBERG et al., 2016).

Hall e colegas (2013) mostram que independente da modalidade do exercício (aeróbio x força), seis semanas de treinamento resulta em uma melhora na sensibilidade à insulina em ratos diabéticos induzidos pela STZ, além de aumentar o conteúdo de GLUT4 no músculo em comparação aos animais diabéticos sedentários (HALL et al., 2013). Nesse mesmo modelo animal de diabetes, a combinação de exercício aeróbio e exercício de força realizados cinco vezes por semana durante 12 semanas, resultou em uma melhor capacidade oxidativa do músculo esquelético, assim como uma melhora na sensibilidade à insulina, mostrando o efeito sinérgico dos dois treinamentos (DOTZERT et al., 2017).

Em um ensaio clínico controlado e randomizado com pacientes com diabetes tipo 1, com baixo nível de atividade física e sem nenhuma complicação associada ao diabetes, tanto o exercício aeróbio quanto o de força se mostraram seguros quanto ao controle glicêmico e fatores de risco cardiovasculares nesses

pacientes. Após três meses realizando exercício físico duas vezes na semana, nenhum dos dois grupos apresentou diferença nos valores de HbA1c, assim como na concentração de glicose. No entanto, não houve nenhum caso de hipoglicemia severa. Ainda, após três meses, os sujeitos alcançaram um valor maior de MET (equivalentes metabólicos) no teste ergométrico, e também permaneceram mais tempo no teste em comparação ao teste realizado antes do início do treinamento. Foi visto também uma tendência do treinamento de força em aumentar o $VO_{2m\acute{a}x}$ sem mudança na frequência cardíaca máxima, sugerindo um efeito benéfico desse tipo de treinamento no sistema cardiorrespiratório (WRÓBEL et al., 2018).

Em um outro ensaio clínico randomizado com pacientes diabéticos, três sessões semanais de treinamento de força durante 10 semanas se mostraram eficazes em melhorar parâmetros glicêmicos, inflamatórios e oxidativos. Ao final do estudo, os participantes obtiveram uma melhora nas concentrações de HbA1c e da glicose em jejum. Apesar de não ter apresentado nenhum efeito nas concentrações das citocinas TNF- α e IL-10, houve uma diminuição no estresse oxidativo, resultado de um aumento na atividade de enzimas antioxidantes e de uma menor concentração de receptores solúveis dos produtos finais de glicação avançada (AGEs). Ainda, esse protocolo de treinamento também foi capaz de induzir benefícios antropométricos e funcionais, visto pelo aumento da massa magra corporal, força muscular e pela melhora do pico de VO_2 (FARINHA et al., 2018).

Como já relatado previamente, uma das características presentes no quadro diabético é o aumento do processo inflamatório e a perda de peso corporal, decorrente da diminuição de tecido adiposo e da atrofia muscular. De fato, a perda de tecido adiposo está associada a um estado inflamatório crônico (KOSTELI et al., 2010). Em animais, o exercício de força contribui para a manutenção do peso corporal através do aumento da adiponectina (RIBEIRO et al., 2018), hormônio liberado pelo tecido adiposo com efeitos anti-inflamatórios (OUCHI; WALSH, 2007). Ademais, as concentrações de citocinas séricas como IL-6 e IL-10 também são aumentadas, contribuindo mais uma vez para a melhora do estado de inflamação (RIBEIRO et al., 2018).

Há muitas lacunas na literatura a respeito do real efeito do treinamento de força na expressão e atividade de citocinas inflamatórias. Citocinas clássicas

como a TNF- α e IL-1 β que se encontram elevadas no diabetes podem ou não ser afetadas pelo exercício de força (RIBEIRO et al., 2018; SHAMSI et al., 2014; TALEBI-GARAKANI; SAFARZADE, 2013). Concomitantemente, concentrações elevadas de IL-6 são reportadas no estado diabético (AKBARI; HASAN-ZADEH, 2018; CHEN et al., 2017). Apesar da literatura apontar um papel dual dessa citocina, com um efeito anti-inflamatório desencadeado pelo músculo em exercício, em animais diabéticos o conteúdo elevado de IL-6 é revertido após cinco semanas de treinamento de força, mas sem nenhum efeito em animais saudáveis (SHAMSI et al., 2014). Já a interleucina-15 (IL-15), miocina expressa pelo músculo e que modula a sensibilidade à insulina e induz hipertrofia (NADEAU et al., 2019; PEDERSEN, 2013), é aumentada no músculo e no sangue após sessões de treinamento de força em modelos animais de diabetes, contribuindo para a hipertrofia muscular observada (SHAMSI et al., 2014; SHAMSI et al., 2015). De fato, a via clássica de sinalização celular da PI3K/Akt/mTOR desencadeada por essa modalidade de exercício também é ativada em animais diabéticos (FORTES et al., 2017), podendo também explicar o resultado hipertrófico.

2.3.2 TREINAMENTO DE FORÇA E NEUROPATIA DIABÉTICA

É relatado na literatura que alguns tipos de exercício, como o exercício de força, podem modular a percepção da dor em indivíduos saudáveis (BAIAMONTE et al., 2017) e diminuir os escores de dor em pacientes com dor crônica (LARSSON et al., 2015) e com dor neuropática (MAHARAJ et al., 2018; NAKANO et al., 2018). Apesar disso, há uma vasta escassez a respeito desses efeitos com pacientes acometidos pela neuropatia diabética, principalmente em indivíduos com diabetes tipo 1.

Um estudo do tipo pré-teste pós-teste (KLUDING et al., 2012) avaliou a viabilidade de um programa de treinamento de intensidade moderada, composto por exercícios aeróbico e de força, nos sintomas neuropáticos e na função do nervo em pacientes com neuropatia periférica diabética. Após 10 semanas de treinamento, observou-se uma melhora nas concentrações de HbA1c, uma redução nos escores de dor e na frequência e severidade dos sintomas neuropáticos, como sensação de queimação e formigamento, avaliado pelo

questionário MNSI (*Michigan Neuropathy Screening Instrument*) e um aumento da ramificação das fibras nervosas intraepidérmicas. Apesar da falta de um grupo controle, o treinamento se mostrou capaz de melhorar o controle glicêmico e algumas medidas de função do nervo periférico nesses pacientes (KLUDING et al., 2012).

Em um trabalho recente, Nadi e colaboradores (2019) verificaram que 12 semanas de treinamento de força ou exercícios para neuropatia periférica (compostos por 12 movimentos de perna, joelho, tornozelo e pé) diminuem a dor e o sintoma de formigamento em mulheres com neuropatia diabética (NADI et al., 2019). Adicionalmente, houve uma diminuição da glicemia em jejum e das concentrações de HbA1c, e uma melhora dos parâmetros inflamatórios, visto pela redução de TNF- α e proteína C reativa (PCR) e pelo aumento das concentrações de IL-10, o que poderia explicar a melhora dos sintomas neuropáticos. Ainda, as duas intervenções melhoraram o equilíbrio estático e dinâmico dessas pacientes (NADI et al., 2019), aspecto importante nessa condição, uma vez que a redução no equilíbrio é vista em pessoas diabéticas com neuropatia, podendo levar à quedas, fraturas, e até mesmo à morte (ALY et al., 2007).

O mesmo grupo de pesquisa, em um outro estudo recente (NADI et al., 2020), avaliou o efeito da suplementação com vitamina D combinada a um programa composto por exercício aeróbico, de força e de flexibilidade em mulheres com diabetes tipo 2 e acometidas pela neuropatia. Após 3 meses de intervenção, foi observada uma redução significativa nos sintomas de dormência, formigamento, dor e fraqueza dos membros inferiores, e um aumento na sensação de toque e percepção de vibração nesses tecidos quando comparado ao grupo controle suplementado apenas com a vitamina D (NADI et al., 2020).

Dessa forma, mais uma vez o exercício físico se mostra eficaz em atenuar e/ou melhorar os sintomas da neuropatia diabética. No entanto, ainda não há nenhum estudo que avalie o efeito do treinamento de força sozinho em modelos animais de dor neuropática diabética, e por quais mecanismos poderia ocorrer esse potencial efeito. Com isso, estudos nessa área tão escassa são importantes e necessários.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Foram utilizados ratos machos da variedade Wistar (pesando de 200 a 250 g), provenientes do biotério central do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná. Os animais permaneceram sob condições de temperatura e ciclo claro/escuro controlados, com livre acesso à ração e água. Os animais diabéticos foram alojados em número reduzido por caixa (4 animais), com maravalha trocada diariamente. Todos os experimentos foram conduzidos em acordo com as normas e legislações estabelecidas pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPR, sob o protocolo número 1397.

3.2 INDUÇÃO AO DIABETES EXPERIMENTAL

O diabetes foi induzido experimentalmente através de uma injeção única, via intraperitoneal (i.p.), de 60 mg/Kg de estreptozotocina (STZ, Sigma-Aldrich, diluída em tampão citrato, 10 mM, pH 4,5) em ratos submetidos previamente a um jejum de 12 horas. O diabetes foi confirmado três dias após a injeção de STZ. Para isso, amostras de aproximadamente 5 µl de sangue da veia caudal foram adicionadas a fitas teste impregnadas de glicose oxidase (Accu-Check Active™, Roche) e analisadas através do glicosímetro digital (Accu-Check Active™, Roche). Somente animais com glicemia igual ou superior a 250 mg/dL no início (3 dias após a administração de STZ) e ao fim do experimento foram incluídos no estudo. Ratos normoglicêmicos, que receberam apenas o veículo (tampão citrato, em volume equivalente via intraperitoneal), foram usados como controle.

3.3 TREINAMENTO DE FORÇA

O protocolo de treinamento de força foi realizado conforme proposto por Hornberger e Farrar (2004), com modificações. Os animais subiram uma escada (1,1 x 0,18 m, 2 cm de grade e inclinação de 80°) com um aparelho de peso amarrado à cauda (Fig. 3). Esse aparelho consiste em um tubo cônico (tubo Falcon de 50 mL) com pequenos pesos de chumbo. O topo da escada é

composto por uma caixa (20x20x20 cm) para descanso entre as sessões. Em uma subida, os animais realizam de 8 a 12 movimentos dinâmicos, o que corresponde às repetições em humanos. Durante 3 dias, os animais foram submetidos a uma familiarização do regime de treinamento. Nessas sessões, os animais foram colocados na caixa de repouso por 2 minutos para ambientação antes do início das subidas. Em seguida, os animais foram colocados na parte final, medial e inicial da escada, respectivamente, com um descanso de 2 minutos entre as subidas. Após as três sessões, foi iniciado o treinamento de força muscular. O primeiro dia consistiu no cálculo da capacidade máxima do animal. Na primeira subida, o animal carregou uma carga correspondente a 75% do seu peso corporal. Após completar a subida, foram adicionadas cargas de 30 g até o momento em que o animal não conseguiu subir toda a extensão da escada, determinando, assim, a sua carga máxima. A avaliação da carga máxima foi repetida semanalmente, todas as segundas-feiras. Nos dias subsequentes (terça à sexta), os animais treinaram com cargas que correspondiam a 50%, 75%, 90% e 100% da carga máxima previamente calculada. Em seguida, novamente foram adicionadas cargas de 30 g até a exaustão voluntária do animal. Entre todas as subidas, os animais tiveram um intervalo de 2 minutos de descanso. O treinamento foi realizado 5 vezes por semana durante 6 semanas.

Figura 3 – APARATO DO TREINAMENTO DE FORÇA



Fonte: A Autora, 2021

3.4 AVALIAÇÃO DO LIMIAR MECÂNICO

A resposta ao estímulo mecânico foi avaliada por meio do teste de pressão crescente na pata de ratos (Von Frey eletrônico), mensurado por um analgesímetro eletrônico (INSIGHT Ltda, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil). O aparelho possui um transdutor de força conectado a um contador digital onde a força aplicada é expressa em gramas (g). O contato do transdutor de força com a pata é realizado por meio de uma ponteira descartável de polipropileno com 0,5 mm de diâmetro adaptada ao transdutor. Os animais foram colocados em caixas de acrílico para ambientação por 10 min. Após a ambientação, foi aplicada uma força linearmente crescente no centro da região plantar das patas traseiras do animal. O estímulo foi cessado quando o animal realizou uma resposta de retirada ou sacudida da pata estimulada. A intensidade da alodinia mecânica foi, então, calculada e expressa como a média dos três valores obtidos em cada pata (YAMAMOTO et al., 2009). Esse teste foi realizado antes da administração de STZ (estado basal) e 7, 14, 21, 28, 35 e 42 dias após a indução ao diabetes.

3.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LOCOMOTORA

A atividade locomotora dos animais foi avaliada através do teste do campo aberto, conforme previamente descrito (SANTIAGO et al., 2010), 43 dias após a indução ao diabetes. Esse teste consiste em uma caixa retangular (40 x 50 x 63 cm) que tem sua base dividida virtualmente em 9 unidades quadrangulares. Os animais foram colocados no quadrante central do campo aberto para explorarem livremente a área por 5 minutos. O número de cruzamentos entre os quadrantes, isto é, a passagem do animal com as quatro patas de um quadrante para o outro foi avaliada manualmente e esse número foi utilizado como um índice da atividade locomotora.

3.6 AVALIAÇÃO DA GLICEMIA

A avaliação do efeito do treinamento de força sobre a glicemia dos animais foi realizada 7, 14, 21, 28, 35 e 42 dias após a indução ao diabetes, pela manhã, antes da sessão de treinamento. Para isso, amostras de aproximadamente 5 μ l de sangue da veia caudal foram adicionadas a fitas teste impregnadas de glicose oxidase (Accu-Check Active™, Roche) e analisadas através do glicosímetro digital (Accu-Check Active™, Roche). Os animais que receberam veículo (tampão citrato) não foram avaliados quanto ao nível glicêmico.

3.7 AVALIAÇÃO DA MASSA MUSCULAR

A avaliação do treinamento de força sobre a massa dos músculos dos animais foi realizada 44 dias após a indução ao diabetes. Para isso, os animais foram eutanaziados e os músculos gastrocnêmio e sóleo das patas direita e esquerda foram removidos e pesados imediatamente (tecido úmido) em uma balança analítica (Shimadzu AY220). A massa muscular foi calculada como a média do peso do músculo das duas patas e foi expressa em gramas.

3.8 AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR

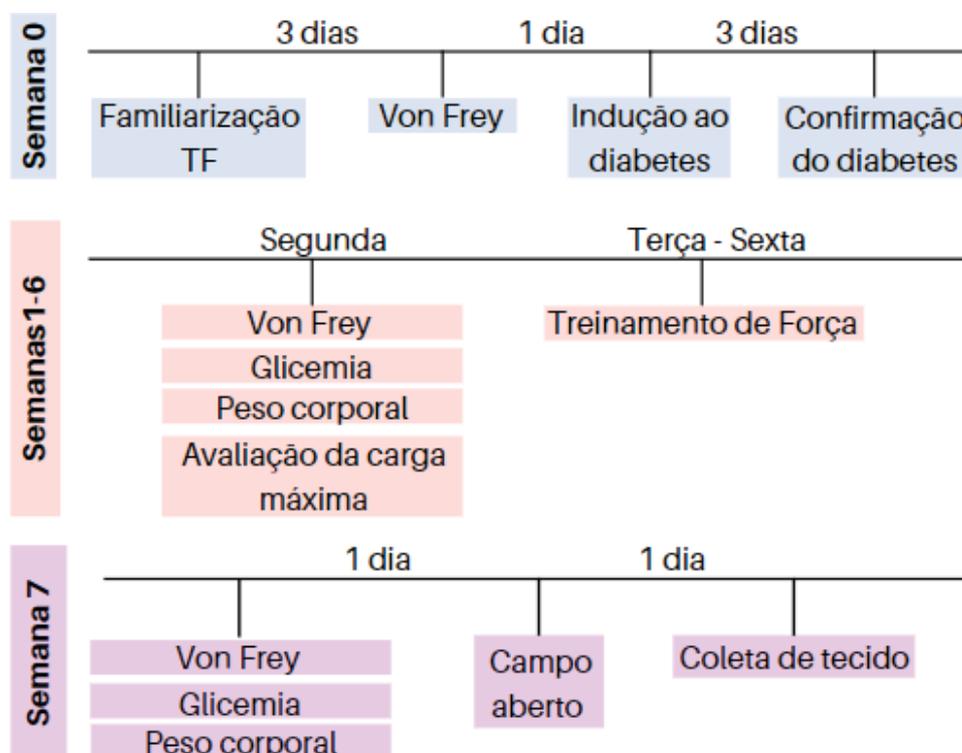
A força muscular foi avaliada através do teste de carga máxima estabelecida nas sessões de determinação da carga máxima do animal, que foram realizadas nos dias 1, 7, 14, 21, 27 e 35 de experimento.

3.9 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

O delineamento experimental está ilustrado na figura 4. Os animais foram retirados do biotério central e foram mantidos no biotério do laboratório de farmacologia da dor ou no biotério central durante dois dias para ambientação. Depois, foi realizada a familiarização ao protocolo de treinamento de força por 3 dias e então receberam uma injeção única, intraperitoneal, de STZ (60 mg/Kg)

após jejum de 12 horas. A confirmação do diabetes foi realizada três dias depois. Somente animais que apresentaram glicemia igual ou superior a 250 mg/dL foram incluídos no estudo. Os animais foram divididos em quatro grupos experimentais: normoglicêmico sedentário (NGL-S), diabético sedentário (DBT-S), normoglicêmico treinado (NGL-TF) e diabético treinado (DBT-TF). O treinamento de força foi realizado 5 vezes por semana, durante 6 semanas. Antes e 7, 14, 21, 28, 35 e 42 dias após a indução ao diabetes todos os grupos foram testados quanto a sensibilidade ao estímulo mecânico através do teste de Von Frey eletrônico. Esse teste foi realizado antes da avaliação da glicemia e do treinamento de força, a fim de evitar qualquer estresse aos animais. O teste de campo aberto foi realizado 43 dias após a injeção com STZ. Todos os testes comportamentais foram realizados 72 horas após a última sessão de treinamento semanal, a fim de evitar o efeito agudo do treinamento. A glicemia e o peso corporal dos animais foram avaliados semanalmente. No final de todos os testes, os animais foram eutanaziados e foram coletadas e pesadas amostras dos músculos gastrocnêmio e sóleo para avaliação do peso muscular.

FIGURA 4 - DELINEAMENTO EXPERIMENTAL



FONTE: A Autora, 2021.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados estão representados como média \pm EPM (erro padrão da média) de 10 a 12 animais por grupo experimental. Análise de variância (ANOVA) de uma via ou duas vias com medidas repetidas foi utilizada para verificar a diferença entre os grupos experimentais, seguido pelo *post hoc* de Bonferroni para comparações múltiplas. Em toda a análise, o nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$ e o software utilizado foi o GraphPad Prism 7.00 (San Diego, Califórnia).

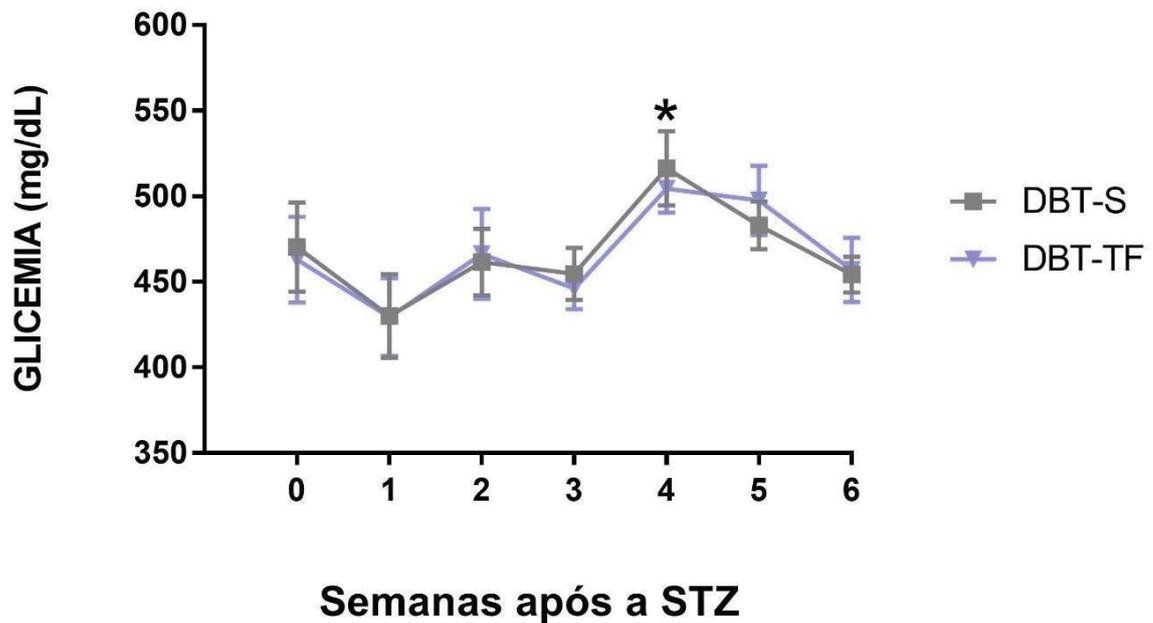
4 RESULTADOS

Esse estudo teve por objetivo avaliar os efeitos do treinamento de força sobre aspectos comportamentais, bioquímicos e na dor neuropática em modelo animal de diabetes. A seguir, serão apresentados os resultados encontrados.

4.1 EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NOS NÍVEIS GLICÊMICOS E PESO CORPORAL DE RATOS COM DIABETES INDUZIDO EXPERIMENTALMENTE POR ESTREPTOZOTOCINA

ANOVA de duas vias com medidas repetidas indicou efeito significativo de tempo [$F_{(6, 108)} = 4,876$, $P < 0,05$] sobre os níveis glicêmicos dos animais diabéticos. O *post hoc* de Bonferroni mostrou um aumento significativo na glicemia na 4ª semana após a indução ao diabetes em relação à 1ª semana, tanto no grupo controle (DBT-S, $p < 0,05$) quanto no grupo experimental (DBT-TF, $p < 0,05$). No entanto, não houve efeito significativo de tratamento [$F_{(1, 18)} = 0,002393$, $P > 0,05$] e interação entre os grupos [$F_{(6, 108)} = 0,1457$, $P > 0,05$]. A glicemia dos animais normoglicêmicos não foi avaliada (Fig. 5).

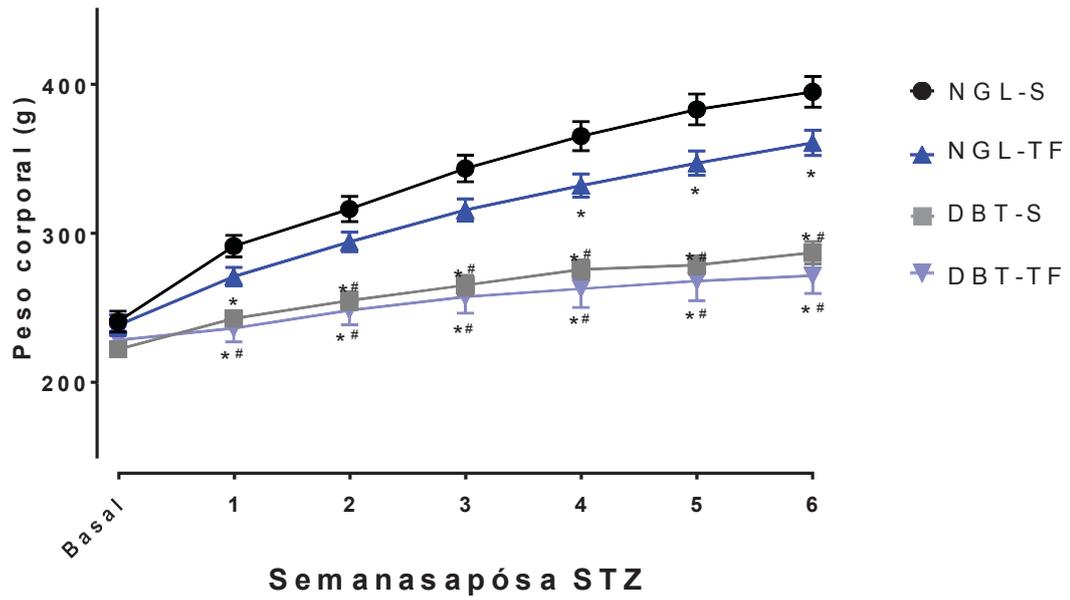
FIGURA 5 – EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NOS NÍVEIS GLICÊMICOS



NOTA: Valores expressos como média \pm EPM. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguido pelo *post hoc* de Bonferroni. * representa $p < 0,05$ quando comparado à semana 1. DBT-S = diabético sedentário, DBT-TF = diabético treinado.

Com relação ao peso corporal, ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeitos significativos de tempo [$F_{(6, 240)} = 397,2$, $P < 0,05$], tratamento [$F_{(3, 40)} = 23,03$, $P < 0,05$] e interação entre os fatores [$F_{(18, 240)} = 27,59$, $P < 0,05$]. O *post hoc* de Bonferroni mostrou uma diferença significativa no peso corporal dos animais diabéticos treinados (DBT-TF) em comparação aos animais normoglicêmicos (NGL-S, $p < 0,05$ e NGL-TF, $p < 0,05$) a partir da 1ª semana. O grupo diabético controle (DBT-S) apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo normoglicêmico sedentário (NGL-S) a partir da 1ª semana ($p < 0,05$) e ao grupo normoglicêmico treinado (NGL-TF) a partir da 2ª semana ($p < 0,05$). A partir da 4ª semana, o peso corporal dos animais normoglicêmicos treinados (NGL-TF) foi estatisticamente diferente dos animais normoglicêmicos sedentários (NGL-S) ($p < 0,05$). Não houve diferença no peso corporal entre os animais diabéticos em todos os *time-points* avaliados ($p > 0,05$) (Fig. 6).

FIGURA 6 – EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NO PESO CORPORAL

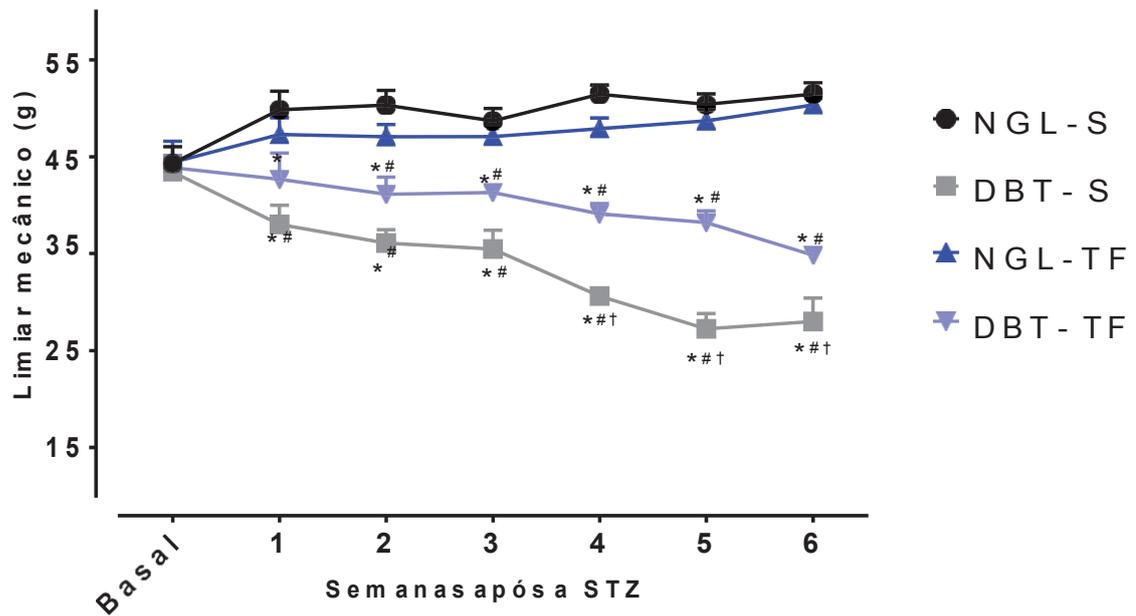


NOTA: Valores expressos como média \pm EPM. * indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo NGL-S, # indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo NGL-TF. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguido pelo *post hoc* de Bonferroni. NGL-S = normoglicêmico sedentário, NGL-TF = normoglicêmico treinado, DBT-S = diabético sedentário, DBT-TF = diabético treinado.

4.2 EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA ALODINIA MECÂNICA DE RATOS COM DIABETES INDUZIDO EXPERIMENTALMENTE POR ESTREPTOZOTOCINA

ANOVA de duas vias com medidas repetidas indicou efeitos significativos de tratamento [$F_{(3, 40)} = 58,74, P < 0,05$] e tempo [$F_{(6, 240)} = 4,172, P < 0,05$] sobre a resposta nociceptiva dos animais avaliados no teste do von Frey eletrônico, além de uma interação entre esses fatores [$F_{(18, 240)} = 8,737, P < 0,05$] (Fig. 7). O *post hoc* de Bonferroni indicou que os animais diabéticos sedentários (DBT-S) apresentaram redução no limiar mecânico a partir da 1ª semana após a indução ao diabetes, quando comparados aos animais normoglicêmicos sedentários (NGL-S) e normoglicêmicos treinados (NGL-TF). O grupo diabético experimental (DBT-TF) apresentou redução no limiar mecânico a partir da 1ª semana após a injeção de STZ em relação ao grupo normoglicêmico controle (NGL-S), e a partir da 2ª semana em comparação ao grupo normoglicêmico experimental (NGL-TF). O treinamento de força foi capaz de aumentar o limiar mecânico dos animais (DBT-TF) em relação aos animais diabéticos controle (DBT-S) na 4ª, 5ª e 6ª semana após a indução ao diabetes ($p < 0,05$) (Fig. 7).

FIGURA 7 – EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NO LIMIAR MECÂNICO

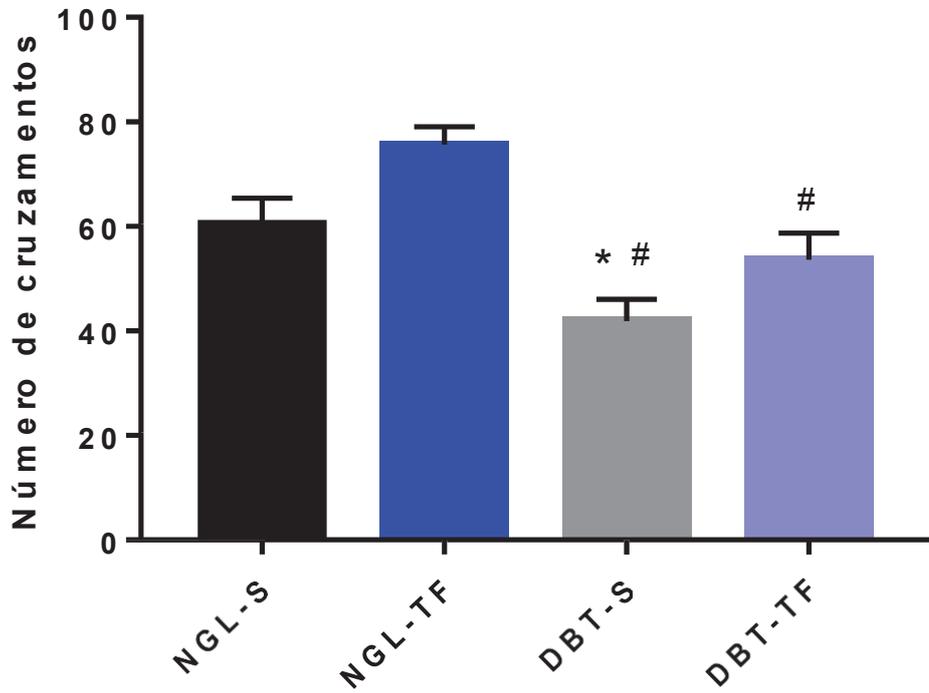


NOTA: Valores expressos como média \pm EPM. * indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo NGL-S, # indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo NGL-TF, † indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo DBT-TF. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguido pelo *post hoc* de Bonferroni. NGL-S = normoglicêmico sedentário, NGL-TF = normoglicêmico treinado, DBT-S = diabético sedentário, DBT-TF = diabético treinado.

4.3 EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA ATIVIDADE LOCOMOTORA DE RATOS COM DIABETES INDUZIDO EXPERIMENTALMENTE POR ESTREPTOZOTOCINA

Para avaliar o efeito do treinamento de força na atividade locomotora, os animais foram submetidos ao teste do campo aberto. ANOVA de uma via revelou efeitos significativos de tratamento [$F_{(3, 40)} = 10,06, P < 0,05$]. O *post hoc* de Bonferroni mostrou que, na 6^a semana, os animais diabéticos sedentários (DBT-S) apresentaram uma redução no número de quadrantes cruzados em relação aos animais normoglicêmicos sedentários (NGL-S, $p < 0,05$) e treinados (NGL-TF, $p < 0,05$). Os animais diabéticos treinados (DBT-TF) obtiveram um menor número de cruzamentos em comparação ao grupo normoglicêmico treinado (NGL-TF, $p < 0,05$), mas não houve diferença estatisticamente significativa com os grupos normoglicêmico sedentário (NGL-S, $p > 0,05$) e diabético sedentário (DBT-S, $p > 0,05$) (Fig. 8).

FIGURA 8 – EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA ATIVIDADE LOCOMOTORA



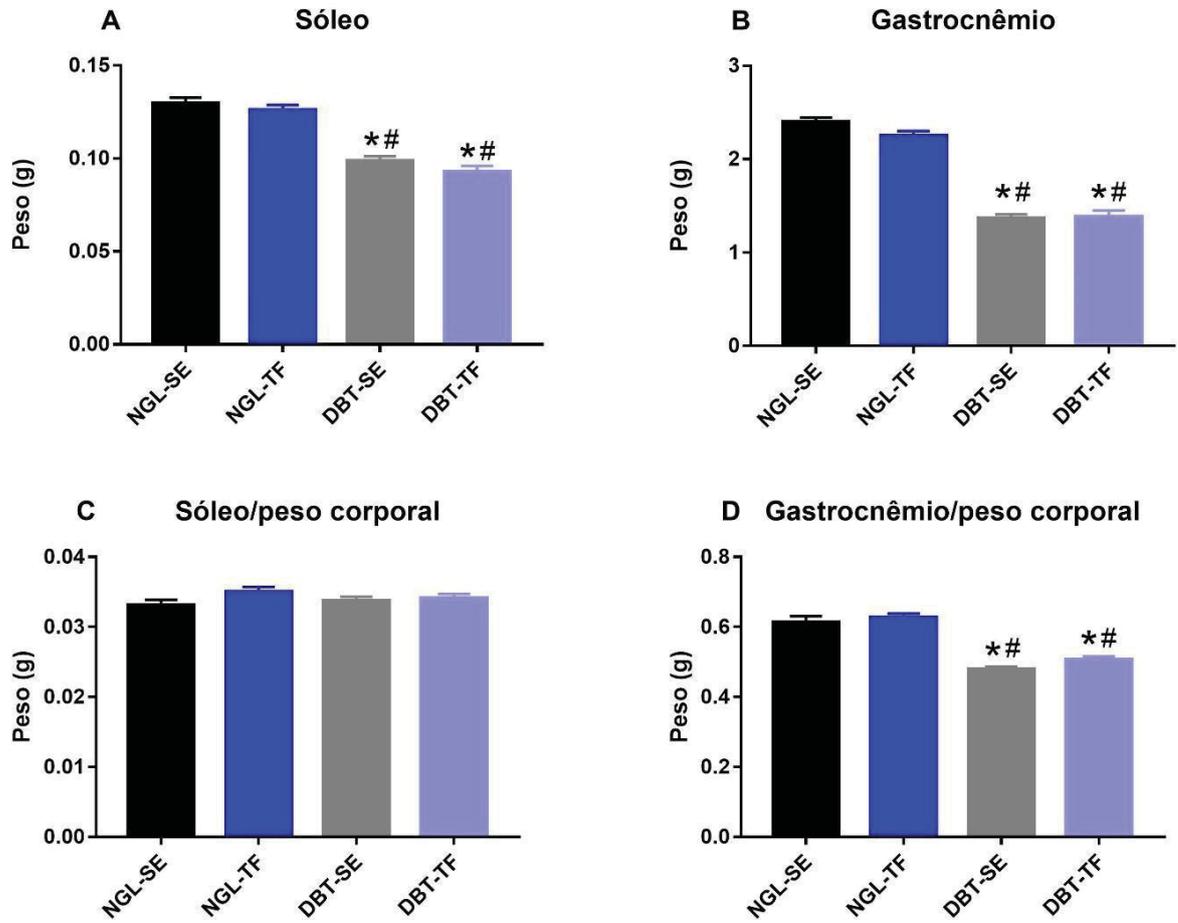
NOTA: Valores expressos como média \pm EPM. * indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo NGL-S, # indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo NGL-TF. ANOVA de uma via seguido pelo *post hoc* de Bonferroni. NGL-S = normoglicêmico sedentário, NGL-TF = normoglicêmico treinado, DBT-S = diabético sedentário, DBT-TF = diabético treinado.

4.4 EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA MASSA MUSCULAR DE RATOS COM DIABETES INDUZIDO EXPERIMENTALMENTE POR ESTREPTOZOTOCINA

Para avaliar o efeito do treinamento de força na massa muscular, os músculos sóleo e gastrocnêmio foram pesados logo após a eutanásia dos animais. ANOVA de uma via revelou efeito significativo de tratamento no músculo sóleo [$F_{(3, 84)} = 40,88, P < 0,05$] (Fig. 9A) e músculo gastrocnêmio [$F_{(3, 84)} = 103, P < 0,05$] (Fig. 9B). O *post hoc* de Bonferroni mostrou que os grupos diabéticos (DBT-S e DBT-TF) apresentaram uma redução no peso muscular em comparação aos grupos normoglicêmicos (NGL-S e NGL-TF) ($p < 0,05$). Não houve diferença no peso dos músculos entre os animais NGL-S e NGL-TF ($p > 0,05$), assim como entre os animais DBT-S e DBT-TF ($p > 0,05$) (Fig 9A e B).

Como houve diferença estatística no peso corporal dos animais, também foi calculado o peso muscular relativo através da fórmula (peso do músculo/peso corporal X 100). ANOVA de uma via não indicou efeito significativo de tratamento no músculo sóleo [$F_{(3, 84)} = 1,633, P > 0,05$], mas revelou efeito significativo de tratamento no músculo gastrocnêmio [$F_{(3, 84)} = 32,17, P < 0,05$]. O *post hoc* de Bonferroni mostrou diferença significativa no peso do músculo gastrocnêmio entre os animais diabéticos (DBT-S e DBT-NGL) quando comparado aos animais normoglicêmicos (NGL-S e NGL-TF) ($p < 0,05$), mas não apontou diferença entre os grupos normoglicêmicos (NGL-S e NGL-TF) ($p > 0,05$) nem entre os animais diabéticos (DBT-S e DBT-TF) ($p > 0,05$) (Fig. 9C e D).

FIGURA 9 – EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA MASSA MUSCULAR

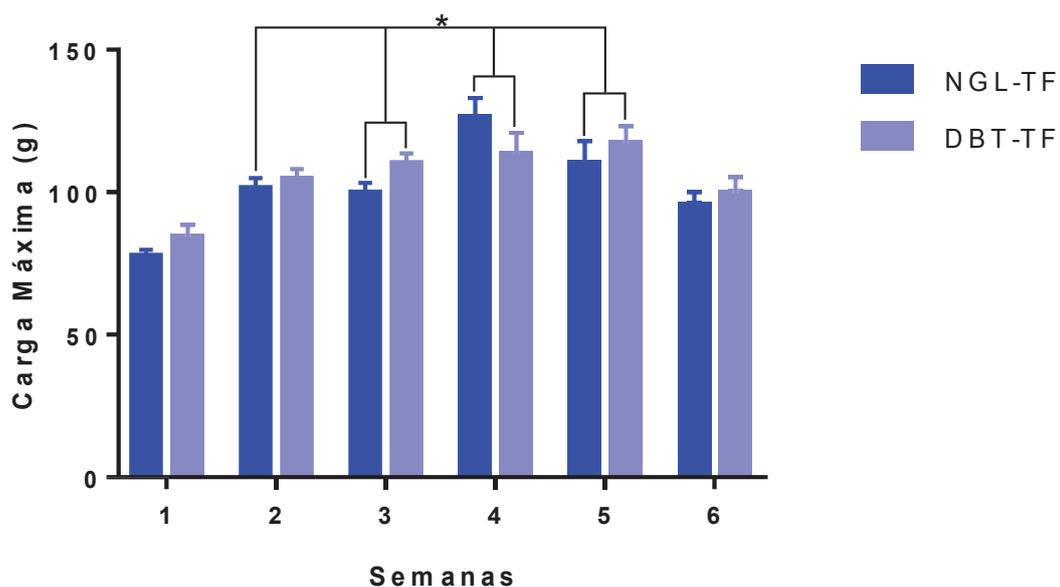


NOTA: Valores expressos como média \pm EPM. * indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo NGL-S, # indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo NGL-TF. ANOVA de uma via seguido pelo *post hoc* de Bonferroni. NGL-S = normoglicêmico sedentário, NGL-TF = normoglicêmico treinado, DBT-S = diabético sedentário, DBT-TF = diabético treinado.

4.5 EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA FORÇA MUSCULAR DE RATOS COM DIABETES INDUZIDO EXPERIMENTALMENTE POR ESTREPTOZOTOCINA

A força muscular foi avaliada através do teste de avaliação de carga máxima realizado no começo de cada semana. ANOVA de duas vias com medidas repetidas mostrou efeito significativo de tempo [$F_{(5, 100)} = 16,79$, $P < 0,05$]. O *post hoc* de Bonferroni mostrou que o grupo normoglicêmico treinado (NGL-TF) apresentou um aumento na carga máxima a partir da 2ª semana de teste até a 5ª semana, quando comparado à 1ª semana. No grupo diabético treinado, a força muscular aumentou a partir da 3ª semana. Na 6ª semana, a carga máxima determinada não foi estatisticamente diferente da 1ª semana nos dois grupos experimentais (NGL-TF, $p > 0,05$; DBT-TF, $p > 0,05$) (Fig. 10).

FIGURA 10 – EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA NA FORÇA MUSCULAR



NOTA: Valores expressos como média \pm EPM. * indica $p < 0,05$ quando comparado à primeira semana. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguido pelo *post hoc* de Bonferroni. NGL-TF = normoglicêmico treinado, DBT-TF = diabético treinado.

5 Discussão

Esse estudo teve como principal achado o efeito antinociceptivo do treinamento de força em animais com diabetes experimental induzido quimicamente por estreptozotocina. De forma importante, esse estudo traz uma nova perspectiva em relação aos efeitos do exercício físico na dor neuropática diabética. Até então, observava-se esse referido efeito apenas com o treinamento aeróbio.

Um dos modelos animais mais utilizados para induzir o diabetes tipo 1 é através da administração da estreptozotocina (STZ) (JUNOD et al., 1967). Quimicamente, a STZ é um composto de glucosamina nitrosourea, extraído da bactéria *Streptomyces acromogenes*. Por ser um análogo da glicose, a STZ entra nas células β -pancreáticas através dos receptores GLUT-2, se acumula no meio intracelular e promove danos no material genético através da alquilação do DNA, levando à morte celular (GOYAL et al., 2016; RADENKOVIC; STOJANOVIC; PROSTRAN, 2015).

Uma vez ocorrido o dano nessas células, o estado hiperglicêmico se estabelece dentro de 24 horas, estabilizando-se completamente até 72 horas após a injeção de STZ (GOYAL et al., 2016), com os níveis glicêmicos atingindo em torno de 500 mg/dL. Corroborando com a literatura, 3 dias após a injeção de STZ, a hiperglicemia foi estabelecida, permanecendo entre 400 e 500 mg/dL durante o período de 6 semanas. Além da hiperglicemia, em torno de dois a quatro dias após a administração intraperitoneal de STZ, os animais começam a apresentar deficiência insulínica, polidipsia, poliúria e comprometimento no ganho de peso corporal (GOYAL et al., 2016), sintomas clínicos presentes em pacientes com diabetes tipo 1 (FURMAN, 2015). No nosso estudo, os animais diabéticos também apresentaram comprometimento no ganho de peso corporal.

Estudos mostram que o treinamento de força pode melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 1 (FARINHA et al., 2018; REDDY et al., 2018). No nosso estudo, esse tipo de treinamento não alterou os níveis séricos de glicose dos animais diabéticos em comparação com os animais sedentários. Hall e colaboradores (2013) também não observaram diferenças nos níveis glicêmicos de animais diabéticos após 6 semanas de treinamento de força. Além disso, também não houve diferença no ganho de peso entre os

animais submetidos ao exercício e os animais sedentários (HALL et al., 2013). Nossos dados também mostram que, nos animais diabéticos, 6 semanas de treinamento de força não alterou o ganho de peso, que já se encontrava reduzido no grupo diabético. No entanto, no quadro normoglicêmico, o grupo treinado apresentou diferença no peso corporal em relação aos animais sedentários a partir da 4ª semana de treino. Corroborando com esse achado, estudos recentes mostram uma redução no peso corporal de animais saudáveis submetidos ao treinamento de força (BRONCZEK et al., 2021; STOTZER et al., 2018).

O desenvolvimento da dor neuropática diabética é uma outra característica observada no modelo experimental de diabetes utilizado nesse estudo. Hiperalgisia térmica ao calor (YAO et al., 2017) e ao frio (MA et al., 2015) e a alodinia mecânica (JESUS et al., 2019; REDIVO et al., 2019) são alguns dos sinais mais importantes que refletem essa alteração no sistema sensorial. Apesar de vários estudos apontarem que o início da alodinia mecânica ocorre na segunda semana após a injeção de STZ (CORTIEUX et al., 1992; REDIVO et al., 2016; YAO et al., 2017), outros autores reportam a 1ª semana como o momento inicial na alteração do limiar mecânico dos animais (FOX et al., 1999; GAO; FENG; JU, 2017; NONES et al., 2013). No presente estudo, a alodinia mecânica nos animais diabéticos teve início a partir da 1ª semana após a indução ao diabetes, desenvolvendo-se completamente na 6ª semana.

O regime de treinamento de força aumentou o limiar mecânico dos animais diabéticos a partir da quarta semana após a injeção de STZ, permanecendo assim até o fim do estudo. Já é extensivamente reportado a capacidade do exercício físico em induzir analgesia em dores neuropáticas (LESNAK; SLUKA, 2020; LEITZELAR; KOLTYN, 2021). Além disso, estudos também mostram que o exercício aeróbico, como a corrida na esteira e a natação, aumenta o limiar mecânico em animais com dor neuropática diabética (ALLAM et al., 2018; CHEN et al., 2015). No entanto, apesar de estudos anteriores já terem demonstrado a antinocicepção após o treinamento de força agudo ou crônico em animais saudáveis (GALDINO et al., 2010; GALDINO et al., 2014), e a capacidade do treino de força em aliviar os sintomas de dor em mulheres com dor neuropática diabética (NADI et al., 2019; NADI et al., 2020), é raro na literatura estudos que demonstrem o efeito antinociceptivo do treino de força em modelos animais de diabetes.

A analgesia induzida pelo exercício de força é mediada por diversos mecanismos. Estudos prévios demonstraram que, após uma única sessão, o efeito antinociceptivo do treino de força foi revertido após a injeção subcutânea de naloxona, um antagonista opioide (GALDINO et al., 2010), e após a injeção a nível espinal e supra-espinal de AM251 e AM630, antagonistas de receptores canabinoides CB1 e CB2 (GALDINO et al., 2014), sugerindo o envolvimento dos sistemas opioide e endocanabinoide no controle da dor. Atualmente, os opioides compõem a terceira linha de tratamento para a dor neuropática diabética (KHDOUR, 2020), e evidências mostram que a ativação do sistema canabinoide é considerada uma estratégia promissora para o manejo dessa condição (RASTOJI; JUDE, 2021; SCHREIBER et al., 2013). O exercício de força também atua modulando o sistema inflamatório e a defesa antioxidante endógena do organismo (ISMAEEL, 2019). Já é extensivamente relatado o papel da inflamação e estresse oxidativo no estabelecimento da neuropatia diabética e consequente desenvolvimento da dor neuropática (FELDMAN et al., 2019). Recentemente, um estudo com pacientes acometidas pela dor neuropática diabética mostrou que 12 semanas de treinamento de força melhorou não apenas os sintomas de dor e formigamento nos membros inferiores, como também diminuiu marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa e o TNF- α (NADI et al., 2019).

Uma complicação secundária que pode afetar pessoas acometidas pelo diabetes tipo 1 é o prejuízo motor. Em modelos animais, o tempo para o estabelecimento dessa complicação ainda é incerto. Embora estudos prévios do nosso grupo não reportem uma alteração na atividade locomotora 4 semanas após a indução ao diabetes (JESUS et al., 2019), outros estudos apontam essa alteração em 2 e 4 semanas após a injeção de STZ (REDIVO et al., 2016; SOUAYAH et al., 2009). No presente estudo, os animais diabéticos apresentaram uma redução no número de cruzamentos no teste campo aberto na sexta semana após a indução ao diabetes, o que pode ser um indicativo de prejuízo locomotor. De fato, animais diabéticos apresentam um declínio no número de axônios motores que inervam os músculos dos membros inferiores nos estágios iniciais da doença (2 semanas), se estendendo até 6 semanas (SOUAYAH et al., 2009). A mesma perda de unidades motoras também é reportada em pacientes diabéticos (PARASOGLU et al., 2017). Nesse estudo,

o número de cruzamentos dos animais diabéticos submetidos ao exercício não foi estatisticamente diferente dos animais normoglicêmicos sedentários. Houve diferença apenas em relação ao grupo normoglicêmico treinado. Isso pode indicar um possível efeito do treinamento de força em amenizar os prejuízos locomotores nos animais diabéticos.

Essa alteração no sistema motor leva, progressivamente, à fraqueza e atrofia muscular (ANDERSEN, 2014; PARASOGLU et al., 2017), e ambos são dependentes do grau de severidade da neuropatia dolorosa diabética (ANDERSEN, 2014). Além disso, redução da massa muscular e aumento de gordura intramuscular também são consequências da perda de unidades motoras (PARASOGLU et al., 2017) e do próprio diabetes (KALYANI et al., 2014; LIPINA; HUNDAL, 2016). A insulina promove absorção de aminoácidos e ativa as vias de síntese proteica ao mesmo tempo em que inibe a quebra de proteínas (ABDULLA et al., 2015; PROUD, 2006; THEVIS et al., 2009). Em situações de hipoinsulinemia, como no diabetes tipo 1, a falta de insulina circulante é um dos fatores responsáveis pela perda de massa muscular e consequente atrofia muscular (HIRATA et al., 2019).

No nosso estudo, os animais diabéticos tiveram uma perda significativa no peso dos músculos gastrocnêmio e sóleo quando comparados aos animais normoglicêmicos. Outros estudos já haviam reportado redução na massa muscular desses músculos após 6 semanas da injeção de STZ (TANG et al., 2017) ou 8 (YIN et al., 2021). No entanto, como houve diferenças no peso corporal entre os grupos experimentais, o peso dos músculos foi normalizado para o peso corporal. Assim, quando foi analisado o peso dos músculos relativo ao peso corporal dos animais, não foi encontrada diferença no peso do músculo sóleo entre os grupos analisados. Estudos prévios também encontraram resultados semelhantes; apesar da diferença no peso bruto dos músculos, não houve diferença no peso relativo ao peso corporal (YIN et al., 2021).

Estudos sugerem uma relação entre o tipo de fibra muscular e o diabetes. Músculos com maior porcentagem de fibra do tipo 1, como o músculo sóleo, não sofrem atrofia da mesma maneira que músculos constituídos pelas fibras do tipo 2 (ARMSTRONG; IANUZZO, 1977). Isso ocorre devido ao tamanho dos motoneurônios e a sua taxa de ativação. As fibras oxidativas são formadas por α -motoneurônios pequenos. Além disso, esses motoneurônios possuem uma

maior população de terminações sinápticas inervando as fibras oxidativas. O resultado é um maior recrutamento das fibras oxidativas lentas em relação às fibras glicolíticas rápidas (BURKE, 1968; GOLDBERG et al., 1975; ARMSTRONG; IANUZZO, 1977). Outro fator importante que ocorre no diabetes é o acúmulo de lipídeo intramiocelular. Pacientes com diabetes tipo 1 geralmente apresentam um maior acúmulo de gordura nas células musculares em relação aos pacientes não diabéticos, e esse acúmulo ocorre de uma maneira músculo-específica. Estudos apontam que em alguns músculos, como o sóleo, o acúmulo de lipídeos nos miócitos ocorre de uma forma mais acentuada (KRAUSE; RIDDELL; HAWKE, 2011). Como no nosso estudo não foi realizado o fracionamento do peso do músculo, isto é, a massa gorda (gordura) não foi separada da massa magra (músculo), a gordura intramuscular pode ter se constituído num dos fatores de interferência nos valores finais.

A atrofia muscular em animais diabéticos está relacionada à inibição da via da Akt/mTOR (TANG et al., 2017; YANG et al., 2018), que é uma das principais vias metabólicas envolvidas no processo de síntese proteica (ILHA et al., 2018; YOSHIDA; DELAFONTAINE, 2020). Enquanto a insulina é um estímulo para ativar essa via, o excesso de glicose contribui para a sua inibição, o que explica, então, a importância da via da Akt/mTOR no processo de atrofia e hipertrofia no diabetes. Outro estímulo para essa ativação é o exercício físico, mais especificamente o exercício de força (OGASAWARA et al., 2019). O resultado da ativação da via da Akt/mTOR é o aumento na síntese proteica, o que leva a um aumento da massa muscular, e, conseqüentemente, à hipertrofia.

Estudos prévios mostram que em animais saudáveis e em diabéticos, o treinamento de força através do modelo de subida na escada gera hipertrofia de diversos músculos, entre eles o gastrocnêmio e o sóleo (AAMAN et al., 2018; BRONCZECK et al., 2021). No entanto, nossos resultados são divergentes. Em nosso modelo, 6 semanas de treinamento de força não gerou aumento na massa dos músculos gastrocnêmio e sóleo nos grupos normoglicêmico e diabético, tanto analisando o peso bruto dos músculos quanto normalizando para o peso corporal. Corroborando com nossos dados, outros estudos também não reportaram aumento na massa muscular desses mesmos músculos após 8 semanas de treino (HORNBERGER; FARRAR, 2004). Em um outro estudo com o mesmo tempo de treinamento, o exercício não gerou hipertrofia nos músculos

gastrocnêmio e sóleo dos animais normoglicêmicos, mas sim nos animais diabéticos (FARRELL et al., 1999). Já Fedele e colaboradores (2000) reportaram uma maior taxa de síntese proteica após 8 semanas de treino em animais normoglicêmicos, mas não em animais diabéticos.

Apesar do nosso protocolo de treinamento não ter resultado em hipertrofia, houve aumento na força muscular, visto pela capacidade de carregar cargas mais pesadas a cada semana, determinado através da carga máxima. O aumento na força muscular é decorrente de adaptações neuromusculares, que podem ser classificadas em morfológica, como através da hipertrofia, e neural (FOLLAND; WILLIAMS, 2007). A literatura mostra que o ganho de força nas primeiras semanas de treinamento é decorrente de uma adaptação neural, e não necessariamente do aumento de massa muscular (FOLLAND; WILLIAMS, 2007), uma vez que o tempo para o aumento de massa muscular e hipertrofia após o início do treinamento é de, em média, entre 8 e 12 semanas (GABRIEL; KAMEN; FROST, 2006).

Essa adaptação neural ocorre a nível espinhal e supra-espinhal em diversas áreas relacionadas ao comportamento motor. No trato corticoespinhal, há uma redução na inibição cortical e um aumento na excitabilidade cortical. Já no trato reticuloespinhal, há uma alteração na eficiência das sinapses entre as projeções descendentes desse trato e os motoneurônios e interneurônios localizados na medula espinhal. Ainda, há uma alteração no próprio motoneurônio, reportado como um aumento na velocidade de condução do nervo. Em conjunto, essas adaptações levam à uma maior ativação dos motoneurônios, o que, por consequência, aumenta o impulso neural e contribui para o aumento na força muscular (CASOLO et al., 2019; GLOVER; BAKER, 2020; SIDDIQUE et al., 2020; SKARABOT et al., 2020). Dessa forma, como o nosso protocolo de treinamento foi de 6 semanas, supõe-se que, se o período de treinamento fosse maior, por exemplo em torno de 8 a 12 semanas, a hipertrofia poderia ter ocorrido. Ainda, pode-se inferir que nesse tempo houve uma adaptação neural, e por isso os animais treinados apresentaram um aumento na força muscular.

O aumento na força muscular foi observado até a quinta semana de treinamento, uma vez que na sexta semana a carga máxima não foi estatisticamente diferente da carga máxima determinada na primeira semana.

Sabe-se que exercícios prolongados e de alta intensidade podem resultar em fadiga neuromuscular (FROYD et al., 2016; THOMAS et al., 2018). A fadiga é definida como uma incapacidade em produzir uma determinada força muscular, e é composta por componentes periférico e centrais (TWOMEY et al., 2017). Na fadiga periférica, a perda da força máxima é resultado de processos que ocorrem na junção neuromuscular, como por exemplo diminuição na contração voluntária máxima produzida pelo músculo. Já a fadiga central é definida como uma diminuição na ativação voluntária do músculo, e ocorre em razão de alterações no processamento da medula espinhal e no córtex motor. Aumento da sinalização de interneurônios inibitórios para o córtex, aumento do feedback negativo dos aferentes musculares via neurônios sensoriais do tipo 3 e 4, e diminuição do feedback positivo dos aferentes sensoriais do tipo 1 do fuso muscular são algumas dessas alterações (FINSTERER; MAHJOUR, 2013; TWOMEY et al., 2017). No nosso protocolo de treinamento, os treinos foram realizados 5 vezes por semana (de segunda a sexta), com um período de descanso apenas no sábado e domingo. Ainda, todas as sessões de treinamento foram realizadas até a exaustão voluntária do animal. Dessa forma, apesar de não ter sido avaliado, sugere-se que o treinamento de 6 semanas com frequência semanal de 5 sessões pode ter sido muito intenso, necessitando de adequações no processo de recuperação dos animais, que poderiam através da supercompensação gerar efeitos mais positivos sobre a performance.

Apesar de termos encontrado resultados promissores, algumas limitações foram observadas e devem ser reportadas. No presente estudo, não foram avaliados os mecanismos envolvidos no efeito antinociceptivo do treinamento de força. Dado o que foi discutido anteriormente, acreditamos que os sistemas opioidérgico, endocanabinoide e antioxidante podem contribuir para esse efeito. Ainda, estudos são necessários para avaliar o real efeito do treinamento de força na massa muscular nesse modelo animal de diabetes. Como há um provável envolvimento da via Akt/mTOR, sugere-se que seja realizado uma quantificação de mTOR no músculo dos animais. Por fim, treinamentos com diferentes durações e intensidades e com um intervalo maior para recuperação poderiam resultar em uma melhor performance do componente de força muscular e devem ser investigados.

6 CONCLUSÃO

Nossos achados demonstram, pela primeira vez, que o treinamento de força exerce efeito antinociceptivo em modelo animal de diabetes induzido pela estreptozotocina. Além disso, esse tipo de treinamento induz uma melhora na atividade locomotora e aumenta a força muscular nos animais diabéticos. No entanto, esse protocolo não alterou os níveis glicêmicos e não promoveu efeitos sobre a massa muscular. Com base nesses resultados, o treinamento de força pode ser utilizado como uma medida não farmacológica no manejo da dor neuropática diabética, com o benefício adicional de não causar nenhum efeito adverso encontrado nos fármacos utilizados. Ainda, também auxilia nas disfunções musculoesqueléticas que acometem pacientes com diabetes tipo 1.

REFERÊNCIAS

AAMANN, L. et al. Progressive resistance training prevents loss of muscle mass and strength in bile duct-ligated rats. **Liver international**, v. 39, n. 4, p. 676-683, 2019.

ABDULLA, H. et al. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 59, n. 1, p. 44-55, 2016.

AGHDAM, A. M. et al. Swimming exercise induced reversed expression of miR-96 and its target gene NaV1. 3 in diabetic peripheral neuropathy in rats. **The Chinese journal of physiology**, v. 61, n. 2, p. 124-129, 2018.

AGUGLIA, A. et al. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. **Journal of affective disorders**, v. 128, n. 3, p. 262-266, 2011.

AGUIAR, E. J. et al. Efficacy of interventions that include diet, aerobic and resistance training components for type 2 diabetes prevention: a systematic review with meta-analysis. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 11, n. 1, p. 2, 2014.

AKBARI, M.; HASSAN-ZADEH, V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. **Inflammopharmacology**, v. 26, n. 3, p. 685-698, 2018.

ALAM, U.; SLOAN, G.; TESFAYE, S. Treating pain in diabetic neuropathy: current and developmental drugs. **Drugs**, v. 80, n. 4, p. 363-384, 2020.

ALLAM, M. M. et al. Effects of moderate exercise training and detraining on diabetic peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. **Benha Medical Journal**, v. 35, n. 2, p. 150, 2018.

ALY, F. A. et al. Assessment of stability deficits in patients with diabetic peripheral neuropathy. **Bull Fac Ph Th Cairo Univ**, v. 12, n. 1, p. 29-39, 2007.

AMBROSE, K. R.; GOLIGHTLY, Y. M. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: why and when. **Best practice & research Clinical rheumatology**, v. 29, n. 1, p. 120-130, 2015.

ANDERSEN, H. Motor neuropathy. **Handbook of clinical neurology**, v. 126, p. 81-95, 2014.

APFEL, S. C. Neurotrophic factors and diabetic peripheral neuropathy. **European neurology**, v. 41, n. Suppl. 1, p. 27-34, 1999.

ARMSTRONG, R. B.; IANUZZO, C. D. Compensatory hypertrophy of skeletal muscle fibers in streptozotocin-diabetic rats. **Cell and tissue research**, v. 181, n. 2, p. 255-266, 1977.

ATALAY, M. et al. Heat shock proteins in diabetes and wound healing. **Current Protein and Peptide Science**, v. 10, n. 1, p. 85-95, 2009.

BABAEI, P. et al. Long term habitual exercise is associated with lower resting level of serum BDNF. **Neuroscience letters**, v. 566, p. 304-308, 2014.

BAI, H. P. et al. Activation of spinal GABAB receptors normalizes N-methyl-D-aspartate receptor in diabetic neuropathy. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 341, p. 68-72, 2014.

BAIAMONTE, B. A. et al. Exercise-induced hypoalgesia: Pain tolerance, preference and tolerance for exercise intensity, and physiological correlates following dynamic circuit resistance exercise. **Journal of sports sciences**, v. 35, n. 18, p. 1831-1837, 2017.

BARTON, E. R. et al. Functional muscle hypertrophy by increased insulin-like growth factor 1 does not require dysferlin. **Muscle & nerve**, v. 60, n. 4, p. 464-473, 2019.

BASBAUM, A. I. et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, 139(2), 267-284, 2010.

BAUTE, V. et al. Complementary and Alternative Medicine for Painful Peripheral Neuropathy. **Current treatment options in neurology**, v. 21, n. 9, p. 44, 2019.

BELLAMY, L. M. et al. The acute satellite cell response and skeletal muscle hypertrophy following resistance training. **PloS one**, v. 9, n. 10, 2014.

BENJAMIN, E. J.; MUNTNER, P.; BITTENCOURT, M. S. Heart disease and stroke statistics-2019 update: A report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 139, n. 10, p. e56-e528, 2019.

BLAIR, M. Diabetes Mellitus Review. **Urologic nursing**, v. 36, n. 1, 2016

BLUMENTHAL, J. A. et al. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. **Psychosomatic medicine**, v. 69, n. 7, p. 587, 2007.

BOURNE, S.; MACHADO, A. G.; NAGEL, S. J. Basic anatomy and physiology of pain pathways. **Neurosurgery Clinics**, 25(4), 629-638, 2014.

BROHOLM, C. et al. Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle. **The Journal of physiology**, v. 586, n. 8, p. 2195-2201, 2008.

- BROHOLM, C.; PEDERSEN, B. K. Leukaemia inhibitory factor-an exercise-induced myokine. **Exercise immunology review**, v. 16, 2010.
- BRONCZEK, G. A. et al. Resistance exercise training improves glucose homeostasis by enhancing insulin secretion in C57BL/6 mice. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2021.
- BURKE, R. E. Group Ia synaptic input to fast and slow twitch motor units of cat triceps surae. **The Journal of physiology**, v. 196, n. 3, p. 605-630, 1968.
- BUSCH, A. J. et al. Exercise therapy for fibromyalgia. **Current pain and headache reports**, v. 15, n. 5, p. 358, 2011.
- CALLAGHAN, B. C., et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. **The Lancet Neurology**, 11(6), 521-534, 2012.
- CALVO, M.; BENNETT, D. L. H. The mechanisms of microgliosis and pain following peripheral nerve injury. **Experimental neurology**, v. 234, n. 2, p. 271-282, 2012.
- CASOLO, A. et al. Strength training increases conduction velocity of high-threshold motor units. **Med. Sci. Sports Exerc**, v. 52, p. 955-967, 2020.
- CASPERSEN, C. J. et al. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public health rep**, v. 100, n. 2, p. 126-31, 1985.
- CASTANEDA, C. et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. **Diabetes care**, 25(12), 2335-2341, 2002.
- CHEN, H-P. et al. Intrathecal miR-96 inhibits Nav1.3 expression and alleviates neuropathic pain in rat following chronic constriction injury. **Neurochemical research**, v. 39, n. 1, p. 76-83, 2014.
- CHEN, Q.; HEINRICHER, M. M. Descending Control Mechanisms and Chronic Pain. **Current rheumatology reports**, v. 21, n. 5, p. 13, 2019.
- CHEN, Y-L et al. Correlation between serum interleukin-6 level and type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Cytokine**, v. 94, p. 14-20, 2017.
- CHEN, Y-W. et al. Physical exercise induces excess hsp72 expression and delays the development of hyperalgesia and allodynia in painful diabetic neuropathy rats. **Anesthesia & Analgesia**, v. 116, n. 2, p. 482-490, 2013.
- CHEN, Y-W. et al. Treadmill training combined with insulin suppresses diabetic nerve pain and cytokines in rat sciatic nerve. **Anesthesia & Analgesia**, v. 121, n. 1, p. 239-246, 2015.

- COFFEY, V. G.; HAWLEY, J. A. The molecular bases of training adaptation. **Sports medicine**, v. 37, n. 9, p. 737-763, 2007.
- COHEN, S. et al. During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by MuRF1-dependent ubiquitylation. **Journal of Cell Biology**, v. 185, n. 6, p. 1083-1095, 2009.
- COLBERG, S. R. et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 39, n. 11, p. 2065-2079, 2016.
- COLEMAN, E. S. et al. Effects of diabetes on astrocyte GFAP and glutamate transporters in the CNS. **Glia**, v. 48, p. 166–178, 2004.
- COSENTINO, F. et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of cardiology (ESC) and the European association for the study of diabetes (EASD). **European heart journal**, v. 41, n. 2, p. 255-323, 2020.
- COURTEIX, C.; ESCHALIER, A.; LAVARENNE, J. Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. **Pain**, v. 53, n. 1, p. 81-88, 1993.
- DAVIES, K. J. A. et al. Free radicals and tissue damage produced by exercise. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 107, n. 4, p. 1198-1205, 1982.
- DEWANJEE, S. et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. **European journal of pharmacology**, 833, 472-523, 2018.
- DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. **Can J Diabetes**, v. 42, n. Suppl 1, p. S1-S325, 2018.
- DILLARD, C. J. et al. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. **Journal of Applied Physiology**, v. 45, n. 6, p. 927-932, 1978.
- DOBSON, J. L.; MCMILLAN, J. LI, L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 8, p. 102, 2014.
- DONG, Y.; BENVENISTE, E. N. Immune function of astrocytes. **Glia**, v. 36, n. 2, p. 180-190, 2001.

DOTZERT, M. S. et al. Effect of combined exercise versus aerobic-only training on skeletal muscle lipid metabolism in a rodent model of type 1 diabetes. **Canadian journal of diabetes**, v. 42, n. 4, p. 404-411, 2017.

DUMONT, N. A. et al. Satellite cells and skeletal muscle regeneration. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 3, p. 1027-1059, 2015.

DUNSTAN, D. W. et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. **Diabetes care**, 25(10), 1729-1736, 2002.

DURSTINE, J. L. et al. Chronic disease and the link to physical activity. **Journal of Sport and Health Science**, v. 2, n. 1, p. 3-11, 2013.

DYSON, P. A. et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. **Diabetic medicine**, v. 35, n. 5, p. 541-547, 2018.

EGERMAN, M. A.; GLASS, D. J. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. **Critical reviews in biochemistry and molecular biology**, v. 49, n. 1, p. 59-68, 2014.

FARINHA, J. B. et al. Glycemic, inflammatory and oxidative stress responses to different high-intensity training protocols in type 1 diabetes: a randomized clinical trial. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 32, n. 12, p. 1124-1132, 2018.

FARRELL, Peter A. et al. Hypertrophy of skeletal muscle in diabetic rats in response to chronic resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 87, n. 3, p. 1075-1082, 1999.

FEDELE, M. J. et al. Severe diabetes prohibits elevations in muscle protein synthesis after acute resistance exercise in rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, n. 1, p. 102-108, 2000.

FEIGE, P. et al. Orienting muscle stem cells for regeneration in homeostasis, aging, and disease. **Cell stem cell**, v. 23, n. 5, p. 653-664, 2018.

FELDMAN, E. L. et al. Diabetic neuropathy. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n.1, p. 1-18, 2019.

FELDMAN, E. L. et al. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. **Neuron**, v. 93, p. 1296-1313, 2017.

FERRINI, F.; DE KONINCK, Y. Microglia control neuronal network excitability via BDNF signalling. **Neural plasticity**, v. 2013, 2013.

FINSTERER, J.; MAHJOUR, S. Z. Fatigue in healthy and diseased individuals. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine®**, v. 31, n. 5, p. 562-575, 2014.

FLACK, K. D. et al. Aging, resistance training, and diabetes prevention. **Journal of aging research**, 2011

FOLLAND, J. P.; WILLIAMS, A. G. Morphological and neurological contributions to increased strength. **Sports medicine**, v. 37, n. 2, p. 145-168, 2007.

FORTES, M. A. S. et al. Hypertrophy stimulation at the onset of type I diabetes maintains the soleus but not the EDL muscle mass in Wistar rats. **Frontiers in physiology**, v. 8, p. 830, 2017.

FOX, A. et al. Critical evaluation of the streptozotocin model of painful diabetic neuropathy in the rat. **Pain**, v. 81, n. 3, p. 307-316, 1999.

FROYD, C. et al. Central regulation and neuromuscular fatigue during exercise of different durations. **Med Sci Sports Exerc**, v. 48, n. 6, p. 1024-1032, 2016.

FULGENZI, G. et al. Novel metabolic role for BDNF in pancreatic β -cell insulin secretion. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1-18, 2020.

FURMAN, Brian L. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. **Current protocols in pharmacology**, v. 70, n. 1, p. 5.47. 1-5.47. 20, 2015.

GABRIEL, B. M.; ZIERATH, J. R. The limits of exercise physiology: from performance to health. **Cell metabolism**, v. 25, n. 5, p. 1000-1011, 2017.

GABRIEL, D. A.; KAMEN, G.; FROST, G. Neural adaptations to resistive exercise. **Sports Medicine**, v. 36, n. 2, p. 133-149, 2006.

GAITÁN, J. M. et al. Two Weeks of Interval Training Enhances Fat Oxidation during Exercise in Obese Adults with Prediabetes. **Journal of Sports Science & Medicine**, v. 18, n. 4, p. 636, 2019.

GALDINO, G. et al. Acute resistance exercise induces antinociception by activation of the endocannabinoid system in rats. **Anesthesia and analgesia**, v. 119, n. 3, p. 702, 2014.

GALDINO, G. S.; DUARTE, I. D. G.; PEREZ, A. C. Participation of endogenous opioids in the antinociception induced by resistance exercise in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43, n. 9, p. 906-909, 2010.

GALER, B. S.; GIANAS, A.; JENSEN, M. P. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain, description and quality of life. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 47, p. 123-128, 2000.

GAO, Z.; FENG, Y.; JU, H. The different dynamic changes of nerve growth factor in the dorsal horn and dorsal root ganglion leads to hyperalgesia and allodynia in diabetic neuropathic pain. *Pain physician*, v. 20, n. 4, p. E551-E561, 2017.

GAO, Y-J.; JI, R-R. Activation of JNK pathway in persistent pain. **Neuroscience letters**, v. 437, n. 3, p. 180-183, 2008.

GARCIA-GARCIA, F. et al. Quantifying the acute changes in glucose with exercise in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Sports Medicine**, v. 45, n. 4, p. 587-599, 2015.

GAVI, M. B. R. O. et al. Strengthening exercises improve symptoms and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: a randomized clinical trial. **PloS one**, v. 9, n. 3, p. e90767, 2014.

GENEEN, L. J. et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2017.

GIESECKE, T. et al. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, n. 5, p. 1577-1584, 2005.

GLASS, D. J. Molecular mechanisms modulating muscle mass. **Trends in molecular medicine**, v. 9, n. 8, p. 344-350, 2003.

GLASS, D. J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 37, n. 10, p. 1974-1984, 2005.

GLOVER, I. S.; BAKER, S. N. Cortical, Corticospinal, and Reticulospinal Contributions to Strength Training. **Journal of Neuroscience**, v. 40, n. 30, p. 5820-5832, 2020.

GOLDBERG, A. L. et al. Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. **Medicine and science in sports**, v. 7, n. 3, p. 185-198, 1975.

GOLIGHTLY, Y. M.; ALLEN, K. D.; CAINE, D. J. A comprehensive review of the effectiveness of different exercise programs for patients with osteoarthritis. **The Physician and sportsmedicine**, v. 40, n. 4, p. 52-65, 2012.

GOMEZ-CABRERA, M-C.; DOMENECH, E.; VIÑA, J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. **Free radical biology and medicine**, v. 44, n. 2, p. 126-131, 2008.

GOODPASTER, B. H.; KATSIARAS, A.; KELLEY, D. E. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. **Diabetes**, v. 52, n. 9, p. 2191-2197, 2003.

GORE, M. et al Pain Severity in Diabetic Peripheral Neuropathy is Associated with Patient Functioning, Symptom Levels of Anxiety and Depression, and Sleep. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 30, p. 374-385, 2005.

GOYAL, S. N. et al. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes—A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. **Chemico-biological interactions**, v. 244, p. 49-63, 2016.

GRACEY, R. H.; CEKO, M.; BUSHNELL, M. C. Fibromyalgia and depression. **Pain research and treatment**, v. 2012, 2012.

GRIEBELER, M. L. et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. **Annals of internal medicine**, v. 161, n.9, p. 639-649, 2014.

GUEDES, J. M. et al. Muscular resistance, hypertrophy and strength training equally reduce adiposity, inflammation and insulin resistance in mice with diet-induced obesity. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020.

GUTHOLD, R. et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 10, p. e1077-e1086, 2018.

HALL, K. E. et al. The role of resistance and aerobic exercise training on insulin sensitivity measures in STZ-induced Type 1 diabetic rodents. **Metabolism**, v. 62, n. 10, p. 1485-1494, 2013.

HARDEN, R. N. et al. Home-based aerobic conditioning for management of symptoms of fibromyalgia: a pilot study. **Pain Medicine**, v. 13, n. 6, p. 835-842, 2012.

HAWLEY, J. A. et al. Integrative biology of exercise. **Cell**, v. 159, n. 4, p. 738-749, 2014.

HEINRICH, P. C. et al. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. **Biochemical journal**, v. 334, n. 2, p. 297-314, 1998.

HEINRICHER, M. M. Pain modulation and the transition from acute to chronic pain. In: **Translational Research in Pain and Itch**. Springer, Dordrecht, p. 105-115, 2016

HIRATA, Y. et al. Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis. **JCI insight**, v. 4, n. 4, 2019.

HOLTEN, M. K. et al. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. **Diabetes**, 53(2), 294-305, 2004.

HORNBERGER, J. R. T. A.; FARRAR, R. P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. **Canadian journal of applied physiology**, v. 29, n. 1, p. 16-31, 2004.

- HUH, J. Y. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. **Archives of pharmacal research**, v. 41, n. 1, p. 14-29, 2018.
- HUIZINGA, M. M.; PELTIER, A. Painful Diabetic Neuropathy: A Management-Centered Review. **Clinical Diabetes**, v. 25, p. 6-15, 2007.
- IHALAINEN, J. K. et al. Combined aerobic and resistance training decreases inflammation markers in healthy men. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 28, n. 1, p. 40-47, 2018.
- IHALAINEN, J. K. et al. Resistance training status modifies inflammatory response to explosive and hypertrophic resistance exercise bouts. **Journal of physiology and biochemistry**, v. 73, n. 4, p. 595-604, 2017.
- ILHA, J.; DO ESPÍRITO-SANTO, C. C.; DE FREITAS, G. R. mTOR signaling pathway and protein synthesis: from training to aging and muscle autophagy. **Muscle Atrophy**, p. 139-151, 2018.
- INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 2020.
Disponível em: iasp-pain.org
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019**. 2019.
- ISMAEEL, A. et al. Resistance training, antioxidant status, and antioxidant supplementation. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, v. 29, n. 5, p. 539-547, 2019.
- JESUS, C. H. A. et al. Cannabidiol attenuates mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats via serotonergic system activation through 5-HT_{1A} receptors. **Brain research**, v. 1715, p. 156-164, 2019.
- JL, L. L. Antioxidant signaling in skeletal muscle: a brief review. **Experimental gerontology**, v. 42, n. 7, p. 582-593, 2007.
- JL, R-R et al. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. **Anesthesiology**, v. 129, n. 2, p. 343, 2018.
- JIMENEZ, C. et al. Insulin-sensitivity response to a single bout of resistive exercise in type 1 diabetes mellitus. **Journal of sport rehabilitation**, v. 18, n. 4, p. 564, 2009.
- JIN, H. Y.; LEE, K. A.; PARK, T. S. The effect of exercise on the peripheral nerve in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. **Endocrine**, v. 48, n. 3, p. 826-833, 2015.
- JOANISSE, S et al. Recent advances in understanding resistance exercise training-induced skeletal muscle hypertrophy in humans. **F1000Research**, v. 9, 2020.

JOYNER, M. J.; GREEN, D. J. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. **The Journal of physiology**, v. 587, n. 23, p. 5551-5558, 2009.

JUNOD, A. et al. Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 126, n. 1, p. 201-205, 1967.

KAKU, M.; VINIK, A.; SIMPSON, D. M. Pathways in the Diagnosis and Management of Diabetic Polyneuropathy. **Current Diabetes Report**, v. 15, 2015.

KALYANI, R. R.; CORRIERE, M.; FERRUCCI, L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 2, n. 10, p. 819-829, 2014.

KAMI, K.; TAJIMA, F.; SENBA, E. Exercise-induced hypoalgesia: potential mechanisms in animal models of neuropathic pain. **Anatomical science international**, v. 92, n. 1, p. 79-90, 2017.

KHDOUR, M. R. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 72, n. 7, p. 863-872, 2020.

KIM, B.; FELDMAN, E. L. Insulin resistance in the nervous system. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, 23(3), 133-141, 2012.

KLUDING, P. M. et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 26, n. 5, p. 424-429, 2012.

KOSTELI, A. et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. **The Journal of clinical investigation**, v. 120, n. 10, p. 3466-3479, 2010.

KRAEMER, W. J. et al. Understanding the science of resistance training: an evolutionary perspective. **Sports Medicine**, v. 47, n. 12, p. 2415-2435, 2017.

KRAUSE, M. P.; RIDDELL, M. C.; HAWKE, T. J. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatric diabetes*, v. 12, n. 4pt1, p. 345-364, 2011.

KRISHNAN, G. P.; GONZÁLEZ, O. C.; BAZHENOV, M. Origin of slow spontaneous resting-state neuronal fluctuations in brain networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 26, p. 6858-6863, 2018.

KROLL, H. R. Exercise therapy for chronic pain. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics**, 26(2), 263-281, 2015.

KULKANTRAKORN, K.; LORSUWANSIRI, C. Sensory profile and its impact on quality of life in patients with painful diabetic polyneuropathy. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 4, p. 267-270, 2013.

KWON, M. et al. The role of descending inhibitory pathways on chronic pain modulation and clinical implications. **Pain Practice**, v. 14, n. 7, p. 656-667, 2014.

LADAROLA, J. M.; CADAROLA, R. M. Good pain, bad pain. **Science**, v. 278, p. 239-240, 1997.

LAPLANTE, M.; SABATINI, D. M. mTOR signaling in growth control and disease. **Cell**, v. 149, n. 2, p. 274-293, 2012.

LARSSON, A. et al. Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia—a randomized controlled trial. **Arthritis research & therapy**, v. 17, n. 1, p. 161, 2015.

LEE, S.; FARRAR, R. P. Resistance training induces muscle-specific changes in muscle mass and function in rat. **Journal of Exercise physiology online**, v. 6, n. 2, 2003.

LÉGER, B. et al. Akt signalling through GSK-3 β , mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. **The Journal of physiology**, v. 576, n. 3, p. 923-933, 2006.

LEITZELAR, B. N.; KOLTYN, K. F. Exercise and Neuropathic Pain: A General Overview of Preclinical and Clinical Research. **Sports Medicine-Open**, v. 7, n. 1, p. 1-16, 2021.

LESNAK, J. B.; SLUKA, K. A. Mechanism of exercise-induced analgesia: what we can learn from physically active animals. **PAIN Reports**, v. 5, n. 5, p. e850, 2020.

LI, J. Q. et al. Regulation of increased glutamatergic input to spinal dorsal horn neurons by mGluR5 in diabetic neuropathic pain. **Journal of Neurochemistry**, v. 112, p. 162-172, 2010.

LILJA, M. et al. High doses of anti-inflammatory drugs compromise muscle strength and hypertrophic adaptations to resistance training in young adults. **Acta Physiologica**, v. 222, n. 2, p. e12948, 2018.

LIPINA, C.; HUNDAL, H. S. Lipid modulation of skeletal muscle mass and function. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 8, n. 2, p. 190-201, 2017.

LÓPEZ-ÁLVAREZ, V. M. et al. Early increasing-intensity treadmill exercise reduces neuropathic pain by preventing nociceptor collateral sprouting and disruption of chloride cotransporters homeostasis after peripheral nerve injury. **Pain**, v. 156, n. 9, p. 1812-1825, 2015.

LUND, S. et al. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 92, n. 13, p. 5817-5821, 1995.

MA, X-Q. et al. Role of exercise activity in alleviating neuropathic pain in diabetes via inhibition of the pro-inflammatory signal pathway. **Biological research for nursing**, v. 21, n. 1, p. 14-21, 2019.

MACHIDA, S.; SPANGENBURG, E. E.; BOOTH, F. W. Forkhead transcription factor FoxO1 transduces insulin-like growth factor's signal to p27Kip1 in primary skeletal muscle satellite cells. **Journal of cellular physiology**, v. 196, n. 3, p. 523-531, 2003.

MAHARAJ, S. S.; YAKASAI, A. M. Does a rehabilitation program of aerobic and progressive resisted exercises influence HIV-induced distal neuropathic pain?. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 97, n. 5, p. 364-369, 2018.

MATTHEWS, V. B. et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. **Diabetologia**, v. 52, n. 7, p. 1409-1418, 2009.

MAYER, M. P.; BUKAU, B. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. **Cellular and molecular life sciences**, v. 62, n. 6, p. 670, 2005.

MCCARTHY, O. et al. Resistance Isn't Futile: The Physiological Basis of the Health Effects of Resistance Exercise in Individuals With Type 1 Diabetes. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, 2019.

MCKAY, B. R. et al. Association of interleukin-6 signalling with the muscle stem cell response following muscle-lengthening contractions in humans. **PLoS one**, v. 4, n. 6, 2009.

MCKAY, B. R. et al. Co-expression of IGF-1 family members with myogenic regulatory factors following acute damaging muscle-lengthening contractions in humans. **The Journal of physiology**, v. 586, n. 22, p. 5549-5560, 2008.

MENDELL, J. R.; SAHENK, Z. Clinical practice. Painful sensory neuropathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, p. 1243-55, 2003.

MENEZES ZANOVELI, J. et al. Depression associated with diabetes: from pathophysiology to treatment. **Current diabetes reviews**, v. 12, n. 3, p. 165-178, 2016.

MERIGHI, A. et al. BDNF as a pain modulator. **Progress in neurobiology**, v. 85, n. 3, p. 297-317, 2008.

- MIKA, J. et al. Importance of glial activation in neuropathic pain. **European journal of pharmacology**, v. 716, n. 1-3, p. 106-119, 2013.
- MONACO, C. M. F; PERRY, C. G. R; HAWKE, T. J. Diabetic Myopathy: current molecular understanding of this novel neuromuscular disorder. **Current opinion in neurology**, v. 30, n. 5, p. 545-552, 2017.
- MOTAHARI-TABARI, N. et al. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. **Global journal of health science**, v. 7, n. 1, p. 115, 2015.
- MURAMATSU, K. Diabetes Mellitus-Related Dysfunction of the Motor System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, p. 7485, 2020.
- MURTEZANI, A. et al. A comparison of high intensity aerobic exercise and passive modalities for the treatment of workers with chronic low back pain: a randomized, controlled trial. **Eur J Phys Rehabil Med**, v. 47, n. 3, p. 359-66, 2011.
- MUSARÒ, A. et al. Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. **Nature genetics**, v. 27, n. 2, p. 195-200, 2001.
- NADEAU, L. et al. IL-15 improves skeletal muscle oxidative metabolism and glucose uptake in association with increased respiratory chain supercomplex formation and AMPK pathway activation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1863, n. 2, p. 395-407, 2019.
- NADI, M. et al. The comparison between effects of 12 weeks combined training and vitamin D supplement on improvement of sensory-motor neuropathy in type 2 diabetic women. **Advanced biomedical research**, v. 6, 2020.
- NADI, M.; BAMBAEICHI, E.; MARANDI, S. M. Comparison of the effect of two therapeutic exercises on the inflammatory and physiological conditions and complications of diabetic neuropathy in female patients. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 12, p. 1493, 2019.
- NAKANO, J. et al. Effects of aerobic and resistance exercises on physical symptoms in cancer patients: a meta-analysis. **Integrative cancer therapies**, v. 17, n. 4, p. 1048-1058, 2018.
- NEDERVEEN, J. P. et al. Altered muscle satellite cell activation following 16 wk of resistance training in young men. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 312, n. 1, p. R85-R92, 2017.
- NEUFER, P. D. et al. Understanding the cellular and molecular mechanisms of physical activity-induced health benefits. **Cell metabolism**, v. 22, n. 1, p. 4-11, 2015.

- NICOLA, N. A.; BABON, J. J. Leukemia inhibitory factor (LIF). **Cytokine & growth factor reviews**, v. 26, n. 5, p. 533-544, 2015.
- NONES, C. F. M. et al. Orofacial sensory changes after streptozotocin-induced diabetes in rats. **Brain research**, v. 1501, p. 56-67, 2013.
- OGASAWARA, R. et al. Resistance exercise-induced hypertrophy: a potential role for rapamycin-insensitive mTOR. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 47, n. 3, p. 188, 2019.
- O'NEILL, B. T. et al. Differential role of insulin/IGF-1 receptor signaling in muscle growth and glucose homeostasis. **Cell reports**, v. 11, n. 8, p. 1220-1235, 2015.
- O'NEILL, B. T. et al. FoxO transcription factors are critical regulators of diabetes-related muscle atrophy. **Diabetes**, v. 68, n. 3, p. 556-570, 2019.
- OUCHI, N.; WALSH, K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. **Clinica chimica acta**, v. 380, n. 1-2, p. 24-30, 2007.
- PARASOGLU, P.; RAO, S.; SLADE, J. M. Declining skeletal muscle function in diabetic peripheral neuropathy. **Clinical therapeutics**, v. 39, n. 6, p. 1085-1103, 2017.
- PARK, H.; POO, M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 14, n. 1, p. 7-23, 2013.
- PEDERSEN, B. K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. **European journal of clinical investigation**, v. 47, n. 8, p. 600-611, 2017.
- PEDERSEN, B. K. et al. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. **Experimental physiology**, v. 94, n. 12, p. 1153-1160, 2009.
- PEDERSEN, B. K. et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate?. **Journal of Muscle Research & Cell Motility**, v. 24, n. 2-3, p. 113, 2003.
- PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiological reviews**, v. 88, n. 4, p. 1379-1406, 2008.
- PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 8, p. 457-465, 2012.
- POP-BUSUI, R. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 40, n.1, 136-154, 2017.

POWERS, S. K.; JACKSON, M. J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiological reviews**, v. 88, n. 4, p. 1243-1276, 2008.

PROUD, C. G. Regulation of protein synthesis by insulin. **Biochemical Society Transactions**, v. 34, n. 2, p. 213-216, 2006.

QIN, X.; JIANG, B.; ZHANG, Y. 4E-BP1, a multifactor regulated multifunctional protein. **Cell Cycle**, v. 15, n. 6, p. 781-786, 2016.

RADENKOVIĆ, M.; STOJANOVIĆ, M.; PROSTRAN, M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. **Journal of pharmacological and toxicological methods**, v. 78, p. 13-31, 2016.

RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, 2020.

RASTOGI, A.; JUDE, E. B. Novel treatment modalities for painful diabetic neuropathy. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, p. 287-293, 2021.

REDDY, R. et al. Effect of aerobic and resistance exercise on glycemic control in adults with type 1 diabetes. **Canadian journal of diabetes**, v. 43, n. 6, p. 406-414. e1, 2019.

REDIVO, D. D. B. et al. Acute antinociceptive effect of fish oil or its major compounds, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on diabetic neuropathic pain depends on opioid system activation. **Behavioural brain research**, v. 372, p. 111992, 2019.

REDIVO, D. D. B. et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid treatment over mechanical allodynia and depressive-like behavior associated with experimental diabetes. **Behavioural brain research**, v. 298, p. 57-64, 2016.

RIBEIRO, H. Q. T. et al. Leucine and resistance training improve hyperglycemia, white adipose tissue loss, and inflammatory parameters in an experimental model of type 1 diabetes. **Nutrition and health**, v. 24, n. 1, p. 19-27, 2018.

RIDDLE, M. C.; BAKRIS, G.; BLONDE, L. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes—2019. **Diabetes Care**, 42(Suppl 1), S34-S60, 2019.

RIEBE, D. et al. (Ed.). **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. Wolters Kluwer, 2018.

ROBERTS, C. K.; LITTLE, J. P.; THYFAULT, J. P. Modification of insulin sensitivity and glycemic control by activity and exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 45, n. 10, p. 1868-1877, 2013.

RÖHLING, M. et al. Effects of long-term exercise interventions on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 124, n. 08, p. 487-494, 2016.

ROZANSKA, O.; URUSKA, A.; ZOZULINSKA-ZIOLKIEWICZ, D.. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 3, p. 841, 2020.

RYRSØ, C. K. et al. Effect of endurance versus resistance training on local muscle and systemic inflammation and oxidative stress in COPD. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 28, n. 11, p. 2339-2348, 2018.

SALTER, M. W.; BEGGS, S. Sublime microglia: expanding roles for the guardians of the CNS. **Cell**, v. 158, n. 1, p. 15-24, 2014.

SANTIAGO, R. M. et al. Depressive-like behaviors alterations induced by intranigral MPTP, 6-OHDA, LPS and rotenone models of Parkinson's disease are predominantly associated with serotonin and dopamine. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 34, n. 6, p. 1104-1114, 2010.

ŠKARABOT, J. et al. The knowns and unknowns of neural adaptations to resistance training. **European Journal of Applied Physiology**, p. 1-11, 2020.

SCHEFFER, D. L. et al. Impact of different resistance training protocols on muscular oxidative stress parameters. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 37, n. 6, p. 1239-1246, 2012.

SCHREIBER, A. K. et al. Peripheral antinociceptive effect of anandamide and drugs that affect the endocannabinoid system on the formalin test in normal and streptozotocin-diabetic rats. **Neuropharmacology**, v. 63, n. 8, p. 1286-1297, 2012.

SEGERDAHL, A. R. et al. A brain-based pain facilitation mechanism contributes to painful diabetic polyneuropathy. **Brain**, v. 141, n. 2, p. 357-364, 2018.

SERRA, M. C. et al. Resistance training improves systemic and tissue inflammatory profiles in breast cancer survivors. **Innovation in Aging**, v. 1, n. Suppl 1, p. 872, 2017.

SHAMIM, B.; HAWLEY, J. A.; CAMERA, D. M. Protein availability and satellite cell dynamics in skeletal muscle. **Sports Medicine**, v. 48, n. 6, p. 1329-1343, 2018.

SHAMSI, M. M. et al. Expression of interleukin-15 and inflammatory cytokines in skeletal muscles of STZ-induced diabetic rats: effect of resistance exercise training. **Endocrine**, v. 46, n. 1, p. 60-69, 2014.

SHAMSI, M. M. et al. Time course of IL-15 expression after acute resistance exercise in trained rats: effect of diabetes and skeletal muscle phenotype. **Endocrine**, v. 49, n. 2, p. 396-403, 2015.

SHI, J.; JIANG, K.; LI, Z. Involvement of spinal glutamate transporter-1 in the development of mechanical allodynia and hyperalgesia associated with type 2 diabetes. **Journal of Pain Research**, v. 9, p. 1121-1129, 2016.

SIDDIQUE, U. et al. Determining the sites of neural adaptations to resistance training: A systematic review and meta-analysis. **Sports Medicine**, v. 50, n. 6, p. 1107-1128, 2020.

SINGH et al. Resistance training for health, 2019. Disponível em: acsm.org

SINGH, R., KISHORE, L., & KAUR, N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. **Pharmacological research**, 80, 21-35, 2014.

SINGLETON, J. R.; SMITH, A. G.; MARCUS, R. L. Exercise as therapy for diabetic and prediabetic neuropathy. **Current diabetes reports**, v. 15, n. 12, p. 120, 2015.

ŠKARABOT, J. et al. The knowns and unknowns of neural adaptations to resistance training. **European Journal of Applied Physiology**, p. 1-11, 2020.

SLOAN, G. et al A new look at painful diabetic neuropathy. **Diabetes research and clinical practice**, 144, 177-191, 2018.

SLOAN, G.; SELVARAJAH, D.; TEFAYE, S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 17, n. 7, p. 400-420, 2021.

SMITH, P. A. BDNF: no gain without pain? **Neuroscience**, v. 283, p. 107-123, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes**. Grupo Gen-AC Farmacêutica, 2020.

SOUAYAH, N. et al. Motor unit number estimate as a predictor of motor dysfunction in an animal model of type 1 diabetes. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 297, n. 3, p. E602-E608, 2009.

STEENBERG, A. et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 285, n. 2, p. E433-E437, 2003.

STEINBACHER, P.; ECKL, P. Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. **Biomolecules**, v. 5, n. 2, p. 356-377, 2015.

STOTZER, U. S. et al. Benefits of resistance training on body composition and glucose clearance are inhibited by long-term low carbohydrate diet in rats. **Plos one**, v. 13, n. 12, p. e0207951, 2018.

STRICKLAND, J. C.; SMITH, M. A. Animal models of resistance exercise and their application to neuroscience research. **Journal of neuroscience methods**, v. 273, p. 191-200, 2016.

TALEBI-GARAKANI, E.; SAFARZADE, A. Resistance training decreases serum inflammatory markers in diabetic rats. **Endocrine**, v. 43, n. 3, p. 564-570, 2013.

TANG, L. et al. Low-intensity pulsed ultrasound prevents muscle atrophy induced by type 1 diabetes in rats. **Skeletal muscle**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2017.

THAKUR, V. et al. Effect of exercise on neurogenic inflammation in spinal cord of Type 1 diabetic rats. **Brain research**, v. 1642, p. 87-94, 2016.

THEVIS, M.; THOMAS, A.; SCHÄNZER, W. Insulin. **Doping in sports: Biochemical principles, effects and analysis**, p. 209-226, 2010.

THOMAS, K. et al. Neuromuscular fatigue and recovery after heavy resistance, jump, and sprint training. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 50, n. 12, p. 2526-2535, 2018.

TIERNEY, M. T.; SACCO, A. Satellite cell heterogeneity in skeletal muscle homeostasis. **Trends in cell biology**, v. 26, n. 6, p. 434-444, 2016.

TIMMER, L. T.; HOOGAARS, W. M. H; JASPERS, R. T. The role of IGF-1 signaling in skeletal muscle atrophy. In: **Muscle Atrophy**. Springer, Singapore, p. 109-137, 2018.

TODOROVIC, S. M. Is Diabetic Nerve Pain Caused by Dysregulated Ion Channels in Sensory Neurons? **Diabetes**, v. 64, p. 3987-9, 2015.

TODOROVIC, S. M. Painful diabetic neuropathy: prevention or suppression?. *International review of neurobiology*, v. 127, p. 211-225, 2016.

TSUCHIYA, K.; OGAWA, Y. Forkhead box class O family member proteins: The biology and pathophysiological roles in diabetes. **Journal of diabetes investigation**, v. 8, n. 6, p. 726-734, 2017.

TWOMEY, R. et al. Neuromuscular fatigue during exercise: methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, v. 47, n. 2, p. 95-110, 2017.

WANG, X. L. et al. Downregulation of GABAB receptors in the spinal cord dorsal horn in diabetic neuropathy. **Neuroscience Letters**, v. 490, p. 112-115, 2011.

- WANG, X-Q. et al. A meta-analysis of core stability exercise versus general exercise for chronic low back pain. **PloS one**, v. 7, n. 12, p. e52082, 2012.
- WEIGERT, C. et al. Direct cross-talk of interleukin-6 and insulin signal transduction via insulin receptor substrate-1 in skeletal muscle cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 11, p. 7060-7067, 2006.
- WEIGERT, C. et al. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. **American journal of physiology-Endocrinology and metabolism**, v. 289, n. 2, p. E251-E257, 2005.
- WITT, S. H. et al. MURF-1 and MURF-2 target a specific subset of myofibrillar proteins redundantly: towards understanding MURF-dependent muscle ubiquitination. **Journal of molecular biology**, v. 350, n. 4, p. 713-722, 2005.
- WRÓBEL, M. et al. Aerobic as well as resistance exercises are good for patients with type 1 diabetes. **Diabetes research and clinical practice**, v. 144, p. 93-101, 2018.
- YAMAMOTO, H. et al. Pharmacological characterization of standard analgesics on mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats. **Neuropharmacology**, v. 57, n. 4, p. 403-408, 2009.
- YANG, J. et al. Pulsed electromagnetic fields alleviate streptozotocin-induced diabetic muscle atrophy. **Molecular medicine reports**, v. 18, n. 1, p. 1127-1133, 2018.
- YAO, L. et al. Acrolein Scavenger Hydralazine Prevents Streptozotocin-Induced Painful Diabetic Neuropathy and Spinal Neuroinflammation in Rats. **The Anatomical Record**, v. 300, n. 10, p. 1858-1864, 2017.
- YARDLEY, J. E. et al. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. **Diabetes research and clinical practice**, v. 106, n. 3, p. 393-400, 2014.
- YIN, L. et al. Puerarin ameliorates skeletal muscle wasting and fiber type transformation in STZ-induced type 1 diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 133, p. 110977, 2021.
- YOO, M. et al. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Presentations, Mechanisms, and Exercise Therapy. **Journal of Diabetes & Metabolism**, 2013.
- YOON, H. et al. Moderate exercise training attenuates inflammatory mediators in DRG of Type 1 diabetic rats. **Experimental neurology**, v. 267, p. 107-114, 2015.
- YOON, M-S. mTOR as a key regulator in maintaining skeletal muscle mass. **Frontiers in physiology**, v. 8, p. 788, 2017.

YOSHIDA, T.i; DELAFONTAINE, P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. **Cells**, v. 9, n. 9, p. 1970, 2020.

ZELMAN, D. C.; BRANDENBURG, N. A.; GORE, M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. **The Clinical Journal of Pain**, v. 22, p. 681-685, 2006.

ZILLIOX, L. A.; RUSSELL, J. W. Physical activity and dietary interventions in diabetic neuropathy: a systemic review. **Clinical Autonomic Research**, p. 1-13, 2019.