

OS EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO NA HIPOALGESIA INDUZIDA EM PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

TAIOQUI, Leonardo Carlos Nogueira¹

SANTIAGO, Karina Basso²

RESUMO

No contexto de programas de treinamento relacionados a hipoalgesia induzida na esclerose múltipla, no controle da dor crônica, o treinamento resistido, reconhecido pelo fator analgésico, surge como uma estratégia importante. O objetivo deste estudo foi analisar a hipoalgesia induzida promovida pelo treinamento resistido em portadores de EM. Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados do Google Acadêmico, PubMed e SciELO, utilizando as palavras chave: esclerose, sclerosis, treinamento resistido, musculação, hipoalgesia, hypoalgesia, neurodegenerative, demyelination, autoimune. Como critérios de inclusão para a busca de artigos foram selecionados artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais que respeitassem o período de publicação de 2008 a 2024, bem como artigos publicados na língua portuguesa e inglesa. Foram excluídos os artigos que estivessem fora do período escolhido e em outros idiomas. A pesquisa demonstrou que o treinamento resistido pode ser eficaz no controle da dor em portadores de EM. O estudo recomenda a incorporação de treinamento resistido em programas de treinamento, embora destaque a necessidade de mais amostras e pesquisas de campo. Estudos futuros são sugeridos para confirmação e expansão dos resultados.

PALAVRAS-CHAVE: Treinamento resistido; hipoalgesia; esclerose múltipla.

1 INTRODUÇÃO

No contexto mundial que nos encontramos a incidência da esclerose múltipla (EM) na sociedade é cada vez mais comum, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é estimado que no mundo existam cerca de 2,5 milhões de pessoas com o diagnóstico de EM, e

¹ Acadêmico do curso de Educação Física da FIRA-Faculdades Integradas Regionais de Avaré – 18700-902 – Avaré-SP. E-mail – leonardoaiouqui@gmail.com

² Orientadora Professora Titular da FIRA-Faculdades Integradas Regionais de Avaré – 18700-902 – Avaré-SP – Graduada em Ciências Biológicas pela UNESP, Campus de Bauru, Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica pela UNESP, Campus de Botucatu, Doutora em Biologia Geral e Aplicada pela UNESP, campus de Botucatu. Botucatu-SP. E-mail – prof.karina@fira.edu.br

sabe-se que grande parte delas são do sexo feminino, sendo três vezes mais frequente em mulheres do que em homens (COSTA, 2022).

Como a EM é uma doença inflamatória crônico-degenerativa autoimune, ela afeta diretamente a capacidade neuromotora através de sua degeneração. Atualmente existem dois métodos para retardar seu avanço, fármacos imunomoduladores, pouco acessíveis e abordagens não farmacológicas (ARNETH, 2019). Contudo, poucos estudos relacionados a eficiência do treinamento resistido com a hipoalgesia induzida foram publicados.

Embasado neste contexto, levantou-se a seguinte inquietação: Qual é o impacto da prática de treinamento resistido na hipoalgesia induzida em portadores de esclerose múltipla? Seria possível influenciar a qualidade de vida a fim de retardar o avanço da doença e aumentar sua expectativa de vida?

Considerando a literatura que indica os benefícios do treinamento resistido na melhoria da função muscular e na redução da dor em outras condições neurológicas, é hipotetizado que o treinamento resistido pode induzir hipoalgesia em portadores de EM, resultando em uma redução significativa da intensidade da dor e na melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

O presente estudo teve como objetivo, analisar, através da literatura, a hipoalgesia induzida através do treinamento resistido em portadores de EM.

Existe a dificuldade de encontrar profissionais que saibam realizar programas de treinamento para portadores de EM, sendo assim, este estudo justifica-se pela importância de compreender e abordar os desafios relacionados à EM, analisando estratégias para modificar o curso da doença, reduzir a taxa das progressões e gerenciar sintomas, evitando novas lesões.

Destaca-se a importância do papel dos profissionais de saúde e da interação entre pacientes e profissionais na promoção do exercício físico, especialmente em pessoas com EM, devido aos baixos níveis de atividade física nessa população.

Apesar das evidências crescentes sobre os benefícios do exercício, muitos profissionais de saúde não estão consistentemente orientando os pacientes sobre sua importância no manejo da EM (LEARMONTH; MOTL, 2021).

O treinamento resistido é reconhecido pela sua eficácia como método não farmacológico para tratamento de diversas patologias, havendo confirmações que o treinamento resistido (TR) gera aumentos na força e na massa muscular, e que esses resultados são obtidos através de adaptações neurais e musculoesqueléticas (SARTORI et al., 2021; SKARABOT et al., 2021).

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados do Google Acadêmico, PubMed e SciELO, utilizando as palavras chave: esclerose, sclerosis, treinamento resistido, musculação, hipoalgesia, hypoalgesia, neurodegenerative, desmielinização, autoimune. Como critérios de inclusão para a busca de artigos foram selecionados artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais que respeitassem o período de publicação de 2008 a 2024, bem como artigos publicados na língua portuguesa e inglesa. Foram excluídos os artigos que estivessem fora do período escolhido e em outros idiomas (MATTOS et al., 2017).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA

A prevalência da EM aumentou significativamente nas últimas décadas, acompanhada por uma elevação drástica nos custos de tratamento dos pacientes. Indivíduos caucasianos, europeus e do hemisfério norte podem estar mais suscetíveis a desenvolver incapacidades mais graves relacionadas à EM (WARD et al., 2022), sendo predominante em mulheres.

A etiologia exata da EM não é compreendida completamente, porém envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Sua predisposição genética provém de maior incidência em membros da família afetados, tais como os genes de histocompatibilidade principal (HLA) e genes relacionados ao sistema imunológico. Alguns estudos apontam o alelo HLA DRB1 como fator suscetível a EM (MAMEDOV et al., 2020), por outro lado o indivíduo que contém o alelo HLA A2 está associado a resultados melhores de EM (LYSANDROPOULOS et al., 2020).

Além disso, vários fatores ambientais foram associados ao desenvolvimento da EM, como deficiência de vitamina D, tabagismo, exposição a toxinas ambientais e infecções virais pelo vírus Epstein-Barr. Indivíduos suscetíveis a EM afetados por estes fatores podem desencadear uma resposta autoimune contra o Sistema Nervoso Central (SNC). O sistema imunológico ataca o tecido nervoso do próprio corpo, causando inflamação e danos à mielina. Isso leva à formação de placas de desmielinização e danos aos neurônios, resultando em sintomas neurológicos variados. A inflamação desempenha um papel central na patogênese da EM, com a ativação de células do sistema imunológico, como linfócitos T e células B, bem como a liberação de citocinas pró-inflamatórias (ARNETH, 2019).

Contudo, há evidências crescentes de que processos neurodegenerativos, incluindo apoptose neuronal e perda axonal, contribuem para a progressão da doença. Essas lesões podem levar a uma ampla variedade de sintomas neurológicos, incluindo fraqueza muscular, problemas de coordenação, fadiga, dificuldades cognitivas, dor crônica e dor catastrófica (distúrbio psicológico do indivíduo, catastrofizando o sintoma da dor, ocasionando um bloqueio psicológico) e distúrbios sensoriais.

Esses processos devem-se a degradação da bainha de mielina pela ativação dos linfócitos T periféricos que atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) pelo processo de quimiotaxia devido a produção dos auto antígenos TH1 e TH2, ou seja, frequentemente a substância branca do SNC é atacada por citocinas, como a IL-15, IL-12, IL-6 e TNF- α produzida por macrófagos e astrócitos promovendo citotoxicidade, lesionando o tecido nervoso causando edemas e formação de placas desmielinizantes. Ao passar do tempo, ocorre a diminuição da ação de opióides endógenos e monoaminas também chamados de farmácia endógena, portanto com seu avanço o paciente tende a sentir dores mais intensas com menores intervalos de tempo.

A investigação diagnóstica da EM é realizada por imagem de ressonância magnética (RM) do crânio nas topografias periventriculares, justacorticais e infratemporais, e medula espinhal (ROCHA et al., 2012). Entretanto, para fechamento de diagnóstico da EM deve-se cumprir alguns critérios, sendo eles: uma lesão subcortical, lesão infratentorial e ao menos três lesões periventriculares, na RM da medula deve-se conter duas ou mais lesões hiperintensas em T2 região dorso lateral e presença de bandas oligoclonais específicas no líquido cefalorraquidiano (LCR) de acordo com os critérios radiológicos de MCDONALD (THOMPSON et al., 2018), além dos sinais dedos de Dawson, preenchendo estes campos pode-se diagnosticar portador da EM.

2.2 DOR NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

De acordo com a Associação Internacional do Estudo da Dor (IASP) existem três tipos de dores reconhecidas, sendo elas dor nociceptiva (dano tecidual), neuropática (lesão nervosa) e nociplástica (sistema nervoso sensibilizado), descritos de formas distintas e impulsionados por diferentes mecanismos. Dentre os diferentes tipos de dor a EM pode se encaixar como dor nociceptiva, devido aos danos proeminentes aos nociceptores, e lesões na medula espinhal, ocasionando danos faciais, ópticos, membros e tronco (RAJA et al. 2020).

Segundo Mangnus et al. (2023) a dor nociceptiva pode ser resultado de inflamação persistente. O trauma periférico inicia uma cascata imune com citocinas, e essas citocinas sensibilizam as terminações nervosas periféricas que liberam neuropeptídeos pró nociceptivos (por exemplo, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina). A dor nociceptiva também pode ser resultado de distúrbios motores causados pela excitação dos nociceptores musculares, por exemplo, em contraturas e distonia, sendo necessário o início do tratamento mais cedo possível para evitar o agravamento da inflamação periférica e neuropatia de fibras musculares devido ao processo da lesão nervosa.

O impacto resultante destas disfunções acarretam sintomas em portadores de EM que são refletidos na infuncionalidade física, perda do equilíbrio, disfunção vestibulo-ocular e cardiorrespiratória, influenciando diretamente nas Atividades de Vida Diária (AVD'S). Diante deste contexto, é imprescindível uma abordagem multidisciplinar para o tratamento dos sintomas, onde métodos não farmacológicos são essenciais, associados às abordagens farmacodinâmicas e farmacocinéticas.

2.3 TREINAMENTO RESISTIDO

A inatividade física ou um estilo de vida sedentário é uma preocupação significativa de saúde em todo o mundo. Os Centros de Controle de Doenças recomendam 150 minutos por semana de atividade moderada a vigorosa para benefícios à saúde. Em todo o mundo, a grande maioria da população não atende a essas diretrizes de atividade física (SLUKA et al., 2018).

O exercício físico regular, especialmente quando feito com intensidade e duração adequadas ao longo de um período de pelo menos três meses, pode estimular a neurogênese, promovendo a plasticidade sináptica. Isso significa que o cérebro se torna mais capaz de criar e fortalecer conexões entre os neurônios, o que pode melhorar a função cognitiva e a saúde do cérebro (COSTA, 2022).

semelhante à insulina-1 (IGF-1R) (GALLO e ARMSTRONG, 2008; AHN et al., 2016; JENSEN e YONG, 2016; TOMLINSON et al., 2016; FETER et al., 2018).

De acordo com Lubetzki et al. (2020) a nova implicação é que o oligodendrócito pré-existente pode ser capaz de estender processos e formar novas bainhas de mielina para remielinização de axônios na EM, ativando células precursoras neurais e as células precursoras de oligodendrócitos, promovendo sua proliferação, sendo essencial para o processo de remielinização, portanto um fator considerável para a neurogênese e reconstrução da bainha de mielina.

Considerando o sistema neurológico, o TR exerce uma influência significativa no tratamento da EM. Dessa forma, pode-se presumir que o TR representa uma intervenção não farmacológica altamente eficaz para o tratamento.

2.4 MECANISMOS DE HIPOALGESIA

Compreender os principais mecanismos neurofisiológicos da hipoalgesia é crucial. O principal mecanismo envolve o sistema modulatório descendente da dor, que influencia tanto as vias ascendentes quanto as descendentes, desempenhando um papel significativo na modulação da resposta à dor ao interpretar estímulos dolorosos da periferia.

O conceito de “matriz da dor” enfatiza o surgimento da dor a partir de várias áreas cerebrais, sendo elas: vias ascendentes, medial e lateral (DE RIDDER et al., 2021; MAY 2008, 2011; PEYRON et al., 2000; SCHNITZLER and PLONER, 2000 apud YAO; CHEN; CHEN, 2023). A via lateral é composta pelo tálamo, córtex somatossensorial primário, córtex somatossensorial secundário e córtex insular, estas estruturas são responsáveis pelos aspectos discriminativos da dor.

De acordo com Kandel et al. (2021) o sistema do toque através do processo de transdução sensorial nos mecanorreceptores, ou seja, ao produzir a ação mecânica o estímulo resulta em disparos elétricos até a medula a nível segmentar, ocorrerá o processo de liberação de neurotransmissores devido os canais Piezo2 nas células de Merkel ao ocorrer o estímulo mecânico no tecido epitelial.

Em contrapartida, a via descendente é originada no córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, amígdala, hipotálamo e na região periaquedutal cinzenta (PAG) (YAO et al., 2023) realizando a ação diante dos estímulos vindo da medula, modulando a transmissão do sinal

nociceptivo através de núcleos do tronco cerebral: mesencéfalo (PAG), ponte (locus coeruleus) e bulbo (núcleo magno da RAPE) (HOEG, 2024). Estes três componentes do tronco cerebral são responsáveis pela produção e síntese de monoaminas, endocanabinóides, beta endorfinas, dinorfinas e encefalinas que desempenham um papel crucial no controle da sensação da dor chamada de farmácia endógena, seu funcionamento é estimulado através de qualidade do sono, alimentação e principalmente o exercício físico.

Portanto, estas vias referem-se à capacidade do cérebro de identificar o tipo e local da dor, reconhecendo a intensidade, local e qualidade, como por exemplo ao bater alguma região do corpo em um local quente, as fibras nociceptivas A-delta e fibras C presentes na periferia liberam mediadores (prostaglandinas e bradicinina) de forma eferente pelo trato espinotalâmico e tratoespinoreticular até o corno posterior da medula onde está localizado o corpo celular das fibras nociceptivas (primeiro neurônio), se conectará com o tálamo e córtex (segundo neurônio), irá passar pelo processo de reconhecimento e posteriormente via aferente ocorrerá a inflamação neurogênica na região com dor, através de sinais cardeais da inflamação por via nociceptiva.

Diante deste contexto, o mau funcionamento dessas principais vias de sinalização e resposta aos estímulos nocivos resulta em aumento da sensibilidade à dor, caso seja um déficit na periferia, e dores crônicas resultantes do mau funcionamento da “farmácia endógena” do SNC.

Na EM, é comum que os pacientes apresentem paraparesia de algum membro e perda da sensibilidade à dor, frequentemente acompanhadas por dor crônica para o resto da vida, uma vez que ainda não há cura para a patologia. Considerando esse cenário, a chamada "farmácia endógena" é o principal mecanismo de hipoalgesia induzida pelo exercício físico em pessoas sem patologias, visto que não há estudos suficientes sobre esses mecanismos em doenças crônicas e EM. No entanto, a remielinização, neurogênese e capacidade neuroplástica promovidas pelo exercício físico podem tornar essas áreas do SNC menos afetadas, resultando em surtos e remissões menos frequentes.

2.5 TREINAMENTO RESISTIDO NO TRATAMENTO DA DOR

Exercitar uma parte do corpo onde o paciente não sente dor pode ter efeitos analgésicos ou hipoalgésicos na área afetada por dor, um fenômeno conhecido como Hipoalgesia Induzida pelo Exercício Físico. Esse efeito destaca que os mecanismos por trás de algumas formas de dor crônica (como as primárias) vão além da região do tecido onde a dor é sentida (SLUKA et al., 2013).

A hipotalgesia induzida pelo exercício físico ocorre através de múltiplos eventos celulares em diferentes níveis do sistema nervoso durante e após a prática do treinamento resistido. De acordo com Kami et al (2016) o exercício físico promove efeitos neurofisiológicos no SNC e periferia, efeitos que são de suma importância para o tratamento da dor, como a diminuição das interleucinas e fator de necrose tumoral, transcrição de histonas, liberação de fator de crescimento neuronal (BDNF). Assim como no SNC, há diminuição de citocinas anti e pró inflamatórias, aumento da concentração de GABA que trabalha no espectro antinociceptivo, diminuindo a possibilidade de experimentar dor, além de liberação de beta endorfinas, encefalina e serotonina. Portanto, o treinamento resistido previne a diminuição da síntese do neurotransmissor GABA no tronco cerebral e no corno dorsal, podendo regular o estado das vias inibitórias da dor, resultando em um efeito protetor.

Em relação ao sistema imunológico, o exercício físico atua diretamente na mudança de fenótipo dos macrófagos. Ao produzir metabólitos da fadiga durante o exercício o sistema imunológico podem ativar ou inibir nociceptores, ou seja, produzir dor ou analgesia, sendo assim, acontece uma transição de macrófago pró-inflamatório para o anti-inflamatório (SLUKA et al., 2018).

Além dos efeitos benéficos do exercício físico no SNC e imunológico, as pessoas que praticam exercício físico regularmente geralmente têm melhor saúde mental e bem estar psicológico, diminuindo sintomas da EM como cinesiofobia, evitação do movimento e catastrofização da dor. Os mecanismos de ação do exercício físico na hipotalgesia podem ser desencadeados pelo sistema opióide, endocanabinóide, serotoninérgico, imunológico, autonômico e aspectos cognitivos, emocionais e psicológicos (RICE et al., 2019). Portanto, devido à possível degeneração e inibição de vias inibitórias da dor, o exercício físico propõe diversas maneiras de diminuir este sintoma, sendo necessário para o controle da dor via opióide, psicológica, imunológica e demais fatores neurofisiológicos.

2.5.1 MODULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO ATRAVÉS DO TREINAMENTO RESISTIDO

As células imunes da periferia, são altamente plásticas, podem alterar os níveis de citocinas sistemicamente ou localmente no tecido e secretar citocinas inflamatórias ou anti-inflamatórias com base em seu fenótipo (SLUKA et al., 2018).

O exercício físico altera o perfil das citocinas periféricas, promovendo a transcrição de macrófagos do tipo 1 para o tipo 2. Isso implica na redução das citocinas pró-inflamatórias e na ativação das citocinas anti-inflamatórias, que inibem a ação dos nociceptores, resultando em uma diminuição da sensação de dor. No entanto, essa modulação dos fenótipos dos macrófagos é influenciada pelo nível de atividade física do indivíduo (SLUKA et al., 2018). Assim, pessoas fisicamente ativas tendem a sentir menos dor durante o treinamento resistido devido à ativação do fenótipo M2 dos macrófagos. Em contraste, indivíduos sedentários têm maior propensão a sentir dor com mais facilidade e por períodos mais prolongados, dado que o fenótipo M1 prevalece.

Portanto, o treinamento resistido é crucial para pessoas com EM. Esta doença autoimune, caracterizada por uma predominância de células tipo M1, pode se beneficiar da modulação dos fenótipos inflamatórios para anti inflamatórios.

3 CONCLUSÃO

A pesquisa demonstrou que o treinamento resistido pode ser eficaz na hipoalgesia induzida em portadores de EM, através da remielinização, transdução mecânica, alívio de sintomas e reconstrução neurofisiológica, confirmando as hipóteses. O objetivo de validar os efeitos positivos do TR foi alcançado, visto que há necessidade de mais estudos, podendo ser incluído em programas de treinamento e estudo para esta patologia. Entre as limitações do estudo, destaca-se a falta de dados conclusivos e estudos aprofundados deste tema. Recomenda-se a realização de estudos futuros para a expansão de achados.

REFERÊNCIAS

AHN, J. H., Choi, J. H., Park, J. H., Kim, I. H., Cho, J.H., Lee, J.-C., et al. Long-term Exercise Improves Memory Deficits via Restoration of Myelin and Microvessel Damage, and Enhancement of Neurogenesis in the Aged Gerbil hippocampus after Ischemic Stroke. **Neurorehabil. Neural Repair** v.30, p, 894–905, 2016.

ARNETH, B. M. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. **Journal of Neuroinflammation**, v. 16, n. 1, Giessen, 2019.

BROUX, B. et al. IL-15 Amplifies the Pathogenic Properties of CD4+CD28– T Cells in

Multiple Sclerosis. **The Journal of Immunology**, v. 194, n. 5, p. 2099–2109, Rockville, 2015.

COSTA, R. I. DA S. **Impacto do exercício físico numa paciente com esclerose múltipla: um estudo de caso**. 2024. 104f. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Évora, Escola de Saúde e Desenvolvimento Humano, Évora, 2024.

DE MATTOS, M. G., ROSSETO JÚNIOR, A. J., RABINOVICH, S. B. **Metodologia da pesquisa em educação física: construindo sua monografia, artigos e projetos**. Phorte Editora, 2017.

DIBBEN, G. O. et al. Evidence for exercise-based interventions across 45 different long-term conditions: an overview of systematic reviews. **eClinicalMedicine**, v. 72, p. 102599, Londres, 2024.

FETER, N., Freitas, M. P., Gonzales, N. G., Umpierre, D, Cardoso, R. K, Rombaldi, A. J. Effects of Physical Exercise on Myelin Sheath Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sci. Sports**, v. 33, 8–21, Paris, 2018.

GALLO, V., and Armstrong, R. C. Myelin Repair Strategies: a Cellular View. **Curr. Opin. Neurol.** v. 21, 278–28, 2008.

HOEG, Morten. Pain Science in Practice (Part 6): How does descending modulation pain work?. **JOSPT**, v. 54, n 2, p 97 - 100, Washington, 2024.

JENSEN, S. K., and Yong, V. W. Activity-dependent and Experience-Driven Myelination Provide New Directions for the Management of Multiple Sclerosis. **Trends Neurosciences**, v. 39, p 356–365, 2016.

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, Tóquio, 2016.

KANDEL, E. R. et al. **Principles of Neural Science, Sixth Edition**. 6. ed. Nova York: McGraw Hill Professional, 2021. 1693p.

LEARMONTH, Y. C.; MOTL, R. W. Exercise Training for Multiple Sclerosis: A Narrative Review of History, Benefits, Safety, Guidelines, and Promotion. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 24, p. 13245, Basel, 2021.

LUBETZKI, C. et al. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 8, p. 678–688, 2020.

LYSANDROPOULOS, A. P. et al. Human Leukocyte Antigen Genotype as a Marker of Multiple Sclerosis Prognosis. **Canadian journal of neurological sciences**, v. 47, n. 2, p. 189–196, 2019.

MAMEDOV, A. et al. Protective Allele for Multiple Sclerosis HLA-DRB1*01:01 Provides Kinetic Discrimination of Myelin and Exogenous Antigenic Peptides. **Frontiers in Immunology**, v. 10, Lausanne, 2020.

MANGNUS, T. J. P.; MAAIKE DIRCKX; HUYGEN, F. Different Types of Pain in Complex Regional Pain Syndrome Require a Personalized Treatment Strategy. **Journal of Pain Research**, v. Volume 16, p. 4379–4391, 1 dez. 2023.

RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, 2020.

RAZI, O. et al. Multimodal Benefits of Exercise in Patients With Multiple Sclerosis and COVID-19. **Frontiers in Physiology**, v. 13, 2022.

RICE, D. et al. Exercise-Induced Hypoalgesia in Pain-Free and Chronic Pain Populations: State of the Art and Future Directions. **The Journal of Pain**, v. 20, n. 11, p. 1249–1266, 2019.

ROCHA. et al. Esclerose Múltipla: Diagnóstico por Imagem. **Projeto diretrizes - Associação Médica Brasileira**, v.1, p 22, São Paulo, 2012.

SARTORI, R., Romanello, V., & Sandri, M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: Implications in health and disease. **Nature Communications**, 12(1), 330, 2021.

SLUKA, K. A.; FREY-LAW, L.; HOEGER BEMENT, M. Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. **PAIN**, v. 159, n. 1, p. S91–S97, 2018.

SLUKA, K. A. et al. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. **Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 6, p. 725–733, 2013.

SKARABOT, J., Brownstein, C. G., Casolo, A., Del Vecchio, A., & Ansdell, P. The knowns and unknowns of neural adaptations to resistance training. **European Journal of Applied Physiology**, 121(3), 675– 685, 2021.

TOMLINSON, L., Leiton, C. V., and Colognato, H. Behavioral Experiences as Drivers of Oligodendrocyte Lineage Dynamics and Myelin Plasticity. **Neuropharmacology** 110, 548–562, 2016.

THOMPSON, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 2, p. 162–173, 2018.

WARD, M.; GOLDMAN, M. D. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 28, n. 4, p. 988–1005, 2022.

WU, B. et al. Effects of Exercise-induced Hypoalgesia and Its Neural Mechanisms. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. Publish Ahead of Print, 2021.

YAO, D. CHEN, Y. CHEN, G. The role of pain modulation pathway and related brain regions in pain. **Reviews in The Neurosciences**, v. 34, n. 8, p. 899–914, 8, 2023.

