



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Comunicação breve

Efeitos do exercício físico sobre os níveis séricos de serotonina e seu metabólito na fibromialgia: um estudo piloto randomizado

Valéria Valim^{a,*}, Jamil Natour^b, Yangming Xiao^c, Abraão Ferraz Alves Pereira^d,
Beatriz Baptista da Cunha Lopes^b, Daniel Feldman Pollak^b, Eliana Zandonade^e,
Irwin Jon Russell^c

^aDepartamento de Reumatologia, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

^bUniversidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^cUniversity of Texas Health Science Center at San Antonio, Texas, EUA

^dDepartamento de Dermatologia, UFES, Vitória, ES, Brasil

^eDepartamento de Estatística, UFES, Vitória, ES, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 12 de abril de 2012

Aceito em 19 de fevereiro de 2013

Palavras-chave:

Fibromialgia

Exercício

Serotonina

5HIAA

5HT

RESUMO

Avaliar os efeitos do treinamento aeróbico e do alongamento sobre os níveis séricos de serotonina (5-HT) e seu principal metabólito ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

Foram randomizadas 22 mulheres com fibromialgia (FM) em uma de duas modalidades de exercício (exercício aeróbico de caminhada ou exercício de alongamento) a serem realizadas três vezes por semana, por 20 semanas. Os níveis séricos de 5-HT e 5-HIAA foram avaliados antes e após o programa de exercícios por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção colorimétrica.

A análise de grupo (pré-pós) mostrou que os níveis séricos de 5-HT e 5-HIAA mudaram significativamente no grupo aeróbico durante o período de 20 semanas de terapia (5-HT: $p = 0,03$; 5-HIAA: $p = 0,003$). No grupo alongamento, contudo, não foi observada qualquer alteração estatisticamente significativa (5-HT: $p = 0,491$; 5-HIAA: $p = 0,549$). Comparações estatísticas das medidas de laboratório entre os grupos constataram que o treinamento aeróbico foi superior ao alongamento, aumentando significativamente os níveis de 5-HIAA (teste $F = 6,61$; $p = 0,01$); porém, a diferença média entre os grupos a respeito dos níveis de 5-HT não atendeu aos critérios de relevância (teste $F = 3,42$; $p = 0,08$).

O treinamento aeróbico aumenta os níveis de 5-HIAA e 5-HT e poderia explicar porque o exercício aeróbico pode melhorar os sintomas de pacientes com síndrome de fibromialgia mais que o exercício de alongamento.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: val.valim@gmail.com (V. Valim).

Effects of physical exercise on serum levels of serotonin and its metabolite in fibromyalgia: a randomized pilot study

ABSTRACT

Keywords:
Fibromyalgia
Exercise
Serotonin
5HIAA
5HT

To evaluate the effects of aerobic training and stretching on serum levels of serotonin (5HT) and its main metabolite 5-hydroxyindolacetic acid (5HIAA).

Twenty-two women with FM were randomized into one of two exercise modalities (aerobic walking exercise or stretching exercise) to be accomplished three times a week for 20 weeks. The serum levels of 5HT and 5HIAA were evaluated before and after the exercise program by high performance liquid chromatography (HPLC) with colorimetric detection. Within group analysis (pre-post) showed that serum levels of both 5HT and 5HIAA changed significantly in the aerobic group during the 20-week course of therapy (5HT: $P = 0,03$; 5HIAA: $P = 0,003$). In the stretching group, however, no statistically significant change was observed (5HT: $P=0,491$; 5HIAA: $P=0,549$). Between group statistical comparisons of laboratory measures disclosed that aerobic training was superior to stretching in that it significantly increased the levels of 5HIAA (F test = 6.61; $P = 0.01$), but the average difference between groups on the levels of 5HT did not meet significance criteria (F test = 3.42; $P = 0.08$). Aerobic training increases the 5HIAA and 5HT levels and it could explain why aerobic exercise can improve symptoms in fibromyalgia syndrome patient more than stretching exercise.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

O exercício físico é uma intervenção de baixo custo, segura e eficiente para o tratamento da síndrome de fibromialgia (FM). Há evidências de sua eficácia não apenas na redução da dor e no número de pontos dolorosos, mas também na melhora da qualidade de vida, humor e outros aspectos psicológicos.^{1,2}

Acredita-se que todos os tipos de exercícios físicos sejam benéficos, porém uma maior evidência sustenta os benefícios do treinamento aeróbico.^{2,3} Apesar de ter sido estabelecido, nas últimas duas décadas, que o exercício é fundamental para o tratamento da FM, os mecanismos envolvidos continuam desconhecidos.

Com base em estudos com animais, com humanos saudáveis e em uma variedade de doenças humanas, afigura-se que o exercício atua em várias áreas de modulação da dor e, portanto, pode influenciar vários mecanismos fisiopatológicos. Por exemplo, sabe-se que o exercício aeróbico aumenta os níveis periféricos de beta-endorfinas,^{4,5} influencia o sistema serotoninérgico,⁶ aumenta a atividade simpática,⁷ melhora o sono⁸ e promove um sentimento de bem-estar psicológico.^{9,10}

Ensaio clínico publicado demonstraram que o condicionamento aeróbico é superior ao alongamento como uma intervenção para melhorar a dor causada pela fibromialgia, a capacidade funcional e a qualidade de vida.¹⁻³ Também foi observado que o condicionamento aeróbico se mostrou eficiente na melhora de aspectos emocionais da doença, ao passo que o alongamento aparentemente não ofereceu benefício clínico.¹ Uma hipótese para explicar esses resultados postula que o exercício aeróbico pode aumentar a disponibilidade de aminas biogênicas, como serotonina e noradrenalina, para melhorar ansiedade/depressão por meio de seus efeitos sobre os mecanismos neuroendócrinos.^{1,11}

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do treinamento aeróbico e do alongamento sobre os níveis séricos de serotonina (5-HT) e seu principal metabólito ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

Foram selecionadas 22 mulheres sedentárias, sequencialmente, por ordem de chegada, encaminhadas pelo ambulatório de reumatologia da Universidade Federal de São Paulo. Elas tinham entre 18 e 60 anos de idade e atendiam aos critérios de classificação de 1990 do Colégio Americano de Reumatologia (ACR1990).

Todas foram randomizadas em uma de duas modalidades de exercício (exercício aeróbico de caminhada ou exercício de alongamento) a ser realizada três vezes por semana, por 20 semanas. A razão de randomização foi de dois pacientes para o grupo exercício aeróbico de cada pessoa para o grupo de controle (2:1). Foram excluídas as pacientes com doenças cardiopulmonares que limitavam sua atividade física, doenças neurológicas, índice de massa corporal > 35, hipotireoidismo ou qualquer doença reumática. Todas as pacientes foram recém-diagnosticadas e nunca foram submetidas a qualquer tratamento anterior de seus sintomas da FM. Apenas acetaminofeno foi permitido como medicamento de alívio durante o estudo. O projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade. Todas as possíveis participantes do estudo receberam informações por escrito sobre cada aspecto do estudo e nenhuma atividade do estudo foi praticada antes da obtenção do consentimento informado.

Os indivíduos do estudo foram avaliados por um investigador-cego no início e no término de 20 semanas (final do programa de exercícios). Os benefícios clínicos e a melhora de seu condicionamento com o grupo de intervenção ativa foram publicados anteriormente.¹ Amostras de sangue foram coletadas de uma veia do braço antes do exercício, no início e no final do estudo. Os soros foram armazenados a -70°C até serem analisados. Os tubos contendo as amostras de soro foram codificados por número para cegar o pessoal do laboratório com relação ao grupo de tratamento e à sequência da coleta de amostras. Foram feitas medições analíticas da 5-HT e 5-HIAA por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), com detecção colorimétrica.

O programa utilizado para análise foi o Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (*Statistical Package for Social Sciences – SPSS*), versão 12.0. Foram utilizados o teste *t* de Student e o teste *T* pareado para comparar as concentrações médias dos metabólitos (5-HT e 5-HIAA) de cada grupo (aeróbico e alongamento), antes e após a intervenção. Foi realizada a análise de variância de medidas repetidas (ANOVA) para comparar os níveis de metabólitos em ambos os grupos. As diferenças médias foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

A tabela 1 mostra que 14 das 22 mulheres participantes do estudo foram randomizadas para o grupo exercício aeróbico, e oito para o grupo alongamento. Não houve diferença significativa nos dados demográficos entre os grupos de estudo de base ao considerar idade, índice de massa corporal, escala visual analógica (EVA) de dor e qualidade de vida.

Todas as 22 mulheres participantes do estudo concluíram o programa de 20 semanas, porém duas pacientes do grupo alongamento foram excluídas pela coleta suficiente do soro para realizar as análises da CLAE.

Na linha de base, não houve diferença estatisticamente significativa nos valores entre os grupos para 5-HT ($p = 0,71$); porém, os valores iniciais do 5-HIAA foram significativamente maiores no grupo exercício de alongamento ($p = 0,009$, tabela 1).

A análise de grupo (pré-pós) mostrou que os níveis séricos de 5-HT e 5-HIAA mudaram significativamente no grupo aeróbico durante o período de 20 semanas de terapia (tabela 1). No grupo alongamento, contudo, não foi observada alteração estatisticamente significativa (tabela 1).

As comparações estatísticas das medidas de laboratório entre os grupos constataram que o treinamento aeróbico foi superior ao alongamento, aumentando significativamente os níveis de 5-HIAA (teste *F* – 6,61; $P = 0,01$); porém, a diferença média entre os grupos a respeito dos níveis de 5-HT não atendeu aos critérios de relevância (teste *F* = 3,42; $p = 0,08$). Apesar da diferença inicial nos valores de 5-HIAA, o teste ANOVA mostrou uma relevância ao considerar a alteração pré-pós entre os grupos.

Apesar de o exercício físico ser amplamente conhecido como indispensável para o tratamento de FM, há muito poucos estudos que exploram os mecanismos responsáveis pelos benefícios atingidos. Em indivíduos saudáveis, sabe-se que a atividade física aeróbica é capaz de aumentar os níveis periféricos de β -endorfina,⁴ promovendo uma redução

da atividade simpática,⁷ aumentando o sono⁷ e facilitando a estabilidade psicológica.^{8,9} Com relação ao sistema de monoamina-serotoninérgico, o exercício físico pode aumentar a sensibilidade de certos tipos de receptores de 5-HT,¹² e também consegue aumentar os níveis centrais^{6,13} e séricos de 5-HT. Acredita-se que o exercício de corrida pode elevar os níveis de 5-HT no sistema nervoso central por meio de lipólise e, posteriormente, liberar ácidos graxos livres, deslocando triptofano da albumina sérica, resultando em maior disponibilidade de triptofano livre para síntese de 5-HT.¹³ Além disso, o exercício físico aumenta o volume total de plaquetas e a concentração de 5-HT nas plaquetas, resultando no aumento dos níveis sanguíneos totais de 5-HT.

Sabe-se que os níveis séricos de 5-HT caem em decorrência da FM,¹⁴ e que baixos níveis de 5-HT resultam em vários aspectos de fisiopatologia da FM, incluindo desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise e disfunção autonômica, que levam à hiperatividade simpática e contribuem para distúrbios do sono, ansiedade, fenômeno de Raynaud e sintomas de secura.^{15,16} A eficácia de agentes farmacológicos disponíveis que aumentam os níveis de serotonina no FM sustenta o conceito de que esse neurotransmissor é importante para a patogênese da FM.¹⁷

Um dos mecanismos que contribuem para a alodínia crônica generalizada na FM é o aumento da pronocicepção e redução da inibição descendente ou antinocicepção.^{18,19} A serotonina é um dos neuroquímicos envolvidos na antinocicepção e, como é reduzido em pacientes com FM, contribui para a alodinia crônica.^{14,19}

Os efeitos do exercício físico sobre os níveis de 5-HT em pessoas com FM não foram estudados anteriormente. Contudo, em pacientes com dor lombar crônica, foi demonstrado que os exercícios de estabilização da coluna vertebral produzem um aumento nos níveis séricos de 5-HT, o que pode ajudar a explicar os resultados positivos desse tipo de exercício no tratamento da lombalgia crônica.²⁰

Esses resultados mostraram que alterações estatisticamente significativas nos níveis séricos de 5-HT e 5-HIAA, que ocorreram durante o estudo, podem ser atribuídas a exercício aeróbico, porém não a exercício de alongamento. O treinamento aeróbico foi superior ao alongamento em sua capacidade de aumentar os níveis de 5-HIAA. O condicionamento aeróbico, porém não o alongamento, também mostrou aumento nos aspectos emocionais e psicológicos da doença. Nos mesmos indivíduos do estudo, a dor resultante da fibromialgia foi mais responsiva à atividade aeróbica que ao alongamento.¹ Portanto, afigura-se que o sistema serotoninérgico pode ser um importante modulador dos mecanismos neuroendocrinológicos, por meio do qual o exercício aeróbico pode melhorar a dor, ansiedade e depressão na FM.

Deve-se enfatizar, contudo, que alongamento não pode ser considerado uma intervenção placebo, pois nossos resultados mostraram que o exercício de alongamento não teve qualquer impacto sobre a dor resultante da fibromialgia.¹ Existe a possibilidade de o exercício de alongamento ter benefícios mecânicos por meio de seus efeitos sobre comorbidades, como síndrome de dor miofascial, que pode coexistir com a fibromialgia em um número substancial de pacientes.²¹ Até mesmo um exercício de alongamento leve pode mobilizar o tecido fascial,^{22,23} que pode revelar-se mais importante que o

Tabela 1 – Medidas demográficas e clínicas de base dos participantes com síndrome de fibromialgia

Variável	Grupo exercício de alongamento	Grupo exercício aeróbico	Estatística entre os grupos
Idade média [anos]	47 ± 10	44 ± 11	$p = 0,335$
IMC [kg/m ²]	26 ± 3	28 ± 6	$p = 0,186$
EVA de dor [cm/10]	6,19 ± 1,64	6 ± 2,1	$p = 0,325$
QIF	5,30 ± 1,50	4,89 ± 1,65	$p = 0,303$

EVA, escala visual analógica; IMC, índice de massa corporal; QIF, Questionário sobre o Impacto da Fibromialgia.

percebido atualmente. Serão necessários estudos adicionais para testar essas hipóteses.

Quando o treinamento aeróbico foi contrastado estatisticamente com alongamento, o treinamento aeróbico foi superior no que diz respeito ao aumento nos níveis séricos de 5-HIAA, porém não atenderam aos critérios de diferença estatística para níveis séricos de 5-HT. Existe a possibilidade de que uma amostra maior mostrasse relevância. Os níveis séricos de aminas biogênicas podem variar com jejum, ingestão de alimentos, medicamentos, ingestão de álcool, uso de drogas ilegais, hormônios e várias condições de estresse.²⁴ Além disso, os níveis séricos de 5-HT são regulados fisiologicamente, de forma que um aumento na produção de 5-HT pode ser expresso como um aumento na concentração de seu metabólito estável.

Este é um estudo piloto, limitado principalmente pelo tamanho pequeno da amostra. Apesar da randomização dos pacientes incluídos nesta análise, o tamanho pequeno da amostra pode explicar a diferença significativa no 5-HIAA entre pacientes antes do treinamento físico. Além disso, o nível de atividade de lazer dos indivíduos do estudo não foi avaliado e pode ter influenciado os resultados. As análises séricas foram realizadas quatro anos após a coleta do sangue e, apesar do armazenamento frio/escuro, a estabilidade da amostra pode ser um viés. Sabe-se, contudo, que ambos 5-HT e 5-HIAA permanecem estáveis, caso sejam mantidos congelados e protegidos da luz.²⁵

São necessários outros estudos para entender completamente o impacto do exercício físico sobre os níveis centrais e séricos de outros mediadores químicos, a funcionalidade do sistema nervoso autônomo, a produção neuroendócrina do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal [HHA] e a massa cinzenta do cérebro.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 30:1060-9.
- Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3.
- Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:536-41.
- Dearman J, Francis KT. Plasma levels of catecholamines, cortisol and β -endorphins in male athletes after running 26.2, 6, and 2 miles. *J Sports Med* 1983; 23:30-8.
- Droste C, Greenlee M, Schreck M, Roskamm H. Experimental pain thresholds and plasma β -endorphin levels during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23:334-42.
- Soares J, Naffah-Mazzacoratti MG, Cavalheiro EA. Increased serotonin levels in physically trained men. *Brazilian J Med Biol Res* 1994; 27:1635-8.
- Thoren P, Floras J, Hoffman P, Seals D. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22:417-28.
- Torsvall L, Akerstedt T, Lindbeck G. Effects on sleep stages and EEG power density of different degrees of exercise in fit subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 57:347-53.
- Janal MN, Colt EWD, Clark WC, Glusman M. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: effects on naloxone. *Pain* 1984; 19:13-25.
- Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. *Outcomes and mechanisms. Sports Med* 1991; 11:143-82.
- Valim V. Benefits of exercise in the fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46:49-55.
- Dey S. Physical exercise as a novel antidepressant agent: possible role of serotonin receptor subtypes. *Physiol Behav* 1994; 55:323-9.
- Chaouloff F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29(1):58-62.
- Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma Tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992; 19:90-4.
- Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6. *Arthritis and Rheum* 2000; 43(4):872-80.
- Martinez-Lavin. Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28:379-87.
- Geel S, Robergs RA. The effect of graded resistance exercise on fibromyalgia symptoms and muscle bioenergetics: a pilot study. *Arthritis Care Res* 2002; 47:82-6.
- Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. In: Bonica JJ, Loeser JD, Chapman CR, et al, editors, *The management of pain*, vol. I. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990.
- Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35:421-35.
- Sokunbi O, Watt P, Moore A. Changes in plasma concentration of serotonin in response to spinal stabilization exercises in chronic low back pain patient. *Nig Q J Hosp Med* 2007; 17(3):108-11.
- Granges G, Littlejohn G. Prevalence of myofascial pain syndrome in fibromyalgia syndrome and regional pain syndrome: A comparative study. *J Musculoske Pain* 1993; 1(2):19-36.
- Schleip R, Naylor IL, Ursu D, Melzer W, Zorn A, Wilke HJ, et al. Passive muscle stiffness may be influenced by active contractility of intramuscular connective tissue. *Med Hypoth* 2006; 66:66-71.
- Schleip R, Klingler W, Lehmann-Horn F. Active fascial contractility: Fascia may be able to contract in a smooth muscle-like manner and thereby influence musculoskeletal dynamics. *Med Hypoth* 2005; 65:273-77.
- Badawy AB. Plasma free tryptophan revisited: what you need to know and do before measuring it. *J Psychopharmacol* 2010; 24(6):809-15.
- Russel IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20(11):1986-8.