

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA**

**ANDRÊS VALENTE CHIAPETA**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO PRÉVIO À INDUÇÃO DA DOR  
CRÔNICA EM BIOMARCADORES CENTRAIS E PERIFÉRICOS EM UM  
MODELO EXPERIMENTAL DE FIBROMIALGIA**

**VIÇOSA - MINAS GERAIS  
2024**

**ANDRÊS VALENTE CHIAPETA**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO PRÉVIO À INDUÇÃO DA DOR  
CRÔNICA EM BIOMARCADORES CENTRAIS E PERIFÉRICOS EM UM  
MODELO EXPERIMENTAL DE FIBROMIALGIA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, para a obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

Orientador: Miguel Araujo Carneiro Júnior

Coorientador: Antônio José Natali

**VIÇOSA – MINAS GERAIS  
2024**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

C532e  
2024

Chiapeta, Andrês Valente, 1979-

Efeitos do treinamento resistido prévio à indução da dor crônica em biomarcadores centrais e periféricos em um modelo experimental de fibromialgia / Andrês Valente Chiapeta. – Viçosa, MG, 2024.

1 tese eletrônica (89 f.): il.

Texto em português e inglês.

Inclui anexo.

Inclui apêndice.

Orientador: Miguel Araújo Carneiro Júnior.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Educação Física, 2024.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2024.465>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Exercícios físicos - Aspectos da saúde. 2. Dor crônica. 3. Fibromialgia. 4. Citocinas. 5. Serotonina. I. Carneiro Júnior, Miguel Araújo, 1983-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Educação Física. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. III. Título.

CDD 22. ed. 613.71

**ANDRÊS VALENTE CHIAPETA**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO PRÉVIO À INDUÇÃO DA DOR  
CRÔNICA EM BIOMARCADORES CENTRAIS E PERIFÉRICOS EM UM  
MODELO EXPERIMENTAL DE FIBROMIALGIA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, para a obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 28 de junho de 2024.

Assentimento:

---

Andrês Valente Chiapeta  
Autor

---

Miguel Araujo Carneiro Júnior  
Orientador

**Dedico esta tese à minha esposa, Nádia, e aos meus filhos Andressa e Victor. Muito obrigado por todo amor e compreensão durante toda essa caminhada.**

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero expressar minha eterna gratidão à Deus, fonte inesgotável de sabedoria e força, que me guiou e sustentou ao longo de todo esse percurso.

À minha esposa, Nádia, e aos meus filhos, Andressa e Victor, meu porto seguro e inspiração, agradeço pelo amor incondicional, apoio inabalável e pela paciência incansável, durante as longas horas dedicadas a este projeto. Vocês foram muito importantes neste processo e esta conquista é igualmente de vocês.

Aos meus pais, Silvia e Bento, e ao meu irmão André, cujo amor, encorajamento e sacrifícios moldaram quem sou hoje, meu profundo agradecimento. Mãe, muito obrigado pelas orações e por me apoiar sempre neste projeto. Amo vocês!

À minha estimada família que sempre me concedeu apoio emocional e encorajamento.

Agradeço ao meu orientador Miguel, cuja orientação, sabedoria e comprometimento foram fundamentais para o sucesso desta pesquisa. Suas contribuições valiosas e conselhos sábios foram verdadeiramente inspiradores.

Ao meu coorientador Natali, pelo suporte técnico e científico, agradeço pela parceria e pelo incentivo constante. Sua expertise e orientação foram cruciais para o desenvolvimento desta tese.

Lucas Drummond, Rafael Rezende e Leôncio Soares, meu muito obrigado pela colaboração e por aceitarem fazer parte da minha banca.

Gostaria de agradecer à Professora Emily Correna Carlo Reis e à sua equipe. A coleta de material dos animais, essencial para o desenvolvimento deste trabalho, só foi possível graças ao empenho, à competência e ao comprometimento de todos os envolvidos.

Ao Professor Leandro Licursi, por disponibilizar o Laboratório de Imunoquímica e Glicobiologia (Biologia Geral da Universidade Federal de Viçosa) para as análises da pesquisa, expresse meu profundo agradecimento.

Aos amigos do Bioex (Luciano, Sebastião, Bruna, Alexa, Leôncio, Anselmo, Alexandre, Meilene) e ao Luiz Otávio (Biologia) por toda ajuda e paciência em todos os momentos da pesquisa, meu muito obrigado.

Professora Eveline, pelo carinho, apoio e orientação, muito obrigado! Sem você nada disso seria possível.

Aos amigos da Univiçosa, cuja amizade e apoio foram uma força motriz durante esses anos, agradeço por compartilharem risos, desafios e vitórias. A presença de vocês tornou esta jornada ainda mais especial.

A todos os amigos, colegas e professores que, de alguma forma, contribuíram para esta jornada, meu sincero obrigado. Cada interação e ensinamento moldaram minha trajetória e enriqueceram esta experiência.

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

## RESUMO

CHIAPETA, Andrês Valente, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, Junho de 2024. **Efeitos do treinamento resistido prévio à indução da dor crônica em biomarcadores centrais e periféricos em um modelo experimental de fibromialgia.** Orientador: Miguel Araújo Carneiro Júnior. Coorientador: Antônio José Natali.

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do treinamento resistido (TR) prévio à indução da dor crônica por meio de biomarcadores centrais e periféricos em um modelo experimental de fibromialgia. Para tal, foram utilizadas ratas Wistar com 12 meses de idade, alocadas em 4 grupos diferentes, com 8 animais em cada. Os grupos foram divididos em Não Treinado Salina Neutra (NTN), Não Treinado Salina Ácida (NTA), Treinamento Resistido Salina Neutra (TRN) e Treinamento Resistido Salina Ácida (TRA). Os animais TRN e TRA foram submetidos a um protocolo de TR com escaladas em escada vertical, 3 vezes por semana, durante 14 semanas, com carga de 75% da Carga Máxima Suportada (CMS). Para avaliar o desempenho físico dos animais, foram realizados 2 testes de CMS, o primeiro antes do início do protocolo de TR, e o outro antes da indução da hiperalgesia. Para o desenvolvimento da dor crônica semelhante à da fibromialgia, foram aplicados, após 10 semanas de TR, 100µl de salina ácida estéril (pH 4,0) no músculo gastrocnêmio esquerdo dos animais dos grupos NTA e TRA; nos grupos NTN e TRN foi realizado o mesmo procedimento, porém com solução salina neutra, pH de 7,4. A hiperalgesia mecânica foi avaliada utilizando-se o estesiômetro eletrônico (Von Frey digital) em 5 momentos: linha de base, pré injeção salina, 2, 10 e 18 dias pós injeção salina. A Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 10 (IL-10) e Substância P (SP) no plasma foram analisadas em 2 momentos, o primeiro após 10 semanas do protocolo de TR e o segundo no momento da eutanásia dos animais. Foram analisadas, também, a IL-6 e a IL-10 no tecido muscular (gastrocnêmio) e a serotonina no tálamo dos animais. Todas as análises foram realizadas por ensaio imunoenzimático (ELISA). Os dados foram estudados por meio da análise de variância ANOVA Two-way, seguida pelo teste de post-hoc de Tukey. O tamanho do efeito (effect size – ES) foi calculado utilizando-se o índice d de Cohen (1988). Para verificar a correlação dos resultados, foi aplicado o Teste de Correlação de Pearson. Os dados foram apresentados como média ± DP e o valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Os resultados mostraram que os animais que realizaram o TR apresentaram melhor desempenho no teste físico de CMS ( $p < 0,05$ ) em comparação aos animais que não treinaram. Nos 2 momentos em que a hiperalgesia mecânica foi avaliada antes da aplicação da salina ácida, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ( $p > 0,05$ ). Após a indução da hiperalgesia

observou-se que os animais que realizaram o TR prévio apresentaram menor hiperalgesia mecânica que o grupo NTA ( $p < 0,05$ ). Nas análises sanguíneas de IL-6, IL-10 e SP, não houve diferenças significativas entre os grupos experimentais ( $p > 0,05$ ). Nas análises musculares, observou-se um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) na concentração de IL-6 no grupo NTA em relação ao NTN e TRA. O resultado foi semelhante para IL-10, em que o grupo NTA apresentou maior concentração deste marcador em relação aos grupos NTN e TRA ( $p < 0,05$ ). A concentração de serotonina no tálamo dos animais foi estatisticamente maior ( $p < 0,05$ ) nos grupos que realizaram o TR prévio em comparação aos grupos não treinados. Concluiu-se que o TR prévio utilizando a escada vertical foi capaz de minimizar a hiperalgesia mecânica experimentada pelas ratas após a aplicação de salina ácida, por meio da modulação de biomarcadores centrais (via serotoninérgica) e periféricos (liberação de IL-6 e IL-10 no músculo esquelético).

Palavras-Chave: Exercício físico. Dor crônica. Fibromialgia. Citocinas. Serotonina.

## ABSTRACT

CHIAPETA, Andrês Valente, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, June 2024. **Effects of the previous resisted training to chronic pain induction in central and peripheral signaling pathways in an experimental model of fibromyalgia.** Advisor: Miguel Araújo Carneiro Júnior. Coadvisor: Antônio José Natali.

The aim of this study was to investigate the effects of resistance training (RT) prior to chronic pain induction through central and peripheral biomarkers in an experimental model of fibromyalgia. For such, was used Wistar mice with 12 months old, allocated in 4 different groups with 8 animals each. The groups were divided in Untrained Neutral Saline (UNS), Untrained Acid Saline (UAS), Resisted Training Neutral Saline (RTN) and Resisted Training Acid Saline (RTA). The animals RTN and RTA were submitted to a RT protocol with climbing in vertical ladders, 3 times a week, during 14 weeks, with a load of 75% of maximum load tests supported (MLS). To evaluate the physical performance of the animals, it was made 2 MLS tests, being the first before the beginning of the RT protocol, and the other before the hyperalgesia induction. For the development of chronic pain similar to fibromyalgia, after 10 weeks of RT, 100µl of sterile acid saline (pH 4.0) were applied to the left gastrocnemius muscle of the animals from the groups UAS and RTA; In the groups UNS and RTN was realized the same procedure, but with neutral saline solution, pH 7.4. The mechanical hyperalgesia was evaluated using the electronic esthesiometer (Von Frey digital) at 5 moments: baseline, pre saline injection, 2, 10 and 18 days post saline injection. The Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 10 (IL-10) and P Substance (PS) in plasma were analyzed in 2 moments, the first after 10 weeks of RT protocol and the second in euthanasia of the animals. It was analyzed also, the IL-6 and IL-10 in muscle tissue (gastrocnemius) and the serotonin in animals 'thalamus. All of the analysis was made through enzyme immunoassay (ELISA). The data were studied through variance analysis ANOVA Two-way, followed by the post-hoc test of Tukey. The size of effect (effect size-ES) was calculated suing the Cohen's index (1988). To check the correlation of the results, it was applied the Correlation Test of Pearson. The data was presented as average  $\pm$  DP and the value of  $p < 0,05$  was considered statistically significant. The results showed that the animals that made the RT, presented a better performance in MLS physical test ( $p < 0,05$ ) compared to the animals that did not trained. In the 2 moments that the hyperalgesia was evaluated before the application of acid saline, it was not noticed significative differences between the groups ( $P > 0,05$ ). After the inductions of hyperalgesia, it was observed that the animals that made de previous RT showed less mechanical hyperalgesia than the UAS group

( $p < 0,05$ ). In the blood analysis of IL-6, IL-10 and PS, there were no significant differences between the experimental groups ( $p > 0,05$ ). In the muscle analysis, it was observed a significant increase ( $p < 0,05$ ) in concentration of IL-6 on UAS group in relation to UNS and RTA. The result was similar for IL-10, in which the UAS group presented a higher concentration of this marker in relation to UNS and RTA groups ( $p < 0,05$ ). The concentration of serotonin on animals 'thalamus was statistically higher ( $p < 0,05$ ) in the groups that made the previous RT compared to the untrained groups. We conclude that the previous RT using the vertical climbing was able to minimize the mechanical hyperalgesia experienced by the rats after the application of acid saline, through the modulation of central (serotonergic pathway) and peripheral (release of IL-6 and IL-10 in skeletal muscle) biomarkers.

Keywords: Physical Exercise. Chronic Pain. Fibromyalgia. Cytokines. Serotonin.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tipos de dor .....	14
Figura 2 - Fases da nocicepção.....	16
Figura 3 - Tipos de dor: Fibra A $\delta$ – dor aguda; Fibra C – dor crônica.....	17
Figura 4 - Influências neurais na dor e no processamento sensorial .....	20
Figura 5 - Percurso do estímulo nociceptivo à dor. A: Transdução de estímulos dolorosos. B: Condução das vias de dor. ....	22
Figura 6 - Fluxograma dos experimentos do estudo. CMS: Carga máxima suportada. TR: Treinamento resistido. ....	31
Figura 7 - Escada vertical para realização do treinamento resistido. ....	34
Figura 8 - Estesiômetro de Von Frey para avaliação da hiperalgesia mecânica. A: Caixa para alocação dos animais. B: Agulha para mensurar limiar de retirada da pata.....	35
Figura 9 - Equipamento utilizado na sedação dos animais.....	36
Figura 10 - Região talâmica no cérebro dos animais. A: Imagem do atlas de anatomia. B: Corte cerebral no criostato. * região do tálamo.....	38
Figura 11 - Massa corporal. NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA: grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida. ....	40
Figura 12 - Carga Máxima Suportada. NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA: grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida. *p < 0,05 vs TRA, # p < 0,05 vs TRN. ....	41
Figura 13 - Hiperalgesia Mecânica Bilateral. NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA: grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida. Dia 73 *p < 0,05 vs NTA e #p < 0,05 vs TRA. Dia 81 *p < 0,05 vs NTA. Dia 89 * p < 0,05 vs NTA.....	41
Figura 14 - A: concentração de substância P; B: concentração de IL-10; C: concentração de IL-6. Valores expressos em picograma/miligramma. NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA: grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida. Eutanásia SP *p < 0,05 vs TRN.....	43
Figura 15 - A: concentração de IL-6 muscular. B: concentração de IL-10 muscular. Valores expressos em nanograma/miligramma. NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA: grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida. *p < 0,05 vs NTN e # p < 0,05 vs NTA. ....	45

Figura 16 - Concentração de Serotonina no tálamo. Valores expressos em nanograma/tálamo.  
NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA: grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo  
treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida. \*p < 0,05 vs  
TRA. .... 48

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IASP – International Association for the Study of Pain  
FM – Fibromialgia  
ACR – American College of Rheumatology  
IDG – Índice de dor generalizada  
ESS – Escala de severidade dos sintomas  
HPA – Eixo hipotálamo pituitária adrenal  
CRH – Hormônio liberador de corticotrofina  
ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico  
SP – Substância P  
5-HT – Serotonina  
IL 6 – Interleucina 6  
TNF – Fator de necrose tumoral  
IL 1 – Interleucina 1  
IL 4 – Interleucina 4  
IL 10 – Interleucina 10  
FDA – Food and drug administration  
CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal  
CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais  
UFV – Universidade Federal de Viçosa  
BIOEX – Laboratório de Biologia do Exercício  
DES – Departamento de Educação Física  
NTN – Não treinado salina neutra  
NTA – Não treinado salina ácida  
TRN – Treinamento resistido salina neutra  
TRA – Treinamento resistido salina ácida  
TR – Treinamento resistido  
RM – Repetição máxima  
CMS – Carga máxima suportada  
SNC – Sistema nervoso central  
ADM – Amplitude de movimento

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Dor .....	14
1.2 Neurofisiologia da dor .....	15
1.3 Fibromialgia.....	18
1.4 Fisiopatologia da FM.....	20
1.5 Tratamento farmacológico da FM .....	24
1.6 Tratamento não farmacológico da FM.....	25
2 OBJETIVOS .....	30
2.1 Geral.....	30
2.2 Específicos .....	30
3 METODOLOGIA.....	31
3.1 Aspectos Éticos.....	31
3.2 Animais de Experimentação .....	31
3.3 Cálculo Amostral .....	31
3.4 Desenho Experimental .....	32
3.5 Protocolo de Treinamento Físico Resistido .....	32
3.6 Indução à Dor Crônica da Fibromialgia.....	34
3.7 Mensuração da hiperalgesia Mecânica .....	35
3.8 Indução da dor, coleta de sangue e eutanásia .....	36
3.9 Mensuração das citocinas inflamatórias, anti-inflamatórias e substância P .....	37
3.10 Serotonina .....	38
3.11 Análise Estatística.....	39
4 RESULTADOS .....	40
4.1 Massa Corporal .....	40
4.2 Desempenho Físico.....	40
4.3 Hiperalgesia Mecânica.....	41
4.4 Citocinas (IL-6 e IL-10) e Substância P no Sangue.....	43
4.5 IL-6 e IL-10 no Músculo Gastrocnêmio .....	45
4.6 Serotonina no Tálamo .....	47
5 DISCUSSÃO .....	50
6 CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS .....	63
Nota à Comunidade .....	80
APÊNDICE A – Artigo de Revisão Sistemática.....	81
ANEXO A- Atestado de aprovação na Comissão de Ética no Uso de Animais-CEUA/UFV ..	89

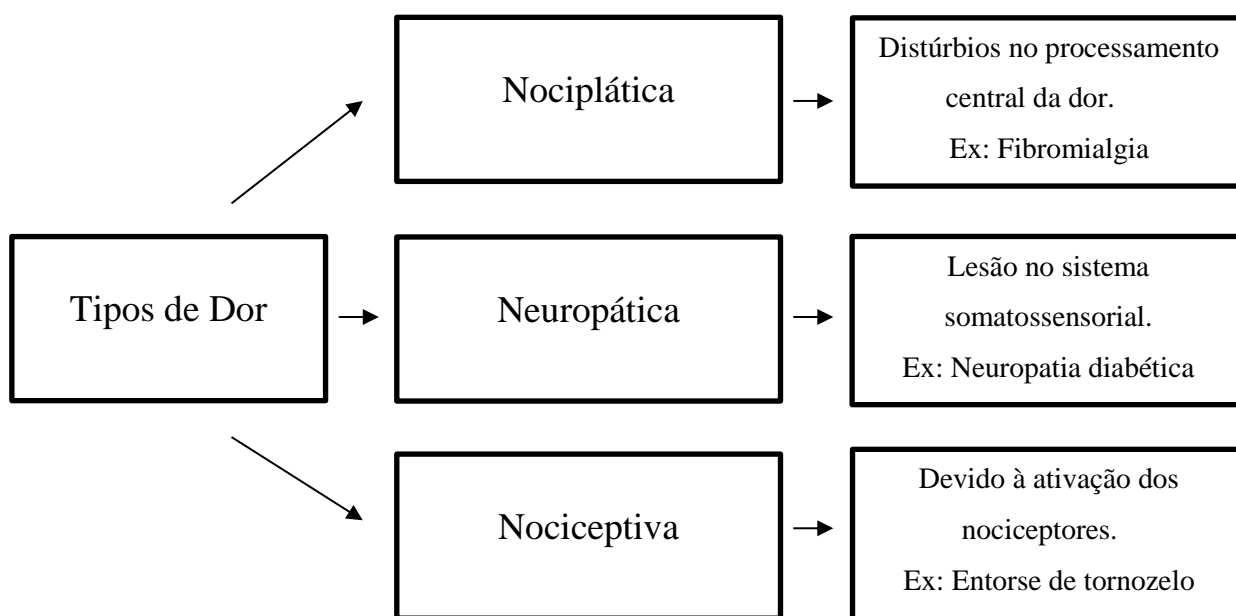
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Dor

A International Association for the Study of Pain (IASP) descreve, atualmente, a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada a dano real ou potencial ao tecido” (Raja *et al.*, 2020).

Para Cohen, Vase e Hooten (2021), a dor é estratificada em três principais tipos: dor nociceptiva, que é a mais comum e está relacionada a um dano de um tecido não nervoso; dor neuropática, que está associada a lesões do tecido nervoso, e gera impulso doloroso proveniente das estruturas neuronais; e dor nociplástica, que consiste em um processo diferenciado da dor, em que não se observa comprometimentos teciduais, nem neuronais. Na dor nociplástica, ocorre uma alteração no processamento nociceptivo sem haver uma evidência real de dano tecidual, o que desencadeia ativação de nociceptores periféricos e ocasiona hipersensibilidade e aumento da percepção da dor; em diversas condições clínicas, como na fibromialgia (FM), esse fenômeno é referido como sensibilização central (Chimenti; Frey-Law; Sluka, 2018).

Figura 1 - Tipos de dor



Fonte: Adaptado de Kosek *et al.*, 2016.

A dor pode, também, ser dividida, de acordo com a duração, em aguda (menos de 3 meses de existência) ou crônica (mais de 3 meses de existência). Na dor aguda, ocorre uma

reação instantânea do organismo a um agente nocivo (lesão tecidual por exemplo); já na dor crônica, isso não acontece, mesmo após o agente nocivo ser retirado, a dor permanece, e pode manifestar-se com hiperalgesia (sensação álgica exacerbada a estímulos dolorosos) e alodinia (sensação dolorosa pós-estímulos que não deveriam gerar dor, como o toque) (López-Ruiz *et al.*, 2019; Wilgen; Keizer, 2012).

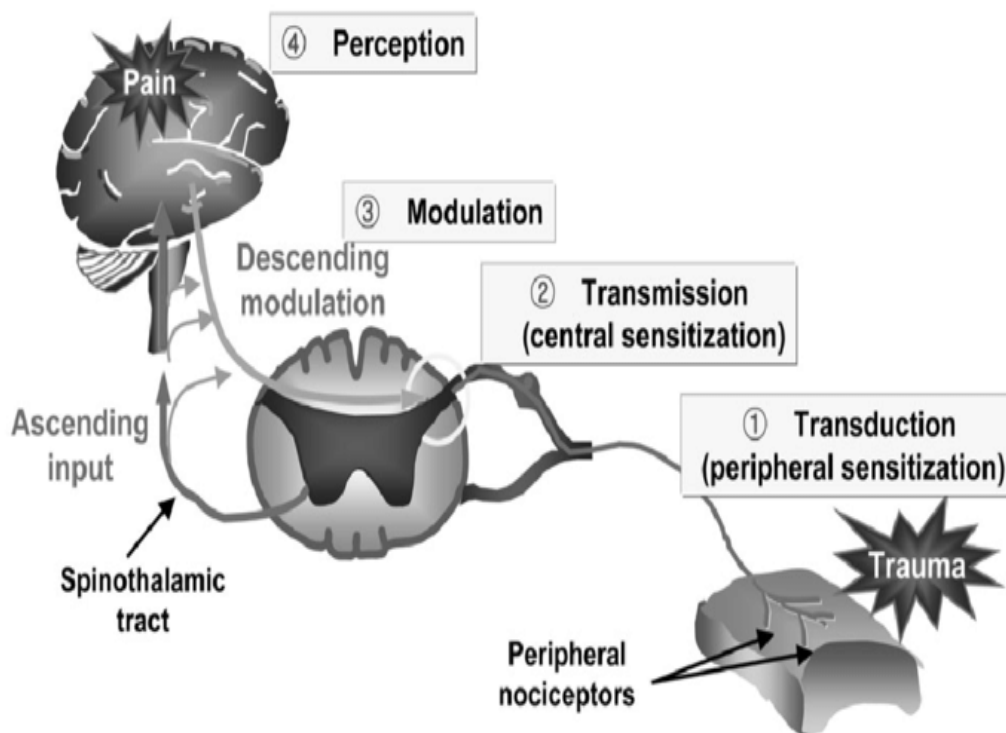
É importante salientar que, na fase aguda, o tratamento inadequado da dor nociceptiva e neuropática pode ocasionar complicações futuras, e possivelmente a evolução para uma dor crônica, visto que o aumento do estímulo nocivo, por um período prolongado de tempo, favorece a sensibilização central e periférica e pode desencadear dor persistente e crônica (Barakat; Hamdy; Elbadr, 2018).

A dor crônica é um fenômeno complexo, e um sério problema de saúde, visto que seus portadores apresentam incapacidade associada e dificuldade no tratamento (Montoya, 2018; White; Robinson, 2015). Importante salientar que neste tipo de dor não somente fatores físicos afetam os indivíduos, mas também os de natureza cognitiva, emocional e social vão exercer influência significativa na percepção da dor (Lee; Neumeister, 2020). Ela se manifesta em várias patologias, com destaque nos últimos anos para síndrome da FM (Araya-Quintanilla *et al.*, 2020; Zamunér *et al.*, 2019).

## **1.2 Neurofisiologia da dor**

Para que o estímulo nociceptivo seja convertido em dor, ele precisa percorrer um caminho desde a periferia até o córtex. Este estímulo nociceptivo percorre 4 etapas: transdução, transmissão, modulação e percepção (Figura 2). A transdução é o estímulo nocivo convertido em estímulo elétrico pelos nociceptores. A transmissão é o impulso elétrico conduzido até o corno posterior da medula. A modulação acontece quando estes impulsos liberam neurotransmissores do corno posterior da medula (como a Substância P) até o tálamo. Por último a percepção, em que o estímulo é convertido em dor (Meyr; Steinberg, 2008).

Figura 2 - Fases da nociceção



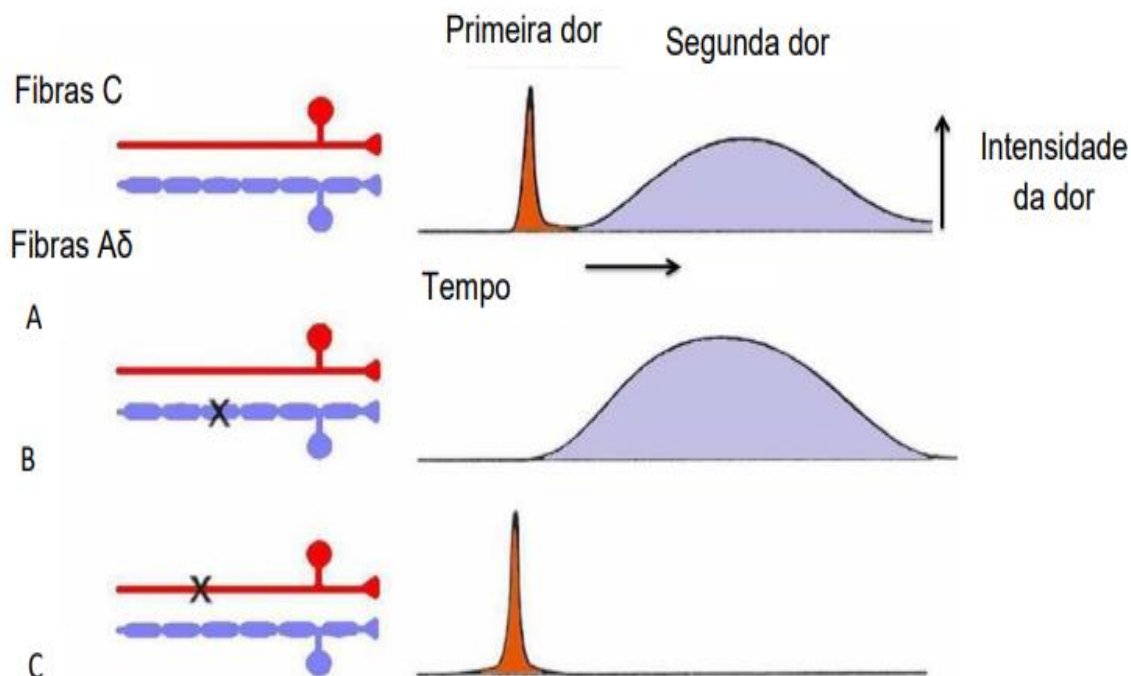
Fonte: Minn e Kim (2008), adaptado de Gottschalk e Smith (2001).

Para que a informação da dor chegue ao córtex, ela precisa ser transmitida pelos neurônios aferentes. Dois tipos principais de fibras nociceptivas atuam de maneira ativa neste processo, as fibras C, de pequeno calibre, amielinizadas e com baixa velocidade de condução e as fibras A $\delta$ , mielinizadas e com maior velocidade de condução (Figura 3). O primeiro tipo de fibra está relacionado à dor mal localizada e contínua, enquanto o segundo está relacionado à dor aguda e bem localizada (Dubin; Patapoutian, 2010).

De forma a bloquear este estímulo nociceptivo, Melzack e Wall (1965) desenvolveram a teoria do portão da dor. De acordo com os autores supracitados, existe um local no corno posterior da medula que funciona como uma “porta” para o controle da dor. Nessa região, existe conexão entre as fibras nervosas A $\delta$  (dor aguda), as fibras C (dor crônica) e as fibras nervosas do tipo A $\beta$  que transportam informações mecânicas. No local que ocorre a conexão destas fibras, existe uma comunicação entre elas e interneurônios (transmitem sinal do neurônio para medula), neurônios capazes de liberar opióides endógenos. Assim, quando a fibra A $\beta$  (mais veloz) é estimulada, o interneurônio também é estimulado e libera opioides, cessando ou diminuindo a transmissão do estímulo doloroso ao córtex cerebral. Em contrapartida, se a fibra A $\beta$  não for estimulada, as fibras nociceptivas A $\delta$  e C, inibem o interneurônio e a informação

dolorosa chega com facilidade ao córtex.

Figura 3 - Tipos de dor: Fibra A $\delta$  – dor aguda; Fibra C – dor crônica



Fonte: Silva (2018), adaptado de Lamont *et al.* (2000).

Os caminhos percorridos, da periferia ao córtex e a volta, são denominados vias ascendentes e descendentes. A via ascendente é responsável pela transmissão dos estímulos nociceptivos dos receptores periféricos até o cérebro, onde a informação é processada e integrada. Essa via envolve diferentes neurônios, desde os receptores periféricos até o tálamo e o córtex somatossensorial. As principais vias neurais que levam este estímulo são os tratos espinotalâmico lateral e o trato espinotalâmico ventral. Já a via descendente, responsável pela modulação da dor, pode atuar tanto na periferia quanto no sistema nervoso central e envolve diferentes neurotransmissores e sistemas, como as endorfinas e os opioides endógenos, que são capazes de inibir a transmissão da dor e reduzir a percepção do estímulo nociceptivo. Os tratos descendentes inibitórios e excitatórios são os principais responsáveis por essa informação (Yam *et al.*, 2018).

O sistema nervoso inibitório descendente controla a transmissão da sinalização nociva utilizando os neurotransmissores serotonina e noradrenalina. O sistema límbico se projeta para a substância cinzenta pariaquedutal (principal núcleo de controle da via descendente) antes de fazer sinapse no corno posterior da medula espinhal. A serotonina sintetizada pelo núcleo

magno da rafe e liberada pelos neurônios serotoninérgicos ameniza o sinal da dor de 3 formas: diretamente nas células do corno posterior da medula que transmitem a dor; por meio da inibição dos neurônios excitatórios que atuam na exacerbação da transmissão da dor, no corno posterior da medula; ou por meio da excitação dos neurônios inibitórios da dor, no corno posterior da medula. Estes efeitos diminuem a sensibilidade dos neurônios sensoriais à estimulação dolorosa e produzem efeito analgésico (Lee; Neumeister, 2020).

Neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina têm funções complexas na sinalização da dor e possuem papel importante na inibição endógena da dor. Quando ocorre uma desregulação dos sistemas de serotonina e noradrenalina, como na dor crônica, as vias inibitórias descendentes da dor ficam prejudicadas (Coppieters *et al.*, 2023). A serotonina é um dos principais neurotransmissores do corpo; desempenha importante função na melhora do sono, nos limiares dolorosos, na constrição e dilatação vascular e na dinâmica de fome/saciedade e libido. Possui, também, papel importante na depressão, ansiedade e possivelmente transtornos obsessivo-compulsivos (Juhl *et al.*, 1998). Além disso, a ativação orquestrada pelo cérebro dos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico realiza papel fundamental na hipoalgesia eficaz induzida pelo exercício (Santos; Galdino, 2018).

### **1.3 Fibromialgia**

A fibromialgia (FM) é uma doença reumática crônica idiopática, caracterizada por dor muscular generalizada difusa, fadiga e sono não reparador, com prejuízo físico, cognitivo e psicológico, sem tratamento curativo até o momento (Brites, 2018; Cabo-Meseguer; Cerdá-Olmedo; Mata, 2017; Chinn; Caldwell; Gritsenko, 2016; Favero *et al.*, 2019).

Estima-se que a FM acometa em torno de 0,2% a 6,6% da população mundial, sendo as mulheres, na faixa etária de 35 a 44 anos, mais comumente afetadas que os homens (Heymann *et al.*, 2017; Marques *et al.*, 2017). Heidari, Afshari e Moosazadeh (2017) relataram que 3,98% das mulheres apresentaram a FM, enquanto o percentual de acometimento masculino é de 0,01%. No Brasil a prevalência da FM varia entre 2,0 e 4,7% da população (Alves *et al.*, 2022; Souza; Perissinotti, 2018). Essas variações de valores podem estar relacionadas aos critérios diagnósticos utilizados pelos profissionais de saúde (Marques *et al.*, 2017).

Como critério diagnóstico para FM, o *American College of Rheumatology* (ACR), em 1990, publicou uma diretriz que levava em consideração a dor generalizada por mais de 3 meses e a presença de 11 pontos dolorosos ou mais, em um total de 18 pontos de avaliação (*tender points*). Após sofrerem críticas quanto ao método, o próprio ACR modificou o critério diagnóstico em 2010, em que os pontos dolorosos perderam importância enquanto a severidade

dos sintomas ganhou destaque (Heymann *et al.*, 2017). Em 2016, novamente o ACR redefiniu critérios (Quadro 1), estratificou a dor generalizada (dor em pelo menos 4 das 5 regiões definidas do corpo), manteve o índice de dor generalizada e a escala de severidade. Outra diferença importante na revisão de 2016 é que o diagnóstico da FM pode ser feito independente de outros diagnósticos, ele não exclui a presença de outras doenças (Wolfe *et al.*, 2016). Em 2019, surgiram os indicadores ABC (A: algesia ou hiperalgesia; B: padrão de distribuição da dor; C: sofrimento crônico), levando em consideração a fisiopatologia da doença, a percepção neuronal alterada, as neuroinflamações e não somente as 2 escalas autoaplicáveis propostas anteriormente (Stewart *et al.*, 2019).

Quadro 1 – Critério diagnóstico Fibromialgia

<b>Critério diagnóstico Fibromialgia – American College of Rheumatology (ACR).</b>				
<ol style="list-style-type: none"> <li>Índice de dor generalizada (IDG) <math>\geq 7</math> e escore na escala de severidade dos sintomas (ESS) <math>\geq 5</math> ou Índice de dor generalizada 4 – 6 e escala de severidade dos sintomas <math>\geq 9</math>.</li> <li>Dor generalizada é definida como dor presente em 4 das 5 áreas. Dor na mandíbula, no peito e no abdômen não estão incluídos nesta definição.</li> <li>Os sintomas devem estar presentes há pelo menos 3 meses.</li> <li>O diagnóstico de fibromialgia é válido independente de outros diagnósticos. Um diagnóstico de fibromialgia não exclui outras enfermidades.</li> </ol>				
IDG: somar o número de regiões que apresentam dor ao longo da última semana. Valor máximo = 19				
<u>Região 1 (E)</u> Mandíbula Cintura escapular Braço Antebraço	<u>Região 2 (D)</u> Mandíbula Cintura escapular Braço Antebraço	<u>Região 3 (E)</u> Quadril Coxa Perna	<u>Região 4 (D)</u> Quadril Coxa Perna	<u>Região 5 (Axial)</u> Pescoço Torácica Lombar Peito Abdômen
ESS: somar a gravidade dos 3 sintomas principais, mais a gravidade dos sintomas somáticos gerais. Valor máximo = 12 (relacionar aos últimos 7 dias)				
Nenhum sintoma – 0 Poucos sintomas – 1 Um número “moderado” de sintomas – 2 Uma “grande carga” de sintomas – 3				
Fadiga (cansaço nas atividades)	0	1	2	3
Sono não reparador (acordar cansado)	0	1	2	3
Sintomas cognitivos (memória, concentração)	0	1	2	3
Sintomas somáticos (dor muscular, cabeça, cólon irritado, entre outros)	0	1	2	3

Fonte: Wolfe *et al.* (2016).

#### 1.4 Fisiopatologia da FM

O mecanismo fisiopatológico da FM ainda é inconclusivo, mas sabe-se que fatores como predisposição genética, experiências pessoais, aspectos cognitivos-emocionais, capacidade de enfrentamento do estresse, alterações no eixo hipotalâmico, aumento do cortisol e estresse oxidativo, podem estar envolvidos nesse processo (Erdrich *et al.*, 2020; Sarzi-Puttini *et al.*, 2020).

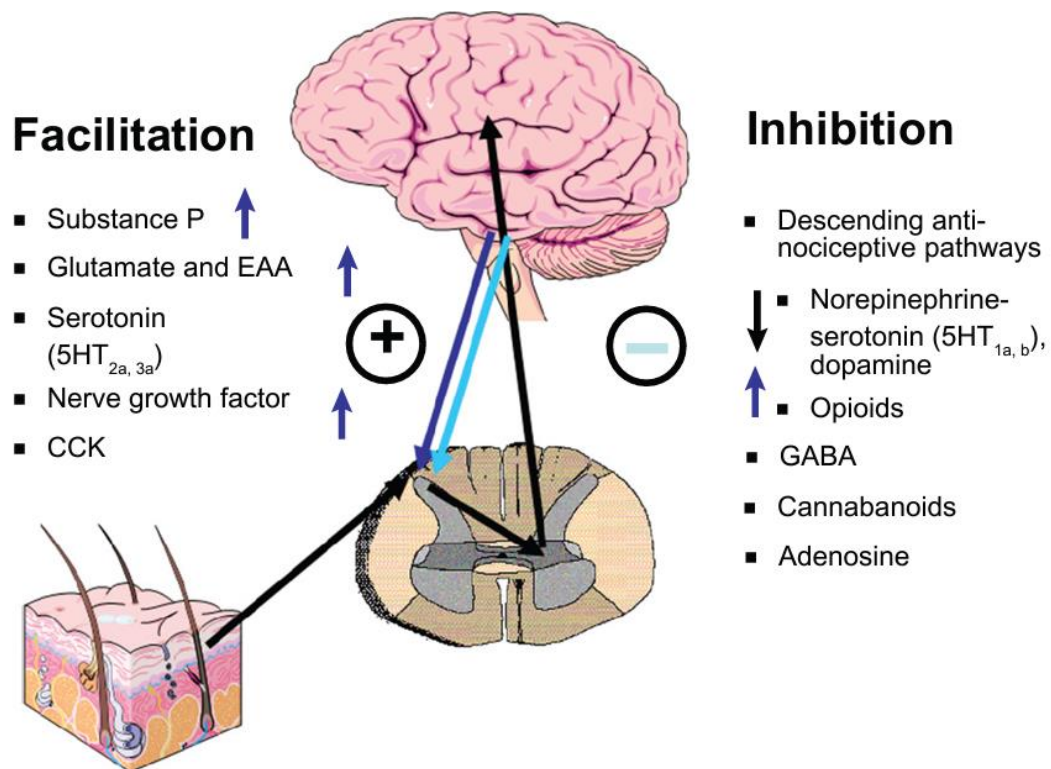
O eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) é composto por um circuito regulador entre o hipotálamo, a hipófise e o córtex adrenal e desempenha um papel importante na resposta reguladora do corpo humano ao estresse (Lee; Kim; Choi, 2015). O estresse faz com que o hipotálamo produza o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que estimula a adenohipófise a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez estimula o córtex adrenal a produzir cortisol, hormônio com função de controlar o estresse e que está ligado às disfunções metabólicas, imunológicas e inflamatórias (Pape *et al.*, 2018).

Considera-se que o eixo HPA desempenha um papel importante no estabelecimento da sensibilização central em indivíduos com FM. No controle do estresse, esse eixo promove a secreção de CRH, que modula a resposta imune por meio dos glicocorticoides. Pacientes com síndromes dolorosas centrais podem apresentar hiper ou hipocortisolismo e aumento de mastócitos, que podem levar a sensibilização de nociceptores periféricos e centrais e aumento de citocinas pró-inflamatórias (Totsch; Sorge, 2017).

Apesar de ter sua origem desconhecida, existem evidências que classificam a FM como uma síndrome de sensibilização central. Nesse fenômeno ocorre uma amplificação central da nocicepção e uma disfunção na modulação da dor. Entre as características fisiopatológicas mais proeminentes está a amplificação excitatória das vias e áreas relacionadas ao processamento da dor e alterações neuroplásticas (López-Ruiz *et al.*, 2019).

Essa amplificação da nocicepção pode estar relacionada às disfunções na neurotransmissão monoaminérgica, que aumentam os neurotransmissores excitatórios da dor (glutamato e substância P) e reduzem a serotonina e dopamina no nível das vias descendentes (Figura 4). Verifica-se, também, alterações na dopamina e nos opióides cerebrais endógenos, como as endorfinas e as encefalinas (Siracusa *et al.*, 2021).

Figura 4 - Influências neurais na dor e no processamento sensorial



Fonte: Smith; Bracken; Smith (2010).

No tocante aos neurotransmissores que modulam a inibição da dor, destaca-se a serotonina (5-HT) que influencia o cérebro em questões como controle comportamental, desempenho cognitivo e alterações do humor. Nesse sentido, quando ocorre uma diminuição nos níveis de serotonina, o organismo fica mais suscetível a alguns distúrbios, tais como depressão, transtorno bipolar e FM (Amin *et al.*, 2019).

Snow *et al.* (2022) descreveram que o tálamo recebe sinais aferentes nociceptivos e transmite informações relacionadas à localização da dor. Ele serve como porta de entrada para o sistema límbico, córtex somatossensorial e pré-frontal onde a dor será atribuída a uma localização específica e descrita qualitativamente. Na dor crônica, o tálamo apresenta redução na capacidade de regular os sinais de dor recebidos, o que resulta na persistência da memória de dor e comportamento de medo, visto que esta é uma área que está relacionada com a regulação emocional da dor.

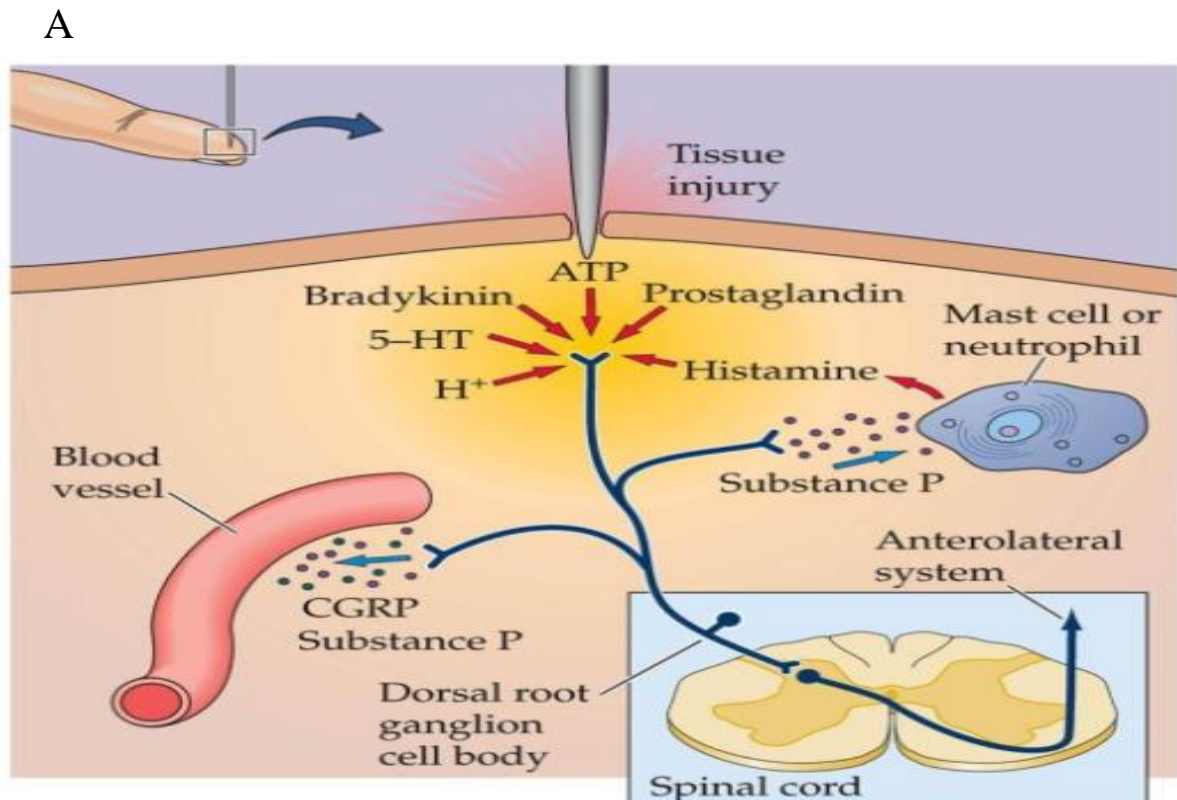
Indivíduos que sofrem com a dor crônica da FM apresentam alterações na percepção dos estímulos dolorosos em nível talâmico. Ocorre uma interação disfuncional entre o tálamo e o córtex somatossensorial (relacionado às emoções) e isso contribui para um processamento alterado da dor, o que gera exacerbação da mesma (Henderson *et al.*, 2013). Comprometimentos como a neuroinflamação nessas regiões do cérebro, foram detectados em indivíduos com FM

(Choy, 2015; Henderson *et al.*, 2013).

Em um estudo, desenvolvido com pacientes com FM, foram detectados níveis séricos elevados de substância P, juntamente com as citocinas pró-inflamatórias IL 6 e TNF. A hipótese foi de que os mastócitos talâmicos contribuíram para a dor e inflamação, mediante liberação de moléculas neurosensibilizantes, que estimularam diretamente os neurônios nociceptivos talâmicos, ou a microglia no diencéfalo (Theoharides; Tsilioni; Bawazeer, 2019).

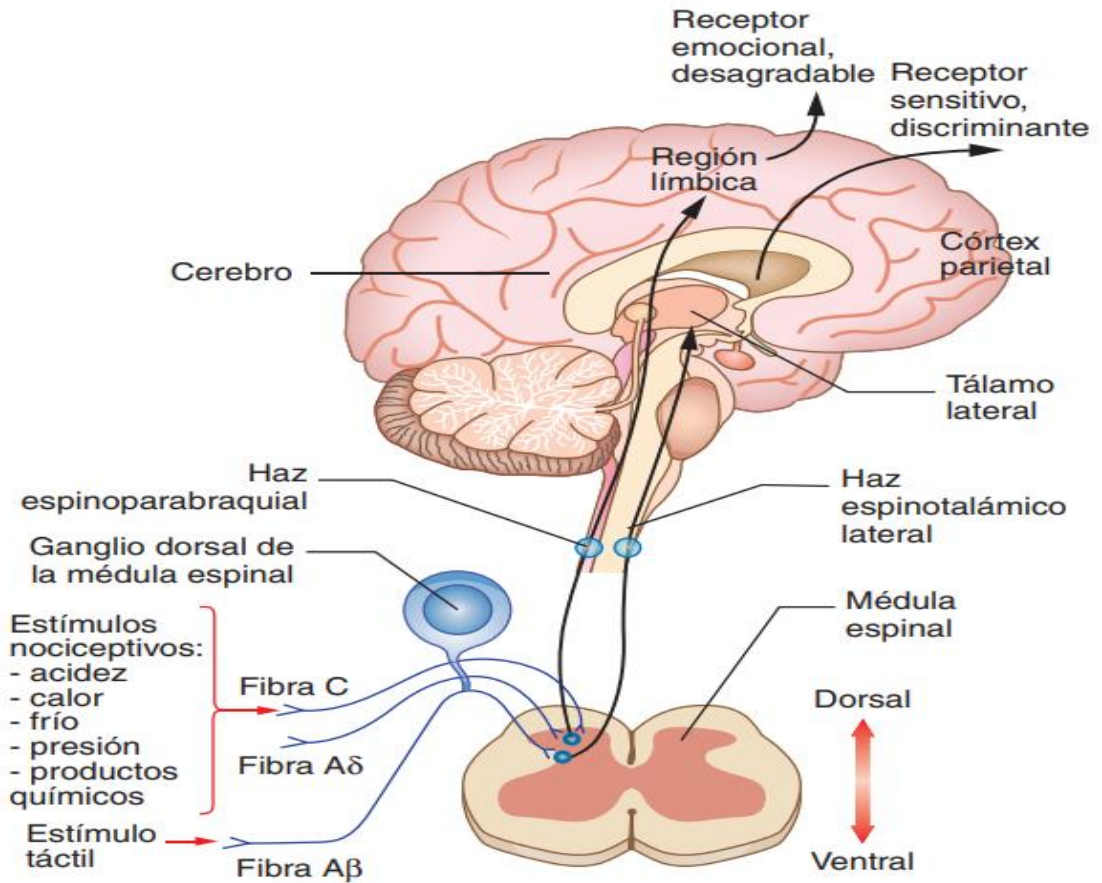
Outro fenômeno capaz de explicar o mecanismo fisiopatológico da FM é a sensibilização periférica (Figura 5 A e B). As fibras nociceptivas A $\delta$  e C transmitem estímulos potencialmente lesivos ao organismo, até o sistema nervoso central e este estímulo é interpretado no córtex cerebral como dor. As Fibras A $\delta$  são mielinizadas e transmitem esses estímulos mais rápido que as fibras C, que não são mielinizadas. Essas fibras podem estar envolvidas nas disfunções periféricas das síndromes dolorosas (Rocha *et al.*, 2007). Quando expostas aos estímulos algícos, as fibras tipo C liberam substância P, um neurotransmissor que atua como neuromodulador no corno posterior da medula, o que acarreta o prolongamento da sensação dolorosa (Riberto; Pato, 2004).

Figura 5 - Percurso do estímulo nociceptivo à dor. A: Transdução de estímulos dolorosos. B: Condução das vias de dor.



Fonte: Puves *et al.* (2010).

## B



Fonte: Guinot *et al.* (2015).

Lesnak e Sluka (2019) verificaram que algumas alterações periféricas presentes em indivíduos com FM, tais como fadiga, neurotrofinas e baixa no sistema imunológico, podem sensibilizar nociceptores e levar à hiperalgesia. A hiperalgesia gera um aumento do tônus muscular, altera o fluxo sanguíneo local, gera isquemias musculares e acúmulo de metabólitos (Wyller *et al.*, 2007). Tais comprometimentos poderiam ser desencadeados por algum estresse não específico como, por exemplo, uma infecção viral, estresse psicológico ou trauma físico (Bradley; Mckendree-Smith, 2002; Sluka, 2009).

Esses traumas podem desencadear a ação das citocinas pró e anti-inflamatórias. As citocinas são pequenas moléculas que desempenham um papel importante na sinalização celular, principalmente nas inflamações e respostas imunes. Elas se dividem em pró-inflamatórias (ex.: IL-1, IL-6, TNF) e anti-inflamatórias (ex.: IL-4, IL-10) que possuem mecanismos antagônicos. Essas moléculas caracterizam-se por serem mediadoras da neuroinflamação associada à dor crônica (Zhang; An, 2007). Nesse sentido, é possível observar

que após eventos lesivos, a ação das citocinas pró-inflamatórias é importante no processo reparador, porém sua produção exagerada pode desencadear instabilidades hemodinâmicas e distúrbios metabólicos ao indivíduo. Uma das maneiras de minimizar esse efeito seria a atuação das citocinas anti-inflamatórias, que têm ação sobre os linfócitos T e B, células responsáveis por proteger o organismo dos indivíduos (Oliveira *et al.*, 2011).

Vale ressaltar que indivíduos com a imunidade baixa são mais predispostos a apresentar enfermidades, isso se deve ao fato de neurotransmissores, como serotonina e dopamina, que exercem influência sobre a reatividade imunológica, estarem diminuídos nesta população (Aguilera *et al.*, 2019).

Segundo Pednekar *et al.* (2019) fatores como ansiedade, depressão, fadiga, dores musculares e articulares podem estar relacionados à FM e alterações nos níveis de cortisol. A taxa de depuração do cortisol pelo fígado é menor nesses indivíduos, o que leva à maior concentração desse hormônio no organismo. Esse aumento na concentração parece potencializar a dor musculoesquelética em pacientes com FM e aumentar a ação nociceptiva das citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 (Fischer *et al.*, 2016). De acordo com Ahmed *et al.* (2022) o aumento de IL-6 está significativamente relacionado à fadiga, piora no estado funcional, qualidade do sono prejudicada e aumento da dor. Os autores relataram, ainda, que esses achados podem destacar o papel da IL-6 na etiopatogenia da FM e que esta citocina poderia ser um alvo potencialmente promissor para o tratamento de pacientes com FM.

Na compreensão desse processo de sensibilização, é importante considerar que a sensibilização periférica e central são fenômenos conexos e que os sintomas, em sua maioria, se devem à resposta da sensibilização como um fenômeno único (Corrêa, 2022).

### **1.5 Tratamento farmacológico da FM**

Para Vilaça *et al.* (2020), o tratamento tradicional para indivíduos com FM é o medicamentoso, utilizam-se analgésicos e antidepressivos, juntamente com a educação em dor, estratégia utilizada para informar o paciente sobre a sua condição e as principais maneiras para enfrentá-la.

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou três medicamentos para o tratamento da FM em adultos: duloxetina, pregabalina e milnaciprano, mas a eficácia é limitada e os efeitos colaterais tais como, sonolência, ganho de peso, intolerância gastrointestinal, geram preocupação (Ali; Mccarthy, 2014).

Devido os efeitos colaterais da maioria destes fármacos, mais recentemente, o tratamento farmacológico por meio da Cannabis Medicinal tem ganhado espaço no tratamento

da FM. De acordo com Romero-Sandoval *et al.*, (2018) o Canabidiol possui propriedades analgésicas, ansiolíticas, antipsicóticas, anti-inflamatórias, antiepilépticas, anti-isquêmicas e antieméticas. Apesar de estudos demonstrarem seus benefícios para alguns indivíduos com FM, mais estudos são necessários para confirmar o possível impacto da cannabis nestes pacientes (Kurlyandchik; Tiralongo; Schloss, 2021).

O tratamento farmacológico, sozinho, é insuficiente para a maioria dos pacientes que sofrem de FM (Siracusa *et al.*, 2021). A FM é uma patologia reumatológica em que a principal queixa do paciente é a exacerbação do quadro álgico. Entretanto, o tratamento farmacológico, que visa a redução da dor, não ameniza as demais condições associadas a esta síndrome, sendo recomendado o acompanhamento multidisciplinar (Samami; Shahhosseini; Elyasi, 2022).

As condutas adotadas para os pacientes com FM devem ser individualizadas, objetivar melhora na funcionalidade, dor, autonomia pessoal e qualidade de vida (Oliveira Júnior; Almeida, 2018). Dentre as recomendações iniciais para minimizar os efeitos crônicos da FM podem-se destacar mudança no estilo de vida, exercícios físicos e redução do estresse (Ford *et al.*, 2009).

O tratamento de indivíduos com FM é financeiramente dispendioso e tende a aumentar com a evolução da doença. Neste sentido, é importante encontrar terapias com boa relação custo-benefício e que sejam efetivas na melhora sintomática dos pacientes (Yang *et al.*, 2020). Dentre as abordagens terapêuticas não-medicamentosas, promissoras e de baixo custo, encontra-se o exercício físico. Várias modalidades de exercícios são recomendadas, a exemplo dos exercícios aeróbios, resistidos, de flexibilidade, entre outras, sendo necessário o trabalho progressivo e adaptado ao indivíduo para manter a adesão (Macfarlane *et al.*, 2016; Izquierdo-Alventosa *et al.*, 2020).

## **1.6 Tratamento não farmacológico da FM**

A prática de atividade física é uma abordagem não farmacológica importante e benéfica no tratamento de pacientes com FM, visto que por meio dela os indivíduos melhoram a autonomia, aspecto psicológico, emocional e de bem-estar. Dentre as atividades recomendadas para indivíduos com FM, destacam-se exercícios aeróbios, cinesioterapia, pilates, alongamentos, Tai Chi e treinamento resistido (Flores *et al.*, 2019). Vale ressaltar que atividade física é qualquer movimento corporal que resulta em um gasto energético acima dos níveis de repouso e o exercício físico é uma atividade planejada, estruturada com o objetivo de melhorar o condicionamento físico (Caspersen, 1985).

A atividade física regular modula o sistema imunológico para controle da dor no local

da lesão e no sistema nervoso central. Indivíduos inativos apresentam mais citocinas inflamatórias que anti-inflamatórias, em indivíduos ativos isso se inverte. As citocinas inflamatórias ativam receptores nos nociceptores para produzir dor, enquanto as anti-inflamatórias reduzem essa atividade e previnem a dor. Isso acontece em decorrência dos macrófagos (M1 e M2), células de defesa localizadas nos músculos que liberam citocinas pró-inflamatórias (M1) e anti-inflamatórias (M2). Estudos demonstraram que animais ativos possuíam uma proporção aumentada de M2, enquanto os sedentários apresentavam proporção maior do tipo M1 (Sluka; Law; Bement, 2018).

O exercício físico atua em biomarcadores importantes na modulação da dor, visto que sua prática acarreta liberação de hormônios como a  $\beta$ -endorfina. Este hormônio é secretado pela hipófise, que também é responsável pela secreção do adrenocorticotrófico (ACTH), e interfere na produção do cortisol e da adrenalina, hormônios relacionados ao estresse (Lucas, 2017). Produzido pelo eixo hipotálamo hipófise adrenal (HPA), o cortisol apresenta-se aumentado em pacientes com FM, e pode ser controlado por meio da prática de atividade física, que estimula o sistema endócrino, ativa o eixo HPA e gera uma resposta fisiológica energética, metabólica e vascular (Hackney, 2006).

Para Jones *et al.* (2002), apesar de serem conhecidos os benefícios do exercício físico em pessoas que apresentam FM, tais como melhora no humor, diminuição da dor e do estresse, maior disposição para realizar as atividades diárias, a maioria dos pacientes com essa disfunção permanece sedentário. Uma possível explicação para essa inatividade pode ser a cinesiofobia, que é caracterizada pelo medo excessivo, irracional e debilitante de realizar movimento (Kori, Miller; Todd, 1990). Outro entrave importante para que esses indivíduos sejam ativos é a dor intensa e a fraqueza muscular, complicações que podem tornar o exercício uma tarefa árdua e desanimadora, que faz com que eles sintam-se ainda mais desmotivados a aderirem a um programa de tratamento (Costa *et al.*, 2021).

Por essa razão, a prescrição do exercício deve ser bem planejada pelo profissional para pacientes com FM, as atividades devem ser adaptadas às necessidades particulares de cada indivíduo. Sarmiento *et al.* (2022) realizaram uma pesquisa em indivíduos com FM que foram submetidos a um treinamento de alta intensidade utilizando cicloergômetro. Os indivíduos da pesquisa não apresentaram uma boa resposta anti-inflamatória e aumentaram a dor generalizada 24 horas após o exercício, que agravou a cinesiofobia.

Uma das respostas do corpo frente ao estresse é a inflamação. Durante o exercício físico ocorrem microtraumas no tecido muscular, conjuntivo e ósseo, que resultam em resposta inflamatória. Por conseguinte, ocorre a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$

e IL-6), seguidas pela resposta anti-inflamatória das citocinas reguladoras (IL-4, IL-10 e IL-13) que atenuam os danos teciduais (Moldoveanu; Shephard; Shek, 2001; Silva; Macedo, 2011).

O exercício físico promove mudanças fisiológicas significativas no sistema imunológico, como aumento acentuado de IL-6 no músculo (miocina) e auxílio na resposta imune anti-inflamatória. Apesar do aumento de IL-6 estar atrelado a várias condições músculo esqueléticas crônicas, seu aumento induzido pelo exercício físico não parece levar a condições inflamatórias exacerbadas (Docherty *et al.*, 2022). Para Pedersen e Febbraio (2009) a indução de fortes respostas metabólicas e imunológicas geradas pelo exercício físico está relacionada à liberação sérica e muscular de algumas citocinas, como IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ , que atuam nas respostas inflamatórias e alteram o equilíbrio pró/anti-inflamatório, que desempenha papel crucial na reparação tecidual e no metabolismo energético.

Claramente, o exercício físico pode ser um agente de estresse para o organismo e um indicador de lesão. A liberação de IL-6 do músculo em contração facilita uma ampla resposta dos efeitos da IL-10 no músculo, bem como em diferentes tecidos. Assim, a magnitude do aumento da IL-10 está relacionada com a massa muscular ativa e, portanto, intensidade do exercício (Pedersen, 2017). Para Cabral-Santos *et al.* (2019) o efeito do exercício resistido na IL-10 plasmática é menos evidente e a dinâmica desse tipo de exercício é influenciada por diversos fatores como intensidade, carga de trabalho, número de repetições e tamanho da massa muscular envolvida na contração muscular. Para os autores, o custo metabólico desse tipo de exercício é menor em comparação com o exercício aeróbico e, conseqüentemente, os níveis de IL-10 são menos pronunciados.

Após 2 semanas de exercícios físicos, foi possível identificar maiores concentrações das citocinas anti-inflamatórias e uma diminuição nos níveis de citocinas pró-inflamatórias por meio da imunomodulação (Bobinski *et al.*, 2018). Rezende *et al.* (2019), em um estudo com ratas com dor crônica induzida, demonstraram que após três semanas de exercício físico aeróbico de baixa intensidade, houve redução dos níveis de dor, da citocina pró-inflamatória (IL-6) e da concentração sérica do cortisol.

Pesquisa realizada por Silva *et al.* (2017) comparou o efeito do exercício resistido e aeróbico em citocinas pró e anti-inflamatória no sangue de ratos Wistar. As atividades tiveram duração de 16 semanas e os protocolos de treinamento físico foram considerados de intensidade moderada. Ao final do estudo, observou-se que os níveis de TNF foram maiores no grupo que realizou exercício resistido, não houve diferença significativa de IL-10 entre os grupos, e a IL-6 foi maior no grupo que realizou exercício aeróbico.

Lima, Abner e Sluka (2017) verificaram que uma única sessão de exercício fatigante foi

capaz de exacerbar a dor em pacientes com dor crônica, por outro lado, eles verificaram que o exercício regular foi capaz de diminuir a dor, sugerindo facilitação central, através da produção de serotonina e opioides endógenos.

Nesse mesmo sentido, um estudo conduzido por Zhang *et al.* (2015) sugeriu que pessoas fisicamente ativas possuem menor probabilidade de desenvolver dor crônica, e isso poderia estar relacionado à ativação de receptores opioides centrais. Brito, Rasmussen e Sluka (2017), por sua vez, verificaram o efeito preventivo da atividade física em seu estudo utilizando exercícios aeróbicos de baixa intensidade. Os autores induziram dor em camundongos fisicamente ativos e sedentários, observaram diferenças no limiar de retirada da pata entre os grupos, e inferiram que a inibição da dor no grupo fisicamente ativo ocorreu devido aos sistemas opioidérgicos e serotoninérgicos.

Assim, é possível inferir que o exercício físico possui papel importante na saúde dos indivíduos com dor crônica. Estudos têm demonstrado o efeito do treinamento aeróbico no tratamento e prevenção dessa manifestação (Bote *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2015; Brito; Rasmussen, Sluka, 2017; Rezende *et al.*, 2019).

O treinamento resistido tem sido evidenciado como opção promissora de tratamento para redução dos sintomas da FM. Uma única sessão de treinamento resistido foi capaz de melhorar o estado de humor de pacientes com FM. Foi observado, também, redução nos níveis de raiva, confusão mental, depressão e fadiga. Após a intervenção, os pacientes apresentaram aumento no vigor (Andrade *et al.*, 2019). O treinamento resistido é um tipo de exercício físico que tem como objetivo desenvolver a força muscular e aumentar a resistência física. Esse tipo de treinamento envolve o uso de pesos ou outras formas de resistência, como bandas elásticas, para aumentar a carga imposta sobre os músculos durante o exercício (Fleck; Kraemer, 2017).

O treinamento resistido também foi eficaz no aumento da força, funcionalidade e não exacerbou os sintomas dolorosos de mulheres com FM (Kingsley *et al.*, 2005). Também foi capaz de melhorar a dor, estado de saúde global e a participação nas atividades de vida diária (Larsson *et al.*, 2015; Maestre-Cascales; Lozano; González, 2019).

Um dos obstáculos para a prescrição desse tipo de exercício é a cinesiofobia, evento que ocorre quando o indivíduo que apresenta quadro algico elevado evita determinados movimentos com a finalidade de não exacerbar ainda mais sua dor (Siddall *et al.*, 2022). Entretanto, Andrade *et al.* (2018) verificaram que o treinamento de força pode ser tão benéfico quanto o aeróbio, e promover resultados positivos na diminuição da dor, fadiga, depressão, ansiedade e aumento da capacidade funcional e qualidade de vida.

Esses benefícios são possíveis porque o exercício resistido é capaz de ativar importantes

vias na modulação da dor, tais como, a dos opióides endógenos, a serotoninérgica, a noradrenérgica, a dos endocanabinóides e a da imunomodulação, por meio das citocinas anti-inflamatórias (Galdino *et al.*, 2014).

Vale salientar que os mecanismos de liberação de serotonina por meio do exercício resistido são diferentes dos mecanismos mediante exercício aeróbio. Ao realizar exercícios aeróbicos, o aumento da lipólise resulta no aumento da compulsão do triptofano pelas proteínas de ligação plasmática que competem com os ácidos graxos livres. Quando a quantidade de triptofano aumenta, a biossíntese e a liberação de serotonina no sangue também aumentam. Já no exercício resistido, o aumento dos fatores de crescimento endotelial estimulam a angiogênese, geram efeito direto sobre os fatores de crescimento neurotróficos, que levam à reconstrução e reparação dos terminais monoaminérgicos da serotonina. Esse sistema de monoaminas medeia o aumento de várias funções cerebrais induzidas pelo exercício (Marethaa *et al.* 2022).

Grande parte dos estudos avalia o efeito do exercício físico em indivíduos com algum tipo de dor, mas é importante saber se indivíduos ativos estão menos predispostos a apresentarem a dor. Várias são as modalidades de exercícios indicadas para pessoas com FM, mas devido à complexidade do treinamento resistido, muitos desenvolvem cinesiofobia e desistem do tratamento.

Ainda que seja amplo o leque de discussões sobre as formas de prevenção da dor em indivíduos com FM, entender melhor os mecanismos responsáveis por amenizar os sintomas desses pacientes, é importante e objeto deste estudo. Propor um modelo terapêutico de baixo custo, com pouco efeito adverso e que possa prevenir os sintomas da patologia, que acarreta diversos prejuízos à população, seria de grande valia para os indivíduos diagnosticados com a doença.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

- Verificar os efeitos do TR prévio à indução da dor crônica por meio de biomarcadores centrais e periféricos em um modelo experimental de fibromialgia.

### **2.2 Específicos**

Avaliar e comparar os efeitos do TR prévio à indução da dor crônica sobre:

- Heperalgesia mecânica;
- Força muscular;
- Concentração sérica de substância P, IL-6 e IL-10;
- Concentração muscular de IL-6 e IL-10;
- Concentração de serotonina no tálamo.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Aspectos Éticos

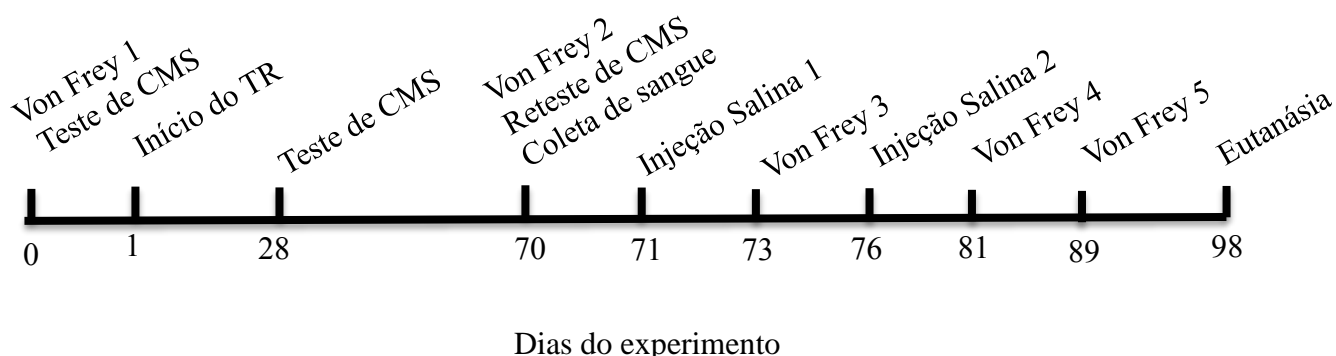
Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a diretriz brasileira para o cuidado e a utilização de animais para fins científicos e didáticos, elaborada pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). O projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Viçosa (UFV), processo nº 31/2020 (ANEXO A).

#### 3.2 Animais de Experimentação

Foram utilizadas na pesquisa, ratas Wistar adultas provenientes do Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UFV. Os animais foram trazidos para o Laboratório de Biologia do Exercício (BIOEX) do Departamento de Educação Física (DES) da UFV, com 1 mês de vida até completarem os 12 meses, idade para início dos experimentos. Nesse período os animais foram alocados em grupos de 4 por gaiola, em sala com temperatura controlada ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), ciclo claro/escuro de 12/12 horas e com livre acesso a água e ração. A massa corporal dos animais foi mensurada antes do início do experimento, para evitar discrepância entre os mesmos, e em nove momentos ao longo da pesquisa, por meio de uma balança digital.

A escolha por ratas de 12 meses de idade deve-se ao fato da FM ser mais prevalente em mulheres de meia idade. O fluxo dos experimentos estão apresentados na figura 6.

Figura 6 - Fluxograma dos experimentos do estudo. CMS: Carga máxima suportada. TR: Treinamento resistido.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

#### 3.3 Cálculo Amostral

O tamanho amostral para os experimentos foi definido conforme estudo de Charan e

Kanthara (2013):

Tamanho da amostra corrigido = Tamanho da amostra/ (1 - [% atrito/100])

$N$  (amostra simples corrigida) = 6 (tamanho da amostra representativa mínima estimada em estudos com animais) / 1 - [20 (porcentagem de atrito esperado) / 100])

$n = 6 / 0,8$

$n = 7,5$  (resultado encontrado)

$n = 8$  animais por grupo (resultado arredondado).

### 3.4 Desenho Experimental

As ratas foram divididas randomicamente em grupos controle e experimental (treinamento físico resistido). Os grupos ficaram divididos da seguinte maneira:

#### Grupo 1 (NTN):

Animais não treinados que foram submetidos à aplicação de injeção com solução salina neutra.

#### Grupo 2 (NTA):

Animais não treinados que foram submetidos à aplicação de injeção com solução salina ácida (indução da dor semelhante à da FM).

#### Grupo 3 (TRN):

Treinamento físico resistido em que os animais foram submetidos à aplicação de injeção com solução salina neutra.

#### Grupo 4 (TRA):

Treinamento físico resistido em que os animais foram submetidos à aplicação de injeção com solução salina ácida (indução da dor semelhante à da FM).

### 3.5 Protocolo de Treinamento Físico Resistido

Para o treinamento físico resistido, foi utilizado o protocolo proposto pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte (Garber *et al.*, 2011) para adultos saudáveis. A escolha deste protocolo leva em consideração que nas 10 primeiras semanas de TR os animais estão saudáveis e somente na décima semana foi injetada a salina ácida, que provoca a dor difusa semelhante à da FM. Nele, está descrito treinamento com frequência de 2 a 3 vezes por semana,

com volume de 2 a 4 séries, de 8 a 12 repetições, com 2 a 3 minutos de descanso entre as séries e uma carga de 60 a 80% de 1RM.

O protocolo de subida em escada vertical proposto por Hornberger e Farrar (2004) e Moura (2020) foi adaptado para as necessidades da pesquisa. Neste modelo de treinamento resistido utilizando modelo animal, o número de repetições é calculado por meio do número de vezes que eles tocam uma determinada pata na escada durante a subida. Foi usada como referência a pata traseira esquerda e os animais do experimento tocaram, em média, 10 vezes até alcançar a caixa no final da escada (Veja figura 7).

#### Fase de adaptação

A adaptação dos animais foi realizada 3 vezes por semana durante 2 semanas. Para que os animais se familiarizassem com os materiais utilizados no treinamento, inicialmente eles foram colocados em uma caixa (20 x 20 x 20 cm), ao final de escada (1,1 x 0,18 m, 2cm de espaçamento entre os degraus da grade, 80° de inclinação), por 5 minutos, e após este período os animais foram estimulados a subir a escada 3 vezes, com um tempo de 2 minutos de descanso entre uma escalada e outra.

Na primeira semana os animais subiram utilizando apenas o peso corporal, na segunda semana foi utilizado um aparato fixado a sua cauda sem resistência. Esse aparato foi fixado na parcela proximal da cauda com uma fita adesiva e teve por objetivo receber os pesos utilizados no treinamento resistido (Veja figura 7).

Ao final das duas semanas de adaptação os animais realizaram um teste de carga máxima suportada para dar início ao treinamento resistido.

#### Teste de carga máxima suportada (CMS)

Nesta fase os animais escalaram de quatro a oito vezes carregando progressivamente cargas mais pesadas. Na escalada inicial, a carga foi de 75% do peso do animal. Após completar o carregamento desta carga com sucesso, o animal descansava por 2 minutos e um peso adicional de 30 gramas era acrescentado ao aparato. Esse procedimento foi sucessivamente repetido até que a carga alcançasse um peso que não permitisse mais que o animal subisse a escada. Essa era considerada a carga máxima suportada pelos animais, e para o treinamento, a carga utilizada foi a da última tentativa em que o animal conseguiu chegar ao topo da escada, ou seja, com 30 gramas a menos que a carga máxima.

Visto que os animais tocavam em média 10 vezes a pata para alcançar o topo da escada, o teste realizado foi o de 10 RM. Como o teste de 10 RM equivale a 75% do 1RM (Tous, 1999),

no treinamento, cada rata subiu as escadas com 100% da carga do teste (última subida completa até o topo da escada).

### Fase experimental

Após o resultado do CMS, os animais cumpriram 10 semanas de treinamento, sempre no mesmo horário para minimizar o estresse do animal. Na primeira semana, subiram duas vezes a escada e a partir da segunda semana, realizaram três subidas com intervalo de descanso de 2 minutos entre as subidas (Figura 7). Os treinamentos foram realizados três vezes por semana (segundas, quartas e sextas-feiras). Ao final da quarta semana foi realizado um novo teste de carga máxima suportada (CMS) para readequar a carga dos animais.

Figura 7 - Escada vertical para realização do treinamento resistido.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

### **3.6 Indução à Dor Crônica da Fibromialgia**

Foi utilizado o modelo de dor crônica induzida por injeções de solução salina proposto por Sluka, Kalra, Moore (2001) que mimetiza a dor da FM. Após 24 horas do término do protocolo de treinamento resistido foi aplicado 100  $\mu$ l de salina ácida estéril (pH 4,0) no músculo gastrocnêmio esquerdo das ratas dos grupos NTA e TRA. O mesmo procedimento foi realizado nas ratas dos grupos NTN e TRN, porém as injeções continham solução salina neutra,

com pH de 7,4 que não gerava algia nos animais.

Neste protocolo foram realizadas duas aplicações das soluções salinas com um intervalo de 5 dias. A solução salina ácida produz uma hiperalgesia mecânica bilateral semelhante à dor da FM, pois aumenta a sensibilização do SNC e liberação de glutamato na medula e tronco cerebral. De acordo com os autores, este aumento da sensibilidade dolorosa tem a duração de aproximadamente 30 dias. Após a aplicação salina, os animais seguiram com o TR por mais 4 semanas.

### 3.7 Mensuração da hiperalgesia Mecânica

A hiperalgesia mecânica foi mensurada antes do início do treinamento resistido (linha de base), antes da indução da dor, e em 3 momentos pós-indução da dor: segundo, décimo e décimo oitavo dia. Para essa mensuração foi utilizado o estesiômetro eletrônico (Von Frey digital - Insight Pesquisa e Ensino, Ribeirão Preto – SP, Brasil) que é capaz de determinar o limiar de dor por meio da retirada da pata traseira mediante um estímulo mecânico de pressão.

Para a avaliação da linha de base foi aplicada uma pressão com a agulha (Figura 8B) cinco vezes consecutivas nas patas traseiras das ratas. O limiar de retirada foi determinado pelo cálculo da mediana das cinco medições e, em seguida, calculou-se quanto cada valor se desviou da mediana. Os três valores que menos desviaram da mediana foram utilizados para determinar a média e obter o valor do limiar. Nas demais avaliações foram utilizadas somente três pressões consecutivas, e o limiar de retirada foi determinado pela média destes 3 valores (Martinov *et al.*, 2013).

Os animais eram levados para uma sala escura, silenciosa, climatizada e colocados em uma caixa apropriada (Figura 8A), por aproximadamente 30 minutos, para adaptação ao novo ambiente. As análises foram realizadas sempre pelo mesmo avaliador, no período da manhã, e os animais eram levados, para sala, por um colaborador da pesquisa, para evitar que o avaliador soubesse qual animal estava sendo testado.

Os valores de pressão foram registrados considerando-se as reações dos animais, tais como retirada da pata, lambertura da pata, ou salto com as quatro patas.

Figura 8 - Estesiômetro de Von Frey para avaliação da hiperalgesia mecânica. A: Caixa para alocação dos animais. B: Agulha para mensurar limiar de retirada da pata.

A



B



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

### 3.8 Indução da dor, coleta de sangue e eutanásia

Ao final das 10 semanas de treinamento resistido, os animais dos quatro grupos foram colocados 1 a 1 em uma caixa de acrílico e sedados com isoflurano inalatório a 3% (figura 9) para coleta de sangue e aplicação da salina (neutra e ácida).

Figura 9 - Equipamento utilizado na sedação dos animais



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Neste momento, também foi coletado 1 ml de sangue da veia gengival de cada animal. As amostras foram colocadas em tubos sem aditivos e posteriormente centrifugadas a 704g, por 10 minutos (modelo Z216MK, Hermle®, Alemanha) e armazenadas a -80°C.

Ao final do experimento os animais sofreram eutanásia por decapitação, sem utilização de anestésico, usando-se uma guilhotina para uso de roedores (Insight EB 271 Brasil), com lâmina amolada periodicamente, e, após a eutanásia de cada animal, a mesma era higienizada. Depois desse procedimento, o sangue foi coletado por exsanguinação e o mesmo procedimento previamente mencionado para armazenamento do sangue, fora realizado. O cérebro e o músculo gastrocnêmio dos animais foram retirados, rapidamente, e armazenados a -80 °C.

Os procedimentos foram realizados dessa forma, por relacionarem-se a menor sofrimento do animal quando comparados a outras formas de eutanásia, como o deslocamento cervical ou métodos inalatórios com uso de gás carbônico e drogas anestésicas (Brasil, 2018).

### **3.9 Mensuração das citocinas inflamatórias, anti-inflamatórias e substância P**

A concentração plasmática de IL-6, IL-10 e Substância P (SP) e muscular (gastrocnêmio) de IL-6 e IL-10 foram analisadas no Laboratório de Imunoquímica e Glicobiologia, situado no Departamento de Biologia Geral da UFV.

As dosagens de IL-6 e IL-10 foram realizadas por ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando do princípio Sandwich-ELISA. Nesse procedimento, a placa micro ELISA foi pré-revestida com um anticorpo específico para IL-6 e IL-10 de rato. As amostras foram adicionadas aos poços e combinadas com anticorpos específicos. Em seguida, um anticorpo de detecção biotilado específico para IL-6 e IL-10 de rato e conjugado com Avidina Peroxidase de Rábano (HRP) foi adicionado sucessivamente a cada poço da microplaca e incubado. Os componentes livres foram lavados e a solução de substrato adicionada a cada poço. Apenas os poços que continham IL-6 e IL-10 com anticorpos de detecção biotilado e conjugado com Avidina HRP apareceram na cor azul. A reação enzima-substrato foi encerrada pela adição de solução de parada e a cor tornou-se amarela. A densidade óptica foi medida espectrofotometricamente em um comprimento de onda de 450 nm ± 2nm. O valor da densidade óptica foi proporcional à concentração de IL-10 de rato. Foram utilizados os Kits comerciais da Elabscience ® Rat IL-6 E-EL-R0015 e Rat IL-10 E-EL-R0016, para as análises plasmáticas e os kits ELK Biotechnology Rat IL-6 ELK1158 e Rat IL-10 ELK1144 para as análises musculares. As concentrações foram expressas em pg/ml para as análises plasmáticas e ng/mg para as análises musculares.

Para a análise da SP foi utilizada a técnica ELISA por competição. A placa fornecida no

kit foi pré-revestida com SP. Uma reação de inibição competitiva foi lançada com a substância P marcada com biotina e SP não marcada (padrões ou amostras) com o anticorpo pré-revestido específico para SP. O excesso de conjugado e a amostra ou padrão não ligados foram lavados da placa e a Avidina conjugada com HRP foi adicionada ao poço da microplaca e incubada. Em seguida, uma solução substrato TMB foi adicionada a cada poço. A reação enzima-substrato foi terminada pela adição de solução de parada e a mudança da cor medida espectrofotometricamente em um comprimento de onda de  $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$ . A concentração de SP nas amostras foi determinada comparando a densidade óptica com a curva padrão. O kit comercial utilizado foi (Substance P) E-EL-R0067. As concentrações foram expressas em pg/ml.

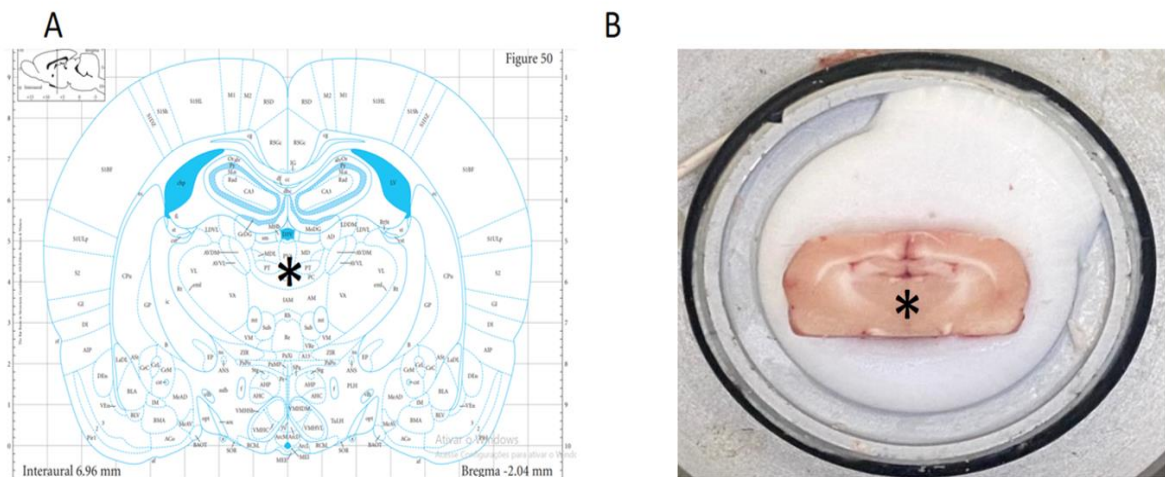
### 3.10 Serotonina

Para a análise da serotonina foi escolhido o tecido cerebral, mais especificamente o tálamo, região importante na percepção e localização da dor (Snow *et al.*, 2022). Para extração desta região no encéfalo dos animais, foi utilizado um criostato da marca Leica CM 1850, com espessura do corte de 60 micrômetros e o material para corte ficava alocado dentro do criostato a uma temperatura de  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Para localizar de forma precisa a região do tálamo foi utilizado um atlas da anatomia cerebral dos ratos (Paxinos; Watson, 2006). Na figura 50 do referido atlas (Interaural 6,96 mm, Bregma -2,04) abaixo do 3º ventrículo está localizada a região talâmica (Figura 10A). Após a identificação do tálamo na imagem, os cérebros dos animais foram posicionados no criostato para realização dos cortes. Ao chegar na região desejada (Figura 10B) foi realizada a retirada de uma amostra do tálamo utilizando uma agulha de Punch da marca Kai de 2mm para análise. Após a retirada desta amostra o material foi armazenado a  $-80^\circ\text{C}$ .

Para a análise da concentração de serotonina, foi utilizada a técnica ELISA por competição, mesma técnica utilizada para avaliação da SP. As análises foram realizadas no Laboratório de Imunoquímica e Glicobiologia, situado no departamento de Biologia Geral da UFV. O kit comercial utilizado o Elabscience ® ST/5-HT E-EL-0033. As concentrações foram expressas em ng/tálamo.

Figura 10 - Região talâmica no cérebro dos animais. A: Imagem do atlas de anatomia. B: Corte cerebral no criostato. \* região do tálamo



Fonte: Paxinos e Watson (2006).

### 3.11 Análise Estatística

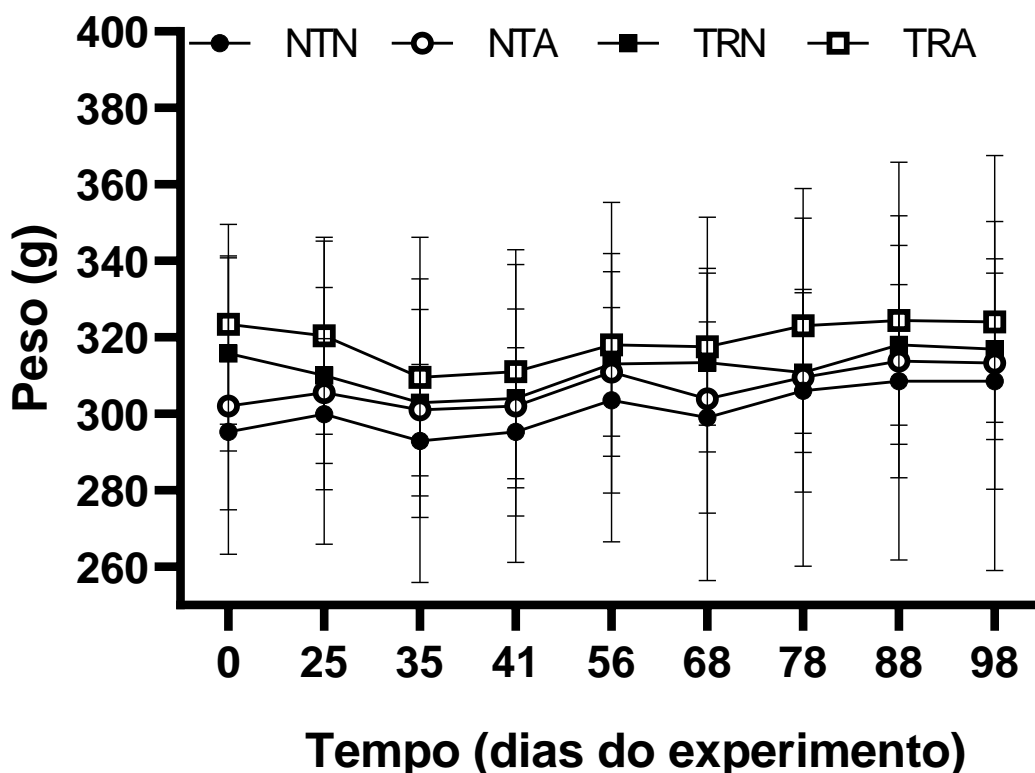
A análise de variância ANOVA Two-way seguida pelo Teste de post-hoc de Tukey foram utilizados para comparar os dados de peso corporal dos animais, carga máxima, hiperalgesia mecânica, citocinas pró e anti-inflamatórias (IL-6 e IL-10), substância P e serotonina. O tamanho do efeito (effect size – ES) foi relatado para enfatizar o tamanho da diferença entre os grupos e foram interpretados como  $\eta^2$ : pequeno ( $ES \geq 0,01 < 0,06$ ); médio ( $ES \geq 0,06 < 0,14$ ); grande ( $ES \geq 0,14$ ) para a salina ácida, treinamento resistido e a interação entre ambos (Cohen, 1988). Para verificar a correlação dos resultados das variáveis IL-6, IL-10 (músculo), serotonina e dor foi aplicado Teste de Correlação de Pearson e sua magnitude determinada como correlação (r): baixa (0,10 a 0,29); moderada (0,30 a 0,49) e alta (0,50 a 1,0) (Cohen, 1988). Os dados foram apresentados como média  $\pm$  DP e o valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significante. Todas as análises foram realizadas utilizando-se programa estatístico SigmaPlot versão 14.5.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Massa Corporal

A figura 11 apresenta as médias das massas corporais dos grupos estudados ao longo do período experimental, isto é, do pré-treinamento à eutanásia. As medidas foram realizadas com o objetivo de avaliar o efeito do treinamento resistido e da indução da dor, no peso dos animais. Após a análise dos dados, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa na massa corporal entre os grupos ao longo do experimento ( $p > 0,05$ ).

Figura 11 - Massa corporal. NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA: grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida.

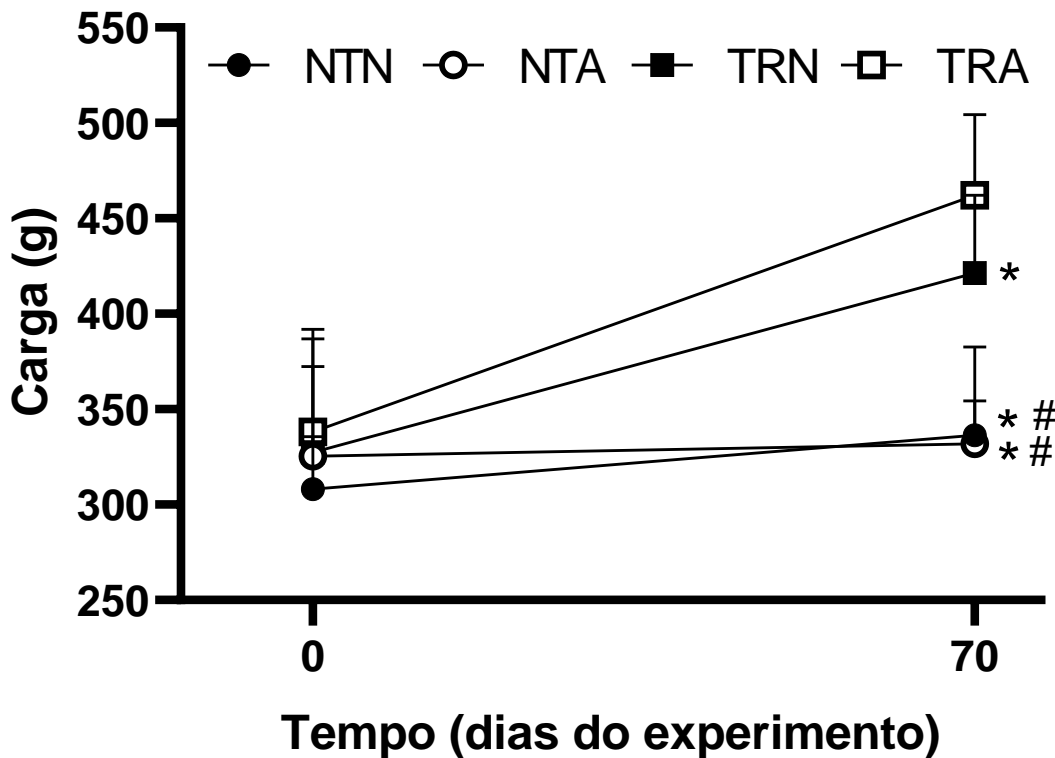


Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

### 4.2 Desempenho Físico

A figura 12 apresenta os valores da carga máxima suportada (CMS) em todos os grupos experimentais antes do início do treinamento resistido (linha base) e 10 semanas após, antes da indução da dor crônica da FM.

Figura 12 - Carga Máxima Suportada. NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA: grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida. \*p < 0,05 vs TRA, # p < 0,05 vs TRN.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

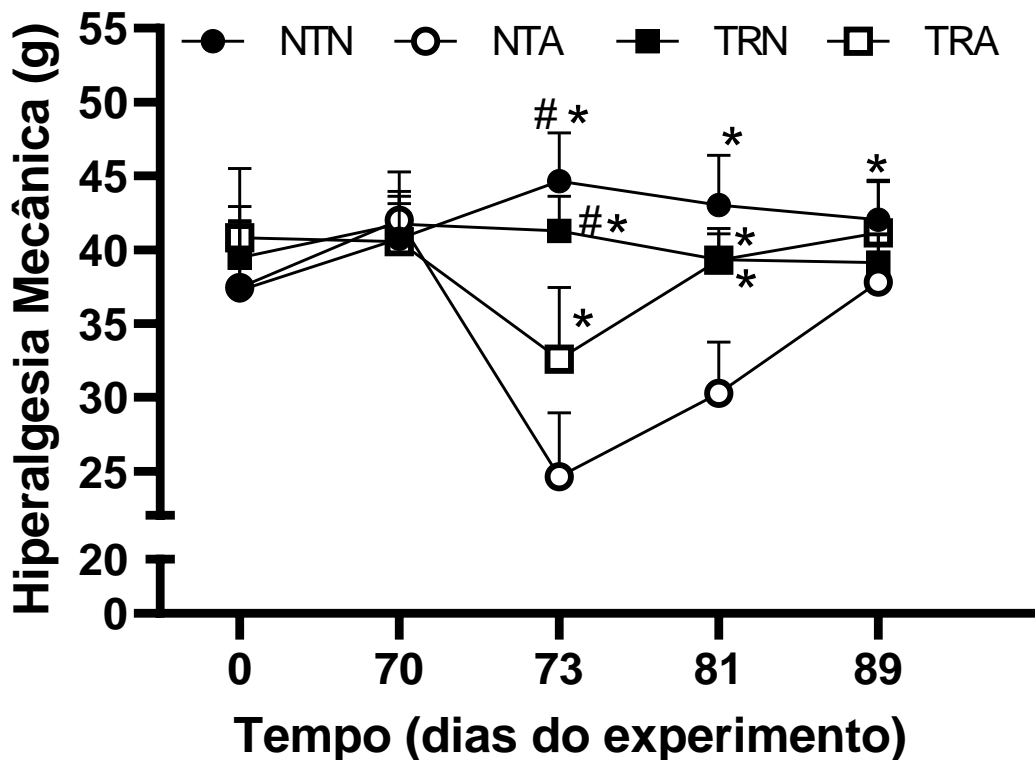
Observou-se que no teste realizado antes do início do programa de treinamento resistido (linha base) não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ( $p > 0,05$ ). Contudo, após 10 semanas do programa de TR observou-se que animais que se exercitaram (TRN e TRA) apresentaram maior CMS ( $p < 0,05$  com tamanho do efeito grande  $ES = 0,68$ ) do que os animais que não se exercitaram (NTN e NTA). Entre os grupos exercitados foi possível observar que TRA apresentou CMS maior em relação a TRN ( $p < 0,05$  com tamanho do efeito médio  $ES = 0,09$ ).

### 4.3 Hiperalgisia Mecânica

A Figura 13 apresenta a média do limiar de retirada das patas (direita e esquerda) dos animais ao longo do protocolo experimental.

Figura 13 - Hiperalgisia Mecânica Bilateral. NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA:

grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida. Dia 73 \* $p < 0,05$  vs NTA e # $p < 0,05$  vs TRA. Dia 81 \* $p < 0,05$  vs NTA. Dia 89 \* $p < 0,05$  vs NTA.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Observou-se, ao avaliar a hiperalgesia mecânica (retirada da pata) no dia 0 (linha base) e no dia 70 (pré-indução), que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais ( $p > 0,05$ ).

Contudo, no dia 73 (dois dias após aplicação da salina ácida), animais dos grupos NTA e TRA apresentaram maior hiperalgesia mecânica ( $p < 0,05$  com tamanho do efeito grande  $ES = 0,80$ ) em comparação aos grupos controles (NTN e TRN). Além disso, observou-se que animais que receberam salina ácida e foram submetidos ao programa de TR (TRA), apresentaram menor hiperalgesia mecânica ( $p < 0,05$ ) em comparação ao grupo NTA, o que sugere efeito do TR no limiar de dor dos animais.

Ao se avaliar a hiperalgesia mecânica no dia 81 (dez dias após aplicação da salina ácida) observou-se que animais que não realizaram o TR e que receberam salina ácida (NTA) apresentaram maior hiperalgesia mecânica ( $p < 0,05$  com tamanho do efeito grande  $ES = 0,60$ ) em comparação aos demais grupos (NTN, TRN e TRA). Isso evidencia um efeito do TR na redução do limiar de retirada da pata, uma vez que animais que foram induzidos com salina

ácida e realizaram o TR apresentaram menor hiperalgesia mecânica, em comparação aos animais que receberam salina ácida e não realizaram o TR.

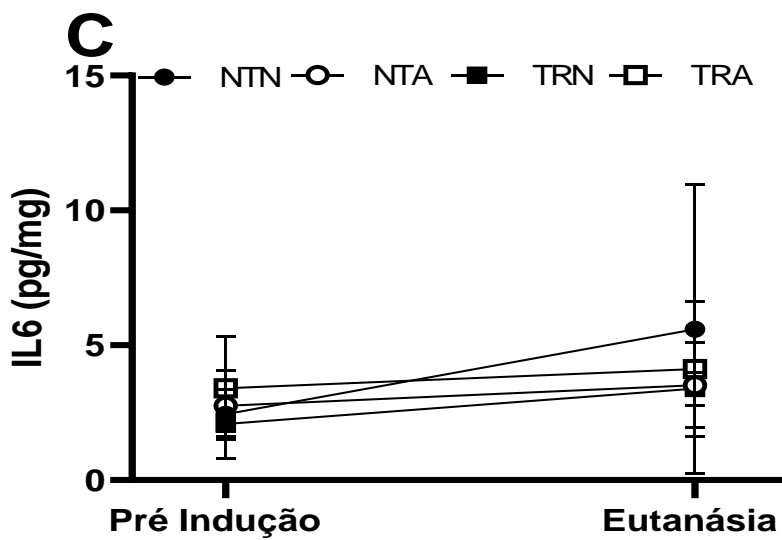
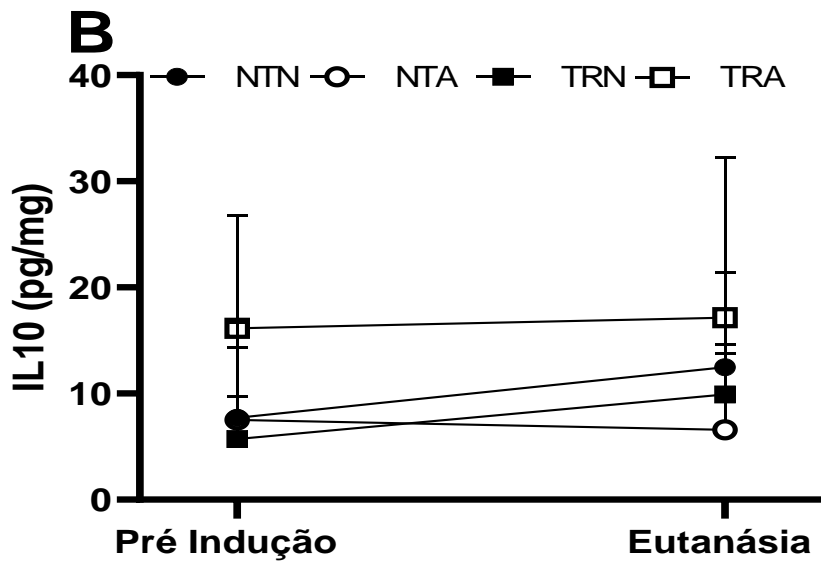
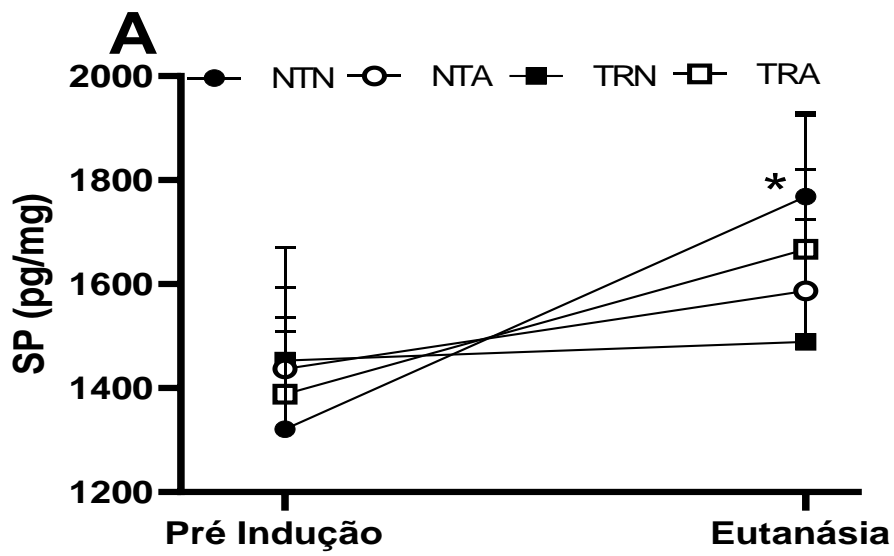
Por último, no dia 89 (dezoito dias após aplicação da salina ácida) observou-se que animais do grupo NTA apresentaram maior sensibilidade à dor ( $p < 0,05$ ) em comparação aos grupos NTN e TRA.

#### **4.4 Citocinas (IL-6 e IL-10) e Substância P no Sangue**

A Figura 14 apresenta os efeitos do TR e da solução salina ácida nas concentrações plasmáticas de IL-6, IL-10 e SP antes da aplicação da salina ácida e imediatamente após a eutanásia dos animais dos grupos experimentais. Observou-se que não houve diferenças estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre os grupos experimentais para os marcadores inflamatórios avaliados no sangue (SP, IL-10 e IL-6) antes da aplicação da solução salina ácida.

Após a eutanásia (dia 88), o grupo NTN apresentou maior concentração plasmática de SP em comparação ao grupo TRN ( $p < 0,05$  com tamanho do efeito pequeno  $ES = 0,05$ ), demonstrando que o TR foi capaz de reduzir a concentração plasmática de SP.

Figura 14 - A: concentração de substância P; B: concentração de IL-10; C: concentração de IL-6. Valores expressos em picograma/miligrama. NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA: grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida. Eutanásia SP \* $p < 0,05$  vs TRN.

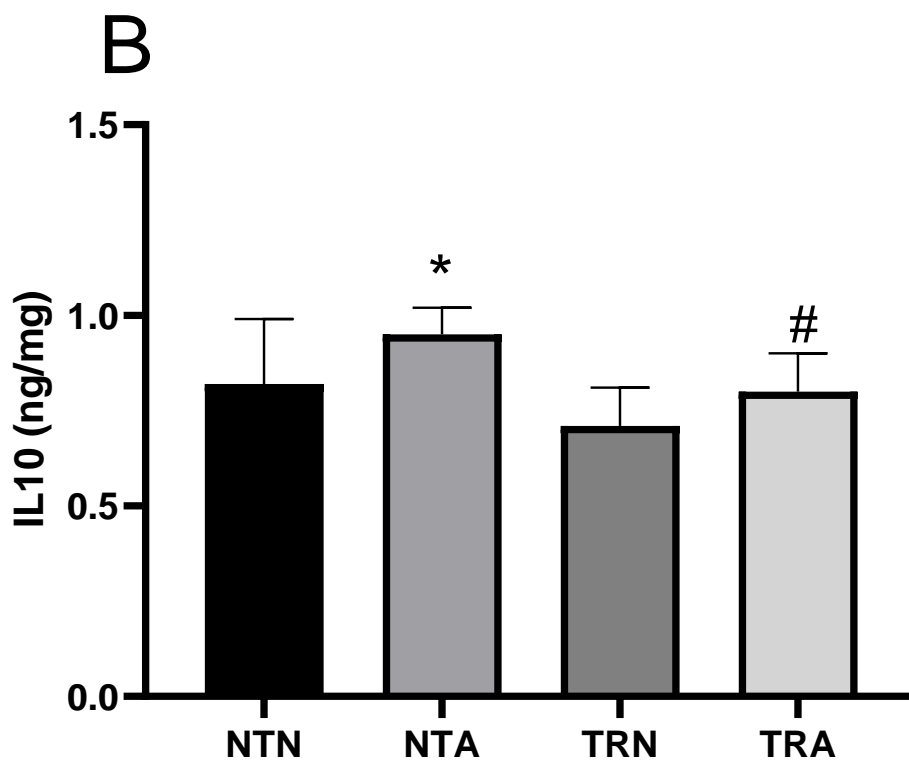
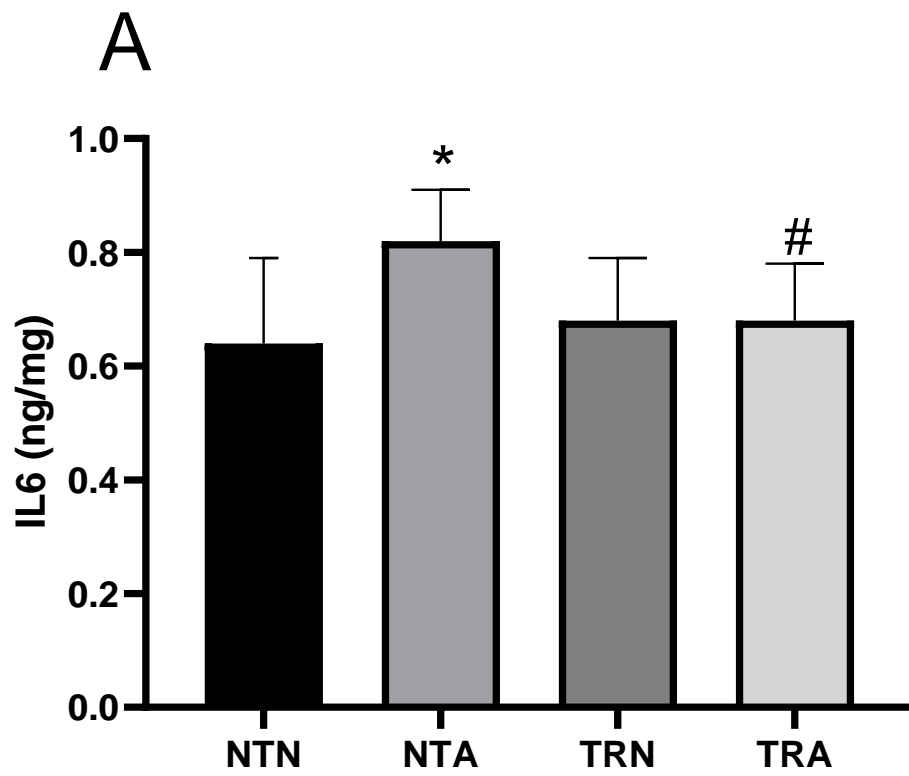


Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

#### **4.5 IL-6 e IL-10 no Músculo Gastrocnêmio**

A Figura 15 apresenta os efeitos do TR e da solução salina ácida nas concentrações musculares de IL-6 e IL-10 após a eutanásia dos animais experimentais.

Figura 15 - A: concentração de IL-6 muscular. B: concentração de IL-10 muscular. Valores expressos em nanograma/miligrama. NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA: grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida. \* $p < 0,05$  vs NTN e #  $p < 0,05$  vs NTA.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

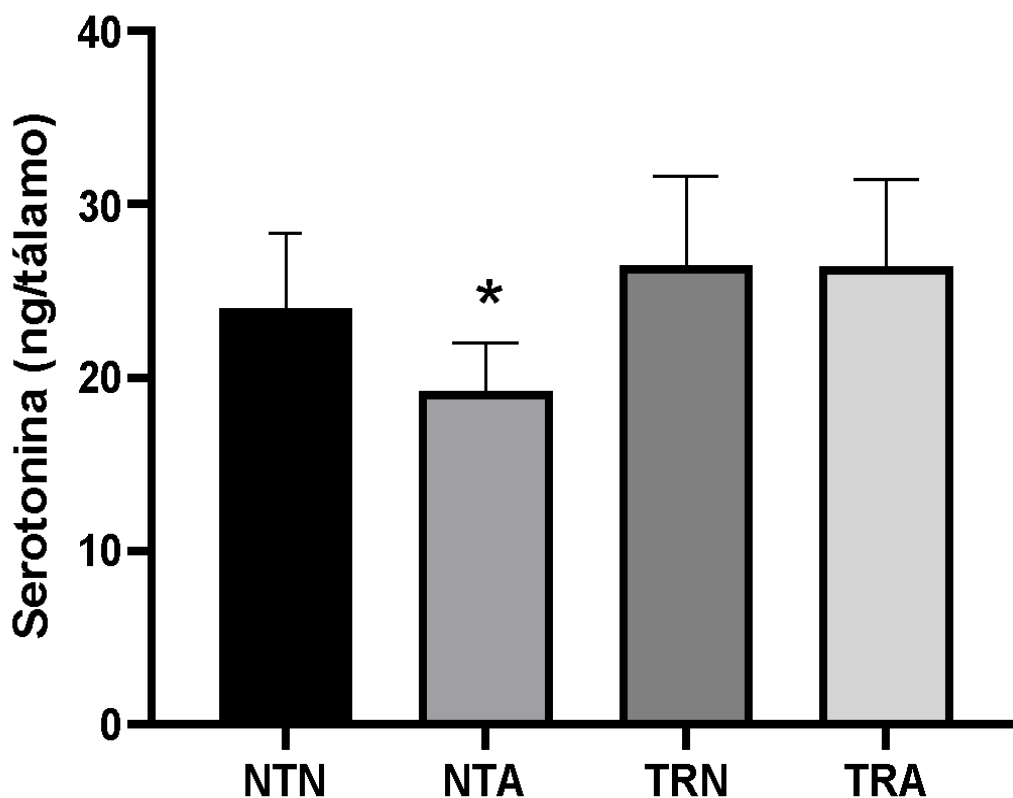
Observou-se que o grupo que recebeu a salina ácida e não foi submetido ao protocolo de TR (NTA) apresentou maior concentração de IL-6 em comparação ao grupo NTN ( $p < 0,05$  com tamanho do efeito médio  $ES = 0,138$ ), o que demonstra que a salina ácida aumentou a concentração de IL-6 nos animais. O grupo TRA apresentou uma concentração menor de IL-6 em relação ao grupo NTA ( $p < 0,05$  com tamanho do efeito pequeno  $ES = 0,044$ ), o que sugere que o TR foi capaz de diminuir a concentração de IL-6 nos animais. Observou-se que no grupo TRA, os animais possuíam valores semelhantes de concentração de IL-6 aos do grupo TRN, o que permite inferir que o TR foi capaz de reduzir os valores desta citocina nos animais doentes.

Ao se avaliar a concentração de IL-10, observou-se comportamento semelhante. Os grupos não treinados (NTN e NTA) apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$  com tamanho do efeito grande  $ES = 0,187$ ), demonstrando que o grupo que recebeu a salina ácida apresentou maior concentração de IL-10. Quando se comparou os grupos que receberam a salina ácida (NTA e TRA) percebeu-se diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$  com tamanho do efeito grande  $ES = 0,256$ ) sugerindo que o TR diminuiu a concentração de IL-10.

#### **4.6 Serotonina no Tálamo**

A Figura 16 apresenta a concentração de serotonina no tálamo dos animais experimentais após a eutanásia.

Figura 16 - Concentração de Serotonina no tálamo. Valores expressos em nanograma/tálamo. NTN: grupo não treinado salina neutra; NTA: grupo não treinado salina ácida; TRN: grupo treinamento resistido salina neutra; TRA: grupo treinamento resistido salina ácida. \* $p < 0,05$  vs TRA.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Observou-se que o grupo que recebeu salina ácida e não foi submetido ao protocolo de TR (NTA) apresentou menor concentração de serotonina em comparação ao grupo que recebeu a salina ácida e foi submetido ao protocolo de TR ( $p < 0,05$  com tamanho do efeito grande  $ES = 0,262$ ). O grupo NTA apresentou uma tendência de queda na concentração de serotonina em comparação ao grupo NTN ( $p = 0,07$ ). Este resultado demonstra que o modelo experimental de hiperalgesia alterou a via descendente moduladora da dor e sugere um efeito importante do TR em aumentar a concentração da serotonina.

#### 4.7 Coeficiente de Correlação IL-6, IL-10, Serotonina e Limiar de retirada da pata

Os resultados da análise do coeficiente de correlação de Pearson, considerando a citocinas (IL-6 e IL-10), serotonina e a dor são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Correlação entre as citocinas IL-6 e IL-10 a Serotonina e a dor. \* para valor de  $p < 0,05$ .

	IL-6	IL-10	Serotonina
Limiar retirada pata 2 dias	$r = - 0,43^*$	$r = - 0,42^*$	$r = 0,32$
Limiar retirada pata 10 dias	$r = - 0,26$	$r = - 0,22$	$r = 0,43^*$
Limiar retirada pata 18 dias	$r = 0,35$	$r = - 0,14$	$r = 0,19$

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

A correlação entre a citocina pró-inflamatória (IL-6) e a dor avaliada no 2º dia pós-aplicação da solução salina foi de  $- 0,43$  (correlação moderada com valor de  $p < 0,05$ ). Esta correlação negativa indica que as variáveis foram inversamente relacionadas, ou seja, quanto menor o limiar de retirada da pata dos animais (hiperalgesia mecânica) maior a concentração de IL-6. Comportamento semelhante ocorreu com a citocina anti-inflamatória (IL-10) e a dor no 2º dia pós-aplicação da solução salina, com valor de  $r$  de  $- 0,42$  (correlação moderada com valor de  $p < 0,05$ ).

Em relação a serotonina, foi possível observar uma correlação entre ela e a dor no 10º dia pós-aplicação da solução salina, com  $r$  valor de  $0,43$  (correlação moderada com valor de  $p < 0,05$ ). A correlação entre as variáveis foi positiva, ou seja, quanto maior o limiar de retirada da pata (pressão do estesiômetro nas patas) maior foi a concentração de serotonina no tálamo dos animais.

## 5 DISCUSSÃO

A prevenção e a cura definitiva da FM permanecem desconhecidas. O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito preventivo do TR em animais com dor difusa semelhante à da FM. Os resultados desta pesquisa apontam que o treinamento resistido prévio à indução da FM foi eficaz na redução da hiperalgesia mecânica, aumento do desempenho físico dos animais, diminuição da concentração de IL-6 e IL-10 no músculo gastrocnêmio e aumento de serotonina no tálamo. O ganho de peso corporal foi semelhante entre os grupos. Também não houve alterações nas concentrações plasmáticas de substância P, IL-6 e IL-10.

Brito, Rasmussen e Sluka (2017) relataram que a inatividade física pode ser um mecanismo desencadeador da dor crônica como a da FM e que o exercício físico, por meio da contração muscular, estimula fibras nociceptivas (C e A $\delta$ ) que promovem analgesia pela ativação de mecanismos inibitórios endógenos, que incluem opióides e serotonina. Rabelo *et al.* (2015) também sustentam a hipótese de que o exercício físico ativa as vias descendentes da dor, modulando tanto a neurotransmissão dopaminérgica, quanto a serotoninérgica. Vale salientar que esse efeito modulatório nociceptivo pode ser bidirecional (facilitatório ou inibitório) e que exercícios com intensidade próxima à exaustão podem ocasionar hiperalgesia (Lima; Abner; Sluka, 2017).

Essa relação entre atividade e inatividade física foi reproduzida no presente estudo usando-se o TR. Quando avaliado o limiar de retirada da pata entre os grupos NTA e TRA, ficou evidente que o grupo que realizou o protocolo de treinamento por 10 semanas apresentou um limiar de retirada da pata mais alto que seu controle não treinado, o que demonstrou que o TR foi eficaz na modulação da dor e reduziu a hiperalgesia mecânica nesses animais.

O estudo de Santos (2021) com ratos Wistar induzidos a dor semelhante à da FM, apresentou resultados equivalentes. Os animais que realizaram TR por 4 semanas apresentaram aumento no limiar de retirada da pata em comparação ao do grupo sedentário. Rezende *et al.* (2019) em um estudo com ratas induzidas à dor com solução salina ácida, demonstraram que após 3 semanas de exercício físico aeróbico de baixa intensidade, na esteira, os animais apresentaram aumento no limiar de retirada da pata, e constataram uma redução dos níveis de dor. Estudos em humanos com FM também demonstraram o efeito analgésico do TR na dor crônica da FM (Andrade; Sieczkowska; Vilarino, 2019; Maestre-Cascales; Lozano; González, 2019; Silva *et al.*, 2019).

Importante observar que após a indução da dor com a aplicação da salina ácida, o grupo TRA apresentou diminuição do limiar de retirada da pata em comparação com seus valores na

linha de base, mas o resultado apresentado foi significativamente maior que seu controle. Outro ponto a se destacar foi que o limiar de retirada da pata do grupo TRA voltou mais rápido aos valores de normalidade do que o do grupo NTA, demonstrando um efeito preventivo do TR na dor.

No que tange à prevenção da dor, Sluka *et al.* (2013) mostraram que a corrida voluntária, realizada por 8 semanas, foi capaz de prevenir a diminuição do limiar mecânico de retirada de pata dos animais experimentais em relação ao seu controle sedentário, produzindo analgesia antes da indução da dor muscular crônica. Brito, Rasmussen e Sluka (2017) também observaram que a atividade física regular, realizada por 8 semanas com camundongos, foi capaz de prevenir a hiperalgesia mecânica. Os autores sugeriram que o exercício aeróbio regular em rodas de corrida diminuiu a dor em nível central, pela ativação de receptores opioides nas vias inibitórias descendentes. Eles concluíram, ainda, que a inatividade física pode ser um fator importante na transição da dor aguda para dor crônica.

Pesquisas envolvendo animais e humanos fornecem fortes indicativos de que o exercício físico, realizado de maneira contínua, adapta o sistema imunológico e pode estar relacionado ao comportamento algico. Apesar de sessões únicas de exercícios estarem relacionadas ao aumento transitório da inflamação, o exercício físico regular pode ser utilizado como tratamento preventivo, na medida que reduz a dor. Dessa maneira, sessões repetidas de exercícios devem ser utilizadas como intervenção de primeira linha em indivíduos com dor crônica (Lesnak; Berardi, Sluka, 2023).

No tocante ao desempenho físico foi possível observar variações significativas nos grupos que realizaram o TR ao final da décima semana. O protocolo de TR utilizado nesta pesquisa assemelhou-se ao proposto pelo ACMS (2018) para indivíduos com FM, que recomendou exercícios com frequência de 2 a 3 vezes por semana, com intensidade de 40 a 80% de 1RM, 2 a 4 séries de 4 a 5 repetições, e progressão gradual para 8 a 12 repetições (força muscular), e 15 a 25 repetições (resistência muscular). Da Silva *et al.* (2022), em estudo de revisão sistemática com meta-análise, relataram que é possível diminuir a dor de mulheres com FM por meio do TR com intensidade moderada a alta, 1 a 2 séries, de 4 a 20 repetições, 2 vezes por semana, por 8 a 12 semanas de treino. No presente estudo os animais dos grupos TRN e TRA apresentaram melhor desempenho em comparação com seus controles NTN e NTA.

Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Santos (2021), em que animais submetidos ao mesmo protocolo de indução da hiperalgesia, por meio de salina ácida, foram submetidos a 4 semanas de TR, 3 vezes por semana; ao final do estudo, foi demonstrada melhora na força muscular dos animais treinados em comparação ao grupo inativo. Lovison *et*

*al.* (2018) conduziram um estudo com ratos Wistar induzidos à dor neuropática e submetidos ao treinamento resistido em escada durante 14 semanas. Ao final do treinamento resistido os animais apresentaram aumento da área de secção transversa do músculo solear, o que sugeriu hipertrofia. De acordo com os autores, esse incremento de massa muscular relacionou-se ao aumento na quantidade de miofibrilas e à maior atividade de síntese proteica muscular, essenciais para produção de força.

Kan *et al.* (2023) realizaram terapia combinada com exercícios de força, amplitude de movimento (ADM) e aeróbio, por 3 semanas, em indivíduos com FM. A intensidade do exercício era calculada individualmente para evitar sobrecargas. Os participantes apresentaram melhora significativa nas habilidades motoras e nos sintomas clínicos da FM como dor, funcionalidade e qualidade de vida. Os autores consideraram a hipótese de que o exercício usado pode melhorar distúrbios comportamentais por meio da normalização funcional do sistema mesocorticolímbico (relacionado ao mecanismo de recompensa).

O aumento da força muscular é importante e está envolvido na melhora da funcionalidade e qualidade de vida em indivíduos com FM (Gavi *et al.*, 2014; Izquierdo-Alventosa *et al.*, 2020; Larsson *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2019). Esta é uma síndrome crônica caracterizada por dor constante, generalizada, associada a sono não reparador, ansiedade, depressão, rigidez, fadiga e problemas cognitivos (Wolfe *et al.*, 2010). Uma das principais queixas dos pacientes com FM é a dor (Raja *et al.*, 2020), e uma abordagem terapêutica não-medicamentosa utilizada no tratamento da dor nestes pacientes é a atividade física (Izquierdo-Alventosa *et al.*, 2020).

Nesta pesquisa, o limiar de retirada da pata foi maior no grupo que realizou o TR prévio; assim, é preciso considerar mecanismos capazes de explicar tal achado. Tsiloni *et al.* (2016) relataram que a patogênese definitiva para FM ainda é desconhecida, mas que níveis séricos de alguns biomarcadores como substância P, juntamente com as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF, estão envolvidas neste processo. Para os autores, mastócitos do tálamo liberam moléculas neuro-sensibilizantes como IL-6, TNF e SP que contribuem para o aumento da dor e inflamação.

No presente estudo, a concentração plasmática de substância P não foi significativamente diferente entre os grupos experimentais ( $p > 0,05$ ). Chen *et al.* (2014), em estudo com ratos, avaliaram os efeitos da corrida forçada em esteira na concentração de SP, nos gânglios da raiz dorsal da medula. Os autores descobriram que o exercício impediu o aumento do nível de SP, e que seja possível que a diminuição desta substância tenha atenuado o processo inflamatório e, conseqüentemente, reduzido a dor nestes animais. Em contrapartida, Rezende

*et al.* (2019), em estudo com ratas induzidas a dor crônica da FM e tratadas com exercícios aeróbios de baixa intensidade em esteira rolante, não observaram diferença da SP plasmática nos grupos induzidos.

Mackawan *et al.* (2007) realizaram estudo em que estimularam mecanorreceptores aferentes articulares e musculares por meio de técnicas que trabalham a ADM com o objetivo de diminuir a dor crônica. Os autores concluíram que este estímulo foi capaz de diminuir a concentração de substância P e modular a dor em nível da medula espinhal (teoria do portão da dor).

Níveis elevados de substância P podem acarretar aumento de citocinas pró-inflamatórias. Esse processo inflamatório pode ocorrer quando a substância P for liberada das fibras nervosas sensitivas, e acarretar aumento da concentração de IL-6, dentre outras interleucinas (Salemi *et al.*, 2003; Wallace *et al.*, 2001). Níveis plasmáticos elevados de citocinas suportam a hipótese de que a inflamação sistêmica crônica pode ser a base da fisiopatologia da FM (Ernberg *et al.*, 2018).

Apesar do limiar de retirada da pata dos animais que realizaram o protocolo de TR ter sido maior que o dos grupos que não realizaram o protocolo, os níveis séricos de substância P, IL-6 e IL-10 não parecem ter influenciado o resultado. De acordo com Peake *et al.* (2015) algumas citocinas, como IL-6 e IL-10, que são secretadas no músculo, parecem não entrar na circulação ou não serem secretadas em quantidade suficiente para atingir a circulação, e essa pode ser uma justificativa para os achados desta pesquisa.

No presente estudo, os níveis plasmáticos de IL-6 não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ( $p > 0,05$ ), entretanto, na análise muscular foi possível observar diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Esse achado está em consonância com o que foi esperado do modelo de hiperalgisia (Brun *et al.*, 2022). O grupo NTA apresentou valores estatisticamente significativos maiores na concentração muscular de IL-6 em relação aos grupos NTN e TRA. Outro fator importante a ser salientado é que o grupo NTA foi o que apresentou menor limiar de retirada da pata, o que demonstra maior hiperalgisia mecânica.

Os primeiros dias pós-injeção da salina ácida são os que mais geram hiperalgisia. A relação entre o limiar de retirada da pata e a concentração muscular de IL-6 foi evidenciada no presente estudo pela correlação das variáveis. No segundo dia pós-indução, quanto maior o nível da referida citocina, menor foi o limiar de retirada da pata dos animais, sendo que o TR prévio inibiu a IL-6 muscular, com influência direta na redução da hiperalgisia mecânica.

A patogênese da FM continua complexa, ainda que fenômenos como o de sensibilização

central e periférica possam ter papel relevante em sua etiologia, visto que as sensibilizações geram um desequilíbrio nos biomarcadores imunológicos (Andrés-Rodríguez *et al.*, 2019). Níveis elevados de IL-6 e mais baixos de IL-10 estão associados à FM. Pesquisas sugeriram que desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias podem diminuir o limiar da dor e ocasionar sensibilização dos nervos periféricos a estímulos nociceptivos (Rodríguez-Pinto *et al.*, 2014).

Mandieta *et al.* (2016) descreveram que a FM está associada às alterações nos níveis sistêmicos de citocinas pró-inflamatórias que modulam respostas no sistema nervoso simpático e eixo HPA. Concentrações elevadas de IL-6 e IL-8 em pacientes com FM se correlacionaram com escores clínicos da doença, o que sugeriu efeito sinérgico de prolongamento da dor crônica dos pacientes com FM e se correlacionaram significativamente, também, com a gravidade dos sintomas. Ernberg *et al.* (2018) verificaram que mulheres com FM, comparadas a um grupo controle saudável, apresentavam concentrações plasmáticas mais elevadas de IL-6, o que sugeriu que o aumento desta citocina pode estar relacionada à fisiopatologia da doença.

Essa associação pode ser observada nos achados desta pesquisa, em que o grupo controle saudável (NTN) foi o que apresentou menor concentração muscular de IL-6. Em contrapartida, o grupo NTA foi o que apresentou maior concentração muscular desta citocina e, conseqüentemente, menor limiar de retirada da pata (maior hiperalgesia).

Para Marino *et al.* (2023) níveis aumentados da expressão de IL-6 na medula espinhal e gânglios da raiz dorsal (via ascendente nociceptiva) estão associados à dor. Em seu estudo foi constatado que a IL-6 possui papel fundamental na FM, por ativar a via Jak/STAT (via intracelular envolvida em múltiplos processos relacionados ao crescimento celular, diferenciação, proliferação e apoptose) e que sua modulação poderia atenuar a dor em pacientes com FM. Simon *et al.* (2021) descreveram que a via Jak/STAT é uma via de transdução de sinal intracelular que pode ser desencadeada por numerosas citocinas, o que pode levar à produção adicional de citocinas pró e anti-inflamatórias e enzimas localmente destrutivas. O envolvimento dessas citocinas na sinalização da dor é implicado pela expressão de receptores de citocinas associados a neurônios sensoriais ou células gliais vizinhas. É importante observar que a ativação da via de sinalização Jak/STAT pode diminuir ou intensificar a experiência dolorosa, a depender dos mecanismos intracelulares ativados.

Uma das maneiras de modular a IL-6 é por meio do exercício físico. Louw *et al.* (2021) relataram que o exercício e o movimento devem ser o tratamento de primeira linha para indivíduos com dor persistente. Para Nash *et al.* (2023) a duração do exercício é determinante para resposta de IL-6 e o aumento na sua intensidade amplifica a resposta plasmática desta

citocina. Os autores relataram, ainda, que é necessária uma intensidade mínima para que haja uma resposta de IL-6, em exercícios de curta duração, e que atividades com esta característica podem ser benéficas para saúde do indivíduo, mas não irão alterar os níveis de IL-6. Do ponto de vista terapêutico, o treinamento físico de longo prazo, pode diminuir níveis plasmáticos crônicos de IL-6 e contribuir para prevenção ou até mesmo promover o controle da progressão de doenças inflamatórias crônicas.

Aguiar *et al.* (2015) avaliaram um protocolo de treinamento resistido de 60 a 75% de 1RM, combinado a exercícios de flexibilidade, nos marcadores inflamatórios, em indivíduos com dor crônica no joelho. Ao final de 12 semanas, observaram redução significativa na dor e nas concentrações séricas de IL-6. Forti *et al.* (2014) observaram que 12 semanas de treinamento resistido progressivo melhoraram o desempenho muscular de idosos e diminuíram significativamente níveis sanguíneos de IL-6. Rezende *et al.* (2019) também observaram redução dos níveis sanguíneos de IL-6 por meio do exercício aeróbio de baixa intensidade em ratas com FM experimental.

Na presente pesquisa foi possível observar o benefício preventivo do TR nas concentrações musculares de IL-6. O grupo NTA apresentou concentrações significativamente maiores de IL-6 que o grupo TRA, o que evidenciou que o protocolo de TR exerceu efeito protetor, com menor concentração desta miocina após a indução. Observou-se que os níveis de IL-6 no grupo TRA ficaram próximos aos do controle saudável (TRN). Resultados semelhantes foram apresentados por Bote *et al.* (2013), os autores observaram aumento da liberação de IL-6 pelos monócitos, em indivíduos saudáveis, após exercício aeróbio e diminuição dessa liberação em pacientes com FM. Para Gleeson *et al.* (2011) a redução do nível de IL-6 em indivíduos com FM pode estar relacionada ao efeito anti-inflamatório do exercício físico, que aumenta a produção e liberação de IL-10 e suprime a produção e liberação de interleucinas pró-inflamatórias.

Importante salientar o limiar de retirada da pata dos animais ao longo das mensurações. Percebeu-se que os animais do grupo NTA apresentaram limiares significativamente menores que os do grupo TRA, o que permite inferir a associação entre altas concentrações de IL-6 e a hiperalgesia mecânica difusa.

As citocinas estão relacionadas ao processo inflamatório (Coskun Benlidayi, 2019), e o aumento na concentração de IL-6 pode estar associado tanto ao sedentarismo (Benatti; Ried-Larsen, 2015) quanto ao exercício resistido (Villar-Fincheira *et al.*, 2021). Sharif *et al.* (2018) relataram, em seu estudo, que durante o exercício físico os músculos liberaram IL-6, que estimulou a secreção de IL-10, modulou a expressão de SP e gerou aumento no limiar de dor.

Ernberg *et al.* (2018) verificaram que 15 semanas de exercício resistido progressivo, em mulheres com FM, foram capazes de diminuir a dor generalizada dessas pacientes, mas não alteraram os níveis musculares de IL-6, IL-8 e TNF. Esses achados estão, em parte, consonantes com o presente estudo, em que se observou aumento no limiar de retirada da pata (dor) dos animais e a diminuição na concentração muscular de IL-6. Em estudo conduzido por Padilha *et al.* (2017), ratos Wistar foram submetidos ao exercício resistido de escalada, por 6 semanas; os autores concluíram que o exercício foi capaz de atenuar o estado inflamatório, reduzir os níveis plasmáticos de IL-6 e aumentar IL-10, além de prevenir danos musculares nos animais. No presente estudo não foram observadas diferenças nos níveis plasmáticos de IL-6 e IL-10.

Apesar de bem caracterizado o papel pró-inflamatório de IL-6, ao analisar sua função no contexto do exercício físico, ela pode exercer uma ação anti-inflamatória, visto que o aumento desta citocina induz a produção de IL-10, citocina anti-inflamatória (Benatti; Pedersen, 2015). No presente estudo, o grupo NTA foi o que apresentou maiores concentrações musculares de IL-10, e, apesar deste grupo não ter realizado o TR, este aumento pode estar relacionado às altas concentrações de IL-6. Este resultado permite inferir que, para responder ao aumento deste marcador inflamatório, os animais deste grupo apresentaram maiores concentrações de IL-10.

Este comportamento foi observado em estudo desenvolvido por Bazzichi *et al.* (2007), em que os níveis sanguíneos de IL-10 foram maiores em pacientes com FM do que nos seus controles. Os autores concluíram que o aumento em IL-10 foi um mecanismo compensatório devido ao seu papel anti-inflamatório e que este aumento relacionou-se ao aumento de IL-6.

Para Lee *et al.* (2013) a IL-10 tem propriedades anti-alodínicas e anti-hiperalgésicas, os autores sugerem que ela pode ser liberada em função de mecanismo compensatório frente à supressão de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-6. Steenseberg *et al.* (2003) realizaram infusões plasmáticas de IL-6 em indivíduos adultos saudáveis e verificaram que este estímulo foi capaz de induzir um aumento nos níveis de IL-10. Em outros estudos, em pacientes com FM, foi relatado aumento plasmático em IL-10 (Zhang *et al.*, 2008; Ranzolin *et al.*, 2016) entretanto, vale ressaltar que, apesar do grupo NTA apresentar maior concentração muscular de IL-10, este não foi um fator protetor para dor, visto que os animais deste grupo apresentaram um menor limiar de retirada da pata (maior hiperalgesia mecânica).

Leung *et al.* (2016) sugeriram que atividade física regular reduz as citocinas inflamatórias e aumenta a liberação de IL-10 em indivíduos com FM, e que este aumento de IL-10 está intimamente ligado a analgesia provocada pelo exercício.

Resultado semelhante ao presente estudo foi encontrado por Alvandi *et al.* (2014), que

realizaram 10 semanas de treinamento resistido em adultos jovens e concluíram que ele foi capaz de aumentar a força muscular e diminuir o cortisol, mas não foi capaz de alterar significativamente os níveis de IL-10. Em contrapartida Martins *et al.* (2015) demonstraram que o treinamento resistido moderado, realizado por 14 semanas, em homens sedentários, foi capaz de reduzir os níveis sanguíneos de TNF e IL-6 e aumentar os níveis de IL-10. A realização de exercícios excêntricos, com ratos, permitiu verificar a importância da IL-10 no controle da dor. Para os autores, terapias baseadas em exercícios podem ser interessantes para o manejo das dores musculares crônicas (Alvarez *et al.*, 2017).

Exercício físico realizado de maneira contínua pode diminuir a expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1 e IL-6) e aumentar a expressão das citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10) no tecido muscular. Este aumento das citocinas anti-inflamatórias pode atuar de forma protetiva na saúde dos indivíduos com dores crônicas (Burghardt *et al.*, 2019; Conroy *et al.*, 2016). Eizadi, Laleh e Khorshidi (2018) relataram que o efeito anti-inflamatório do treinamento aeróbico regular pode ser atribuído a IL-10.

Assim como em IL-6, no segundo dia pós-indução da hiperalgia mecânica, observou-se correlação negativa entre as concentrações musculares de IL-10 e o limiar de retirada da pata. Diferente dos estudos apresentados, na presente pesquisa, quanto maior a concentração de IL-10 menor foi o limiar de retirada da pata dos animais. Esta correlação pode ser explicada pela alta concentração de IL-10 no grupo NTA, que teve o menor limiar de retirada da pata dentre os grupos experimentais. O grupo em questão foi o que apresentou maiores concentrações de IL-6 e os animais deste grupo não realizaram TR. Estudos apontaram que a inatividade física foi capaz de aumentar a dor, a fadiga e piorar a qualidade de vida de indivíduos com FM (Ellingson *et al.*, 2012; Vincent *et al.*, 2014; Segura- Jiménez *et al.*, 2017; Sieczkowska *et al.*, 2020; Karacay, Sahbaz, Ceylan, 2022). O aumento de IL-6 acrescido da inatividade física podem ter potencializado a hiperalgia mecânica no grupo NTA, fazendo com que o aumento de IL-10 não fosse suficiente para amenizar os sintomas dolorosos desses animais.

Na presente pesquisa, as médias da concentração muscular de IL-10 foram menores nos grupos que realizaram TR prévio (TRN e TRA) em relação aos que não realizaram o protocolo de treinamento (NTN e NTA). Vale destacar que os grupos NTA e TRA apresentaram diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) nas concentrações musculares de IL-10, sendo que o grupo que realizou TR apresentou diminuição nos valores.

Para Gebhardt e Krüger (2022) uma possível explicação para tal achado pode estar relacionada ao próprio exercício. Os autores relataram que qualquer atividade física que promova contração do músculo esquelético promoverá liberação de diversas moléculas

sinalizadoras (como as miocinas) e que a qualidade e a quantidade das moléculas secretadas dependerão do modo, duração e intensidade do exercício.

As miocinas desempenham um papel importante no metabolismo humano por meio do seu envolvimento em mecanismos homeostáticos centrais, ao gerar uma comunicação entre o músculo e outros órgãos, incluindo o cérebro. O aumento na IL-6, derivada do músculo após o exercício, exerce efeitos anti-inflamatórios, por estimular citocinas anti-inflamatórias como IL-1 e IL-10 (Fiuza-Luces *et al.*, 2018). Esse controle homeostático, talvez, seja a explicação de porque os grupos saudáveis (NTN e TRN) não apresentaram diferenças entre as concentrações das miocinas.

Entretanto, pode ser que o aumento de IL-6 não seja suficiente para aumentar a concentração de IL-10. Cornish *et al.* (2018) avaliaram o efeito de três intensidades diferentes de TR na liberação sistêmica de IL-6 em idosos. Cada sessão de exercícios incluiu seis aparelhos de musculação; utilizaram as intensidades de 60%, 72% e 80% de 1-RM, o volume para todos os exercícios foi o mesmo. Os autores não observaram alterações significativas nas concentrações sanguíneas de IL-6. Já no estudo de Lira *et al.* (2020), homens treinados realizaram protocolo de TR recreativamente com intensidade que variava de 50 a 65% de 1RM e observaram redução significativa de IL-6 sanguínea no pós-exercício em relação ao repouso.

Em pesquisa conduzida por Cullen *et al.* (2016), os participantes realizaram 3 sessões de exercícios em cicloergômetro, concluídas num período de 2 semanas, com um mínimo de 3 dias de intervalo. As sessões de exercícios tinham duração de 35 minutos e a intensidade foi classificada em leve, moderada e alta, com VO<sub>2</sub>max variando de 50 a 80%. Os autores relataram pequenos aumentos, mas significativos, na IL-6 plasmática, sendo que no exercício de alta intensidade este aumento foi ainda maior, em relação às intensidades leves e moderadas. Entretanto não houve alteração plasmática de IL-10, o que permitiu inferir que o aumento de IL-6 pode não ter sido suficiente para induzir respostas anti-inflamatórias sistêmicas após o exercício. Resultado semelhante foi encontrado por Salm *et al.* (2019), em estudo com 28 mulheres diagnosticadas com FM. As participantes realizaram 6 semanas de exercícios aquáticos e ao final do protocolo apresentaram diminuição na dor, na concentração sérica de IL-6, sem apresentar alterações significativas nas concentrações de IL-10.

Assim, uma hipótese levantada neste estudo para as baixas concentrações musculares de IL-10 nos grupos treinados, pode estar na relação IL-6/IL-10 e o protocolo de TR utilizado na pesquisa. O efeito anti-inflamatório do TR prévio foi demonstrado por meio da diminuição de IL-6 muscular nos grupos TRN e TRA, sendo que os baixos níveis desta miocina nestes grupos podem não ter sido suficientes para ativar a alça de feedback que tornassem IL-10

hiperativa. Os achados do presente estudo indicam que o TR exerceu efeito positivo, na medida que preveniu o aumento da resposta inflamatória muscular, e conseqüentemente reduziu a hiperalgesia mecânica nos animais treinados, após a indução da dor crônica

Outro importante achado da pesquisa está na possível modulação preventiva da dor através do TR pela via serotoninérgica (via descendente inibitória da dor). O grupo que apresentou menor limiar de retirada da pata foi o que apresentou menor concentração de serotonina (NTA) e os grupos que realizaram o protocolo de TR prévio foram os que apresentaram maiores concentrações deste neurotransmissor.

Neste estudo, os animais do grupo NTA foram os que apresentaram menores concentrações de serotonina no tálamo (19,23 ng/tálamo) e os que apresentaram menor limiar de retirada da pata no teste de Von Frey. Os animais dos grupos que realizaram o TR apresentaram concentrações de serotonina maiores (TRN – 26,49 ng/tálamo e TRA – 26,40 ng/tálamo) e um limiar de retirada da pata no teste de Von Frey também maior, o que permite inferir que o TR elevou os níveis de serotonina e foi capaz de modular a hiperalgesia mecânica desses animais. Reforçando este achado, no presente estudo, houve correlação positiva entre a serotonina e o limiar de retirada da pata no 10º dia pós-injeção da salina ácida, o que evidencia que quanto maior a concentração de serotonina, maior o limiar de retirada da pata dos animais, e confirma o efeito analgésico preventivo do TR por meio da ação da serotonina.

Ferrarini *et al.* (2021), em estudo com modelos animais que realizaram diferentes modalidades de exercícios (resistido e aeróbio), apresentaram melhorias surpreendentes na hiperalgesia mecânica, e após uma semana de exercício, os animais apresentaram maior limiar de retirada da pata (redução da hiperalgesia mecânica), em relação ao grupo controle. Para os autores, o exercício físico, independente da modalidade, foi eficaz na redução da dor e a possível hipótese para tal resultado estaria no controle da via inibitória descendente da dor, por meio da regulação do sistema dopaminérgico e serotoninérgico.

Em estudo de revisão sistemática, Sousa *et al.* (2023) destacaram que programas de exercícios combinados (resistido e aeróbio) têm melhores efeitos nos sintomas de indivíduos com FM do que quando realizados de forma isolada, e que estes programas geram um aumento nos níveis de serotonina e de opióides em vias inibitórias centrais, o que lhes permitiu sugerir que o exercício pode reduzir a dor mediante sistemas inibitórios endógenos. Para os autores, exercícios aeróbicos são essenciais para o transporte e uso de oxigênio; o treinamento resistido é fundamental para ganhar massa muscular e desempenho nas tarefas diárias dos pacientes e o alongamento auxilia na sua mobilidade.

Para Zhou *et al.* (2022), a prática regular de exercício aeróbio na forma de corrida

voluntária em roda, por 30 minutos, durante 15 dias, alivia a dor e a ansiedade em modelo animal. Segundo os autores, o aumento da liberação de serotonina relacionada ao exercício foi capaz de modular bidirecionalmente (vias ascendente e descendente) a sensibilização da dor, os comportamentos de ansiedade, e melhorar a plasticidade sináptica no córtex cingulado anterior.

Saeed *et al.* (2023) descreveram a prática de exercícios como capaz de aumentar a secreção de serotonina. Eles compararam grupos que realizavam corridas de longa distância, atletas do levantamento de peso e jogadores de Badminton, e verificaram que houve um aumento na serotonina no pós-teste em relação ao pré-teste. Os autores ainda recomendaram que os indivíduos praticassem exercícios, uma vez que o aumento desse neurotransmissor esteve ligado a uma melhora na qualidade de vida das pessoas. Naugle *et al.* (2023) relataram a importância de manter-se ativo até idades mais avançadas, pois a medida que se envelhece, a capacidade do SNC em modular endogenamente a dor deteriora-se significativamente, o que aumenta, assim, o risco de dor crônica em idosos. Estilo de vida sedentário e diminuição da atividade física podem contribuir para o declínio da modulação endógena da dor associada ao envelhecimento.

A partir dos resultados apresentados neste estudo é possível inferir que os animais não treinados que receberam a salina ácida apresentam níveis mais elevados de IL-6 e mais baixos de serotonina, o que gera diminuição significativa no limiar de retirada da pata dos animais deste grupo, após a indução da dor. Apesar desse ser o grupo com níveis mais elevados de IL-10, esta citocina anti-inflamatória não foi capaz de modular a dor dos animais. Em contrapartida, o grupo que recebeu a salina ácida e realizou o TR prévio apresentou menor concentração de IL-6 em comparação a seu controle não treinado, e foi o grupo que apresentou maior concentração de serotonina no tálamo. Embora este grupo, logo após a injeção da salina ácida, tenha apresentado diminuição no limiar de retirada da pata, rapidamente, estes valores voltaram aos níveis da linha base, diferentemente do seu controle não treinado. Os resultados permitem inferir que o TR prévio é capaz de minimizar a dor nos animais de duas formas: através da via ascendente excitatória (diminuição de IL-6) e descendente serotoninérgica (aumento de serotonina).

Os achados do presente estudo indicam que o TR exerce efeito preventivo sobre os desfechos de dor em um modelo animal de fibromialgia, por meio da modulação de biomarcadores centrais (via serotoninérgica) e periféricos (liberação de miocinas IL-6 e IL-10). Isso significa que a aquisição e manutenção de um estilo de vida ativo, com a prática regular de TR, pode atenuar os efeitos negativos da dor crônica em pessoas que podem desenvolver a FM

ao longo da vida.

Entretanto, é importante salientar que se trata de um estudo pré-clínico, e que os achados devem ser interpretados e aplicados na prática clínica com cautela. Mais pesquisas devem ser desenvolvidas utilizando outros protocolos de TR em modelo animal, como agachamento, levantamento de peso e o TR isométrico, com variações no volume, intensidade e frequência utilizados. Vale relatar que, como os mecanismos de surgimento da dor crônica como a da FM são complexos, sugere-se então, para futuros estudos, esclarecer o efeito do TR prévio, assim como no desenvolvimento da doença, em outras vias de modulação como a dos opióides endógenos, a noradrenérgica e a dos endocanabinóides. Por fim, estudos com humanos relacionando o TR e a FM, tanto na prevenção quanto no tratamento da doença, também são desejáveis.

## 6 CONCLUSÃO

O TR prévio à indução da fibromialgia:

- Diminui a hiperalgesia mecânica experimentada pelas ratas, após a aplicação de salina ácida.
- Aumenta o limiar de retirada da pata traseira dos animais que receberam a salina ácida (ratas com hiperalgesia mecânica bilateral semelhante à dor da FM).
- Aumenta a força muscular dos animais treinados em comparação aos animais não treinados.
- Aumenta a concentração de serotonina no tálamo dos animais, com influencia direta na redução da hiperalgesia mecânica.
- Não altera as concentrações séricas de IL-6 e IL-10, entretanto, diminuiu a concentração de SP no grupo que recebeu a salina neutra (TRN).
- Diminui a concentração muscular de IL-6 e IL-10 dos animais, com influencia direta na redução da hiperalgesia mecânica.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, Grazielle Cordeiro et al. Effects of an exercise therapy protocol on inflammatory markers, perception of pain, and physical performance in individuals with knee osteoarthritis. **Rheumatology International**, v. 35, p. 525-531, 2015.

AGUILERA, M.; PAZ, C.; COMPAÑ, V.; MEDINA, J. C.; FEIXAS, G. Cognitive rigidity in patients with depression and fibromyalgia. **International Journal of Clinical and Health Psychology**, Granada, v. 19, n. 2, p. 160-164, 2019.

AHMED, R.; SOLIMAN, N.; GHEIT, R. A. E.; ELWAN, S. Serum interleukin-6 in primary fibromyalgia syndrome patients: impact on disease burden, severity, quality of life and sleep. **The Egyptian Rheumatologist**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 15-18, 2022.

ALI, A.; MCCARTHY, P. L. Complementary and integrative methods in fibromyalgia. **Pediatrics in Review**, [s. l.], v. 35, n. 12, p. 510, 2014.

ALVANDI, H.; SALEHZADEH, K.; NAJAFZADE, M. R.; KALAN, A. T. The effect of strength training on anti-inflammatory cytokines, cortisol and testosterone in overweight men. **European Journal of Experimental Biology**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 296-302, 2014.

ALVAREZ, P.; BOGEN, O.; GREEN, P. G.; LEVINE, J. D. Nociceptor interleukin 10 receptor 1 is critical for muscle analgesia induced by repeated bouts of eccentric exercise in the rat. **Pain**, [s. l.], v. 158, n. 8, p. 1481, 2017.

ALVES, R. C.; NEPOMUCENO, V. R.; MARSON, P. G.; BARTHOLOMEU NETO, J.; SILVEIRA, J. M.; RODRIGUES, E. S. R.; GOMES, A. O.; PORFÍRIO, P. M. N.; ARAUJO, W. N.; SILVA, K. C. C. Aspectos Epidemiológicos e Diagnóstico da Fibromialgia na Região Norte do Brasil. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. e53511427704, 2022.

AMIN, O. A.; ABOUZEID, S. M.; ALI, S. A.; AMIN, B. A.; ALSWAT, K. A. Clinical association of vitamin D and serotonin levels among patients with fibromyalgia syndrome. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, Auckland, v. 15, p. 1421-1426, 2019.

ANDRADE, A.; DE AZEVEDO KLUMB STEFFENS, R.; MENDES SIECZKOWSKA, S.; REIS COIMBRA, D.; TORRES VILARINO, G. Acute effect of strength training on mood of patients with fibromyalgia syndrome. **Reumatismo**, Milan, v. 71, n. 3, p. 141-147, 2019.

ANDRADE, A.; DE AZEVEDO KLUMB STEFFENS, R.; SIECZKOWSKA, S. M.; PEYRÉ TARTARUGA, L. A.; TORRES VILARINO, G. A systematic review of the effects of strength training in patients with fibromyalgia: clinical outcomes and design considerations. **Advances in Rheumatology**, London, v. 58, n. 1, p. 36, 2018.

ANDRADE, A.; SIECZKOWSKA, S. M.; VILARINO, G. T. Resistance training improves quality of life and associated factors in patients with fibromyalgia syndrome.

**PM & R**, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 703-709, 2019.

ANDRÉS-RODRÍGUEZ, L.; BORRÀS, X.; FELIU-SOLER, A.; PÉREZ-ARANDA, A.; ROZADILLA-SACANELL, A.; MONTERO-MARIN, J.; MAES, M.; LUCIANO, J. V. Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical trial. **Brain, Behavior, and Immunity**, San Diego, v. 80, p. 109-119, 2019.

ARAYA-QUINTANILLA, F.; GUTIÉRREZ-ESPINOZA, H.; MUÑOZ-YÁNEZ, M. J.; CAVERO-REDONDO, I.; ÁLVAREZ-BUENO, C.; MARTINEZ-VIZCAÍNO, V. Effectiveness of a multicomponent treatment versus conventional treatment in patients with fibromyalgia: Study protocol. **Medicine (Baltimore)**, Baltimore v. 99, n. 4, e18833, 2020.

ARGENTON, A. **Conceitos fundamentais de Cromatografia a líquido de Alto Desempenho (HPLC)**. Conselho Regional de Química–IV Região (SP). São José do Rio Preto, 2010.

BARAKAT, A.; HAMDY, M. M.; ELBADR, M. M. Uses of fluoxetine in nociceptive pain management: a literature overview. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 829, p. 12-25, 2018.

BAZZICHI, L.; ROSSI, A.; MASSIMETTI, G.; GIANNACCINI, G.; GIULIANO, T.; DE FEO, F.; CIAPPARELLI, A.; DELL'OSSO, L.; BOMBARDIERI, S. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v. 25, n. 2, p. 225-230, 2007.

BENATTI, F. B.; RIED-LARSEN, M. The effects of breaking up prolonged sitting time: a review of experimental studies. **Medicine Science in Sports Exercise**, Madison v. 47: 2053–2061, 2015.

BENATTI, Fabiana B.; PEDERSEN, Bente K. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases myokine regulation. **Nature Reviews Rheumatology**, London, v. 11, n. 2, p. 86-97, 2015.

BOBINSKI, F.; TEIXEIRA, J. M.; SLUKA, K. A.; SANTOS, A. R. S. Interleukin-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain. **Pain**, [s. l.], v. 159, n. 3, p.437-450, 2018.

BOTE, M. E.; GARCIA, J. J.; HINCHADO, M. D.; ORTEGA, E.. Fibromyalgia: anti-inflammatory and stress responses after acute moderate exercise. **PloS One**, San Francisco, v. 8, n. 9, p. e74524, 2013.

BRADLEY, L. A.; MCKENDREE-SMITH, N. L. Central nervous system mechanisms of pain in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders: behavioral and psychologic treatment approaches. **Current Opinion in Rheumatology**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p. 45-51, 2002.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. Resolução Normativa nº 37, de 15 de fevereiro de 2018. Diretriz da Prática de Eutanásia do Conselho Nacional de

Controle de Experimentação Animal – Conceia. Brasília, DF. 2018.

BRITES, N. M. Fibromialgia e a multidisciplinariedade. **Revista Uningá**, [s. l.], v. 41, n. 1, 2018.

BRITO, R. G.; RASMUSSEN, L. A.; SLUKA, K. A. Regular physical activity prevents development of chronic muscle pain through modulation of supraspinal opioid and serotonergic mechanisms. **Pain Reports**, [s. l.], v. 2, n. 5, e618, 2017.

BURGHARDT, R. D.; KAZIM, M. A.; RÜTHER, W.; NIEMEIER, A.; STRAHL, A. The impact of physical activity on serum levels of inflammatory markers in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. **Rheumatology International**, Berlin, v. 39, p. 793-804, 2019.

CABO-MESEGUER, A.; CERDÁ-OLMEDO, G.; MATA, J. L. T. Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos. **Medicina Clínica**, Madrid, v. 149, n. 10, p. 441-448, 2017.

CABRAL-SANTOS, C.; LIMA-JUNIOR, E. A.; FERNANDES, I. M. D. C.; PINTO, R. Z.; ROSA-NETO, J. C.; BISHOP, N. C.; LIRA, F. S. Interleukin-10 responses from acute exercise in healthy subjects: A systematic review. **Journal of Cellular Physiology**, Philadelphia, v. 234, n. 7, p. 9956-9965, 2019.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Reports**, [s. l.], v. 100, n. 2, p. 126, 1985.

CHARAN, J.; KANTHARIA, N.D. How to calculate sample size in animal studies?. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 303-306, 2013.

CHEN, Y. W.; TZENG, J. I.; LIN, M. F.; HUNG, C. H.; WANG, J. J. Forced treadmill running suppresses postincisional pain and inhibits upregulation of substance P and cytokines in rat dorsal root ganglion. **The Journal of Pain**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 827-834, 2014.

CHIMENTI, R. L.; FREY-LAW, L. A.; SLUKA, K. A. A mechanism-based approach to physical therapist management of pain. **Physical Therapy**, [s. l.], v. 98, n. 5, p. 302-314, 2018.

CHINN, S.; CALDWELL, W.; GRITSENKO, K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. **Current Pain and Headache Reports**, Philadelphia, v. 20, n. 4, p. 25, 2016.

CHOY, E. H. S. The role of sleep in pain and fibromyalgia. **Nature Reviews Rheumatology**, London, v. 11, n. 9, p. 513-520, 2015.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioural sciences**. 2nd ed. Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

COHEN, S. P.; VASE, L.; HOOTEN, W. M. Chronic pain: an update on burden, best

practices, and new advances. **The Lancet**, [s. l.], v. 397, n. 10289, p. 2082-2097, 2021.

CONROY, S. M.; COURNEYA, K. S.; BRENNER, D. R.; SHAW, E.; O'REILLY, R.; YASUI, Y., WOOLCOTT, C. G.; FRIEDENREICH, C. M. Impact of aerobic exercise on levels of IL-4 and IL-10: results from two randomized intervention trials. **Cancer Medicine**, Oxford, v. 5, n. 9, p. 2385-2397, 2016.

COPPIETERS, I.; NIJS, J.; MEEUS, M.; DE KOONING, M.; RHEEL, E.; HUYSMANS, E.; PAS, R.; VAN BOGAERT, W.; HUBLOUE, I.; ICKMANS, K. The Role of Serotonergic and Noradrenergic Descending Pathways on Performance-Based Cognitive Functioning at Rest and in Response to Exercise in People with Chronic Whiplash-Associated Disorders: A Randomized Controlled Crossover Study. **Clinics and Practice**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 684-700, 2023.

CORNISH, S. M.; CHASE, J. E.; BUGERA, E. M.; GIESBRECHT, G. G. Systemic IL-6 and Myoglobin Response to Three Different Resistance Exercise Intensities in Older Men. **Journal of Aging and Physical Activity** (Online), [s. l.], v. 26, n. 3 p. 451-456, 2018.

CORRÊA, B. S. C. **Efeitos da estimulação transcraniana de corrente contínua e sugestão hipnótica na tolerância à dor e excitabilidade cortical na fibromialgia: um ensaio clínico randomizado cruzado**. 2022. 134 f. Dissertação (Mestrado em Medicina: Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto alegre, 2022.

COSKUN BENLIDAYI, I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. **Rheumatology International**, Berlin, v. 39, n. 5, p. 781-791, 2019.

COSTA, T. M.; SILVA-RODRIGUES, F. M.; PERES, F. D. B.; PADULA, M. P. C. Experiências e qualidade de vida de mulheres com fibromialgia / Experiences and quality of life of women with fibromyalgia. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 54365–54379, 2021.

CULLEN, T.; THOMAS, A. W.; WEBB, R.; HUGHES, M. G. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**, Ottawa, v. 41, n. 8, p.803-808, 2016.

DA SILVA, J. M.; DE BARROS, B. S.; ALMEIDA, G. J.; O'NEIL, J.; IMOTO, A. M. Dosage of resistance exercises in fibromyalgia: evidence synthesis for a systematic literature review up-date and meta-analysis. **Rheumatology International**, Berlin, v. 42, n. 3, p. 413-429, 2022.

DOCHERTY, S.; MCAULEY, J. J.; CROWE, L. A. N.; PEDRET, C.; KIRWAN, P. D.; SIEBERT, S.; MILLAR, N. L. The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review. **BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1-14, 2022.

DUBIN, A. E.; PATAPOUTIAN, A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 120, n. 11, p. 3760-3772, 2010.

- EIZADI, M.; LALEH, B.; KHORSHIDI, D. The effect of aerobic training with difference durations on serum il-10 in middle-aged obese females. **Acta Endocrinologica**, Bucharest, v. 14, n. 4, p. 563, 2018.
- ELLINGSON, Laura D. et al. Physical activity, sustained sedentary behavior, and pain modulation in women with fibromyalgia. **The Journal of Pain**, v. 13, n. 2, p. 195-206, 2012.
- ERDRICH, S.; HAWRELAK, J. A.; MYERS, S. P.; HARNETT, J. E. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review. **BMC Musculoskelet Disords**, London, v. 21, n. 1, p. 181, 2020.
- ERNBERG, M.; CHRISTIDIS, N.; GHAFOURI, B.; BILEVICIUTE-LJUNGAR, I.; LÖFGREN, M.; BJERSING, J.; PALSTAM, A.; LARSSON, A.; MANNERKORPI, K.; GERDLE, B.; KOSEK, E. Plasma Cytokine Levels in Fibromyalgia and Their Response to 15 Weeks of Progressive Resistance Exercise or Relaxation Therapy. **Mediators of Inflammation**, New York, v. 18, 2018.
- FAVERO, G.; BONOMINI, F.; FRANCO, C.; REZZANI, R. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 765, 2019.
- FERRARINI, E. G.; GONÇALVES, E. C. D.; MENEGASSO, J. F.; RABELO, B. D.; FELIPETTI, F. A.; DUTRA, R. C. Exercise reduces pain and deleterious histological effects in fibromyalgia-like model. **Neuroscience**, Oxford, v. 465, p. 46-59, 2021.
- FISCHER, S.; DOERR, J. M.; STRAHLER, J.; MEWES, R.; THIEME, K.; NATER, U. M. Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome-the role of cortisol and alpha-amylase. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v. 63: p. 68-77, 2016.
- FIUZA-LUCES, C.; SANTOS-LOZANO, A.; JOYNER, M.; CARRERA-BASTOS, P.; PICAZO, O.; ZUGAZA, J. L.; IZQUIERDO, M.; RUILOPE, L. M.; LUCIA, A. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. **Nature Reviews Cardiology**, London, v. 15, n. 12, p. 731-743, 2018.
- FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Fundamentos do Treinamento de Força Muscular**. 4. ed. Brasil: Dieimi Deitos, 2017. 347 p.
- FLORES, F. F.; CARDOSO, B. L. C.; ALMEIDA, C. B.; MUSSI, R. F. F. Fibromialgia e atividade física: benefícios e fatores de não adesão. **Revista ComCiência**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 31-41, 2019.
- FORD, E. S.; BERGMANN, M. M.; KRÖGER, J.; SCHIENKIEWITZ, A.; WEIKERT, C.; BOEING, H. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition- Potsdam study. **Archives of Internal Medicine**. [s. l.], v. 169, n. 15, p. 1355–1362, 2009.

FORTI, L. N.; NJEMINI, R.; BEYER, I.; EELBODE, E.; MEEUSEN, R.; METS, T.; BAUTMANS, I. Strength training reduces circulating interleukin-6 but not brain-derived neurotrophic factor in community-dwelling elderly individuals. **Age**, Dordrecht, v. 36, p. 1-11, 2014.

GALDINO, G.; ROMERO, T.; DA SILVA, J. F. P.; AGUIAR, D.; DE PAULA, A. M.; CRUZ, J.; PEREZ, A. Acute resistance exercise induces antinociception by activation of the endocannabinoid system in rats. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 119, n. 3, p. 702, 2014.

GARBER, C. E.; BLISSMER, B.; DESCHENESR., M. R.; FRANKLIN, B. A.; LAMONTE, M. J.; I-MIN, L.; NIEMAN, D. C.; SWAIN, D. P. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334-1359, 2011.

GAVI, M. B.; VASSALO, D. V.; AMARAL, F. T.; MACEDO, D. C.; GAVA, P. L.; DANTAS, E. M.; VALIM, V. Strengthening exercises improve symptoms and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: a randomized clinical trial. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 3, e90767, 2014.

GEBHARDT, K.; KRÜGER, K. Supporting tumor therapy by exercise: boosting T cell immunity by myokines. **Signal Transduct Target Ther**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 292, 2022.

GLEESON, M.; BISHOP, N. C.; STENSEL, D. J.; LINDLEY, M. R.; MASTANA, S. S.; NIMMO, M. A. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 11, n. 9, p. 607-615, 2011.

GUINOT, M.; LAUNOIS, S.; FAVRE-JUVIN, A.; MAINDET-DOMINICI, C. Fibromialgia: fisiopatología y apoyo terapéutico. **EMC-Kinesiterapia-Medicina Física**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 1-12, 2015.

HACKNEY, A. C. Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. **Expert Review of Endocrinology & metabolism**, [s. l.], v. 1, n. 6, p. 783-792, 2006.

HEIDARI, F.; AFSHARI, M.; MOOSAZADEH, M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. **Rheumatology International**, Berlin, v. 37, p. 1527-1539, 2017.

HENDERSON, L. A.; PECK, C. C.; PETERSEN, E. T.; RAE, C. D.; YOUSSEF, A. M.; REEVES, J. M.; WILCOX, S. L.; AKHTER, R.; MURRAY, G. M.; GUSTIN, S. M.. Chronic pain: Lost inhibition? **Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 33, n. 17, p. 1754-1782, 2013.

HEYMANN, R. E.; PAIVA, E. S.; MARTINEZ, J. E.; HELFENSTEIN, M.; REZENDE, M. C.; PROVENZA, J. R.; RANZOLIN, A.; ASSIS, M. R. DE; FELDMAN, D. P.; RIBEIRO, L. S.; SOUZA, E. J. R. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Campinas, v. 57, p.

67-476, 2017.

HORNBERGER, T. A., JR.; FARRAR, R. P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. **Canadian Journal of Applied Physiology**, 29, n. 1, p. 16-31, 2004.

IZQUIERDO-ALVENTOSA, R.; INGLÉS, M.; CORTÉS-AMADOR, S.; GIMENO-MALLENCH, L.; CHIRIVELLA-GARRIDO, J.; KROPOTOV, J.; SERRA-ANÓ, P. Low-Intensity Physical Exercise Improves Pain Catastrophizing and Other Psychological and Physical Aspects in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 17, n.10, p. 3634, 2020.

JONES, K. D.; BURCKHARDT, C. S.; CLARK, S. R.; BENNETT, R. M.; POTEMPA, K. M. A randomized controlled trial of muscle strengthening versus flexibility training in fibromyalgia. **The Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 1041-1048, 2002.

JUHL, J. H. Fibromyalgia and the serotonin pathway. **Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic**. Saindpoint, v. 3, n. 5, p. 367-375, 1998.

KAN, S.; FUJITA, N.; SHIBATA, M.; MIKI, K.; YUKIOKA, M.; SENBA, E. Three weeks of exercise therapy altered brain functional connectivity in fibromyalgia inpatients. **Neurobiology of Pain**, [s. l.], v. 14, p. 100132, 2023.

KARACAY, B. C.; SAHBAZ, T.; CEYLAN, C. M. The vicious cycle of physical inactivity, fatigue and kinesiophobia in patients with fibromyalgia syndrome. **Reumatismo (Milano)**, Milan, v. 74, n. 4, p. 160-167, 2022.

KINGSLEY, J. D.; PANTON, L. B.; TOOLE, T.; SIRITHIENTHAD, P.; MATHIS, R.; MCMILLAN, V. The effects of a 12-week strength-training program on strength and functionality in women with fibromyalgia. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, Chicago, v. 86, n. 9, p. 1713-1721, 2005.

KORI, S.; MILLER, R. P.; TODD, D. D. Kinisophobia: a new view of chronic pain behavior. **Pain Management**, [s. l.], v. 3, 35-43, 1990.

KOSEK, E.; COHEN, M.; BARON, R.; GEBHART, G. F.; MICO, J. A.; RICE, A. S. C.; RIEF, W.; SLUKA, A. K. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?. **Pain**, [s. l.], v. 157, n. 7, p. 1382-1386, 2016.

KURLYANDCHIK, I.; TIRALONGO, E.; SCHLOSS, J. Safety and efficacy of medicinal cannabis in the treatment of fibromyalgia: a systematic review. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 27, n. 3, p. 198-213, 2021.

LARSSON, A.; PALSTAM, A.; LÖFGREN, M.; ERNBERG, M.; BJERSING, J.; BILEVICIUTE-LJUNGAR, I.; GERDLE, B.; KOSEK, E.; MANNERKORPI, K. Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia a randomized controlled trial. **Arthritis Research & Therapy**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1-15, 2015.

LEE, B. S.; JUN, I. G.; KIM, S. H.; PARK, J. Y. Intrathecal gabapentin increases interleukin-10 expression and inhibits pro-inflammatory cytokine in a rat model of neuropathic pain. **Journal of Korean Medical Science**, Seoul, v. 28, n. 2, p. 308-314, 2013.

LEE, D. Y.; KIM, E.; CHOI, M. H. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. **BMB Reports**, [s. l.], v. 48, n. 4, p. 209, 2015.

LEE, G. I.; NEUMEISTER, M. W. Pain: pathways and physiology. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v. 47, n. 2, p. 173-180, 2020.

LESNAK, J. B.; BERARDI, G.; SLUKA, K. A. Influence of routine exercise on the peripheral immune system to prevent and alleviate pain. **Neurobiology of Pain**, [s. l.], v. 13, p. 100126, 2023.

LESNAK, J.; SLUKA, K. A. Chronic non-inflammatory muscle pain: central and peripheral mediators. **Current Opinion in Physiology**, [s. l.], v. 11, p. 67-74, 2019.

LEUNG, A.; GREGORY, N. S.; ALLEN, L. H.; SLUKA, K. A. Regular physical activity prevents chronic pain by altering resident muscle macrophage phenotype and increasing IL-10 in mice. **Pain**, Amsterdam v. 157, n. 1, p. 70, 2016.

LIMA, L. V.; ABNER, T. S. S.; SLUKA, K. A. Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena. **The Journal of Physiology**, Berlin, v. 595, n. 13, p. 4141-4150, 2017.

LIRA, F. S.; CONRADO DE FREITAS, M.; GEROSA-NETO, J.; CHOLEWA, J. M.; ROSSI, F. E. Comparison Between Full-Body vs. Split-Body Resistance Exercise on the Brain-Derived Neurotrophic Factor and Immunometabolic Response. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Lincoln, v. 34, n. 11, p. 3094-3102, 2020.

LÓPEZ-RUIZ, M.; LOSILLA, J. M.; MONFORT, J.; PORTELL, M.; GUTIÉRREZ, T.; POCA, V.; GARCIA-FRUCTUOSO, F.; LLORENTE, J.; GARCIA-FONTANALS, A.; DEUS, J. Central sensitization in knee osteoarthritis and fibromyalgia: Beyond depression and anxiety. **PLoS One**, San Francisco, v. 14, n. 12, p. e0225836, 2019.

LOUW, A.; SLUKA, K. A.; NIJS, J.; COURTNEY, C. A.; ZIMNEY, K. Revisiting the provision of pain neuroscience education: an adjunct intervention for patients but a primary focus of clinician education. **Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy**, Washington, v. 51, n. 2, p. 57-59, 2021.

LOVISON, K.; VIEIRA, L.; KUNZ, R. I.; SCARTON, S. R. S.; ANTUNES, J. S.; KARVAT, J.; PERETTI, A. L.; BERTOLINI, G. R. F.; BRANCALHÃO, R. M. C.; BEU, C. C. L.; RIBEIRO, L. F. C. Resistance exercise recovery morphology and AQP1 expression in denervated soleus muscle of Wistar rats. **Motricidade**, Santa Maria da Feira, v. 14, n. 1, p. 40-50, 2018.

LUCAS, R. D. **β-Endorfinas e Exercício**. Total Sports, 2017.

MACFARLANE, G. J.; KRONISCH, C.; DEAN, L. E.; ATZENI, F.; HÄUSER, W.;

FLUß, E.; CHOY, E.; KOSEK, E.; AMRIS, K.; BRANCO, J. EULAR Revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of The Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 318-328, 2016.

MACKAWAN, S.; EUNGPINICHPONG, W.; PANTUMETHAKUL, R.; CHATCHAWAN, U.; HUNSAWONG, T.; ARAYAWICHANON, P. Effects of traditional Thai massage versus joint mobilization on substance P and pain perception in patients with non-specific low back pain. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 9-16, 2007.

MAESTRE-CASCALES, C.; LOZANO, A. B. P.; GONZÁLEZ, J. J. R. Effects of a strength training program on daily living in women with fibromyalgia. **Journal of Human Sport And Exercise**, Champaign, v. 14, n. 4, p. 736-747, 2019.

MARETHA, C. D.; IZZATUNNISA, N.; REJEKI, P. S.; SETIAWATI, Y, SE, H. KTIAWA et al. Differences in the effects of aerobic, resistance, and combination exercise types with moderate-intensity on serum serotonin levels in obese women. **International Journal of Research Publications**, Northampton, v. 112, n. 1, p. 8-8, 2022.

MARINO, Y.; ARANGIA, A.; CORDARO, M.; SIRACUSA, R.; D'AMICO, R.; IMPELLIZZERI, D.; CUPI, R.; PERITORE, A. F.; GUGLIANDOLO, E.; FUSCO, R.; CUZZOCREA, S.; DI PAOLA, R. Analysis of the Influence of IL-6 and the Activation of the Jak/Stat3 Pathway in Fibromyalgia. **Biomedicines**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 792, 2023.

MARQUES, A. P.; SAMTO, A. S. E.; BERSSANETI, A. A.; MATSUTANI, L. A.; YUAN, S. L. K. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Campinas, v. 57, p. 356-363, 2017.

MARTINOV, T.; MACK, M.; SYKES, A.; CHATTERJEA, D. Measuring changes in tactile sensitivity in the hind paw of mice using an electronic von Frey apparatus. **Journal of Visualized Experiments**, [s. l.], v. 82, e51212, 2013.

MELZACK, R.; WALL, P. Pain Mechanisms: A new theory. **Science**, Washington, v. 150, n. New Series, p. 971-979, 1965.

MEYR, A. J.; STEINBERG, J. S. The physiology of the acute pain pathway. **Clinics in Podiatric Medicine and Surgery**, Philadelphia, v. 25, n. 3, p. 302-326, 2008.

MINN, Y. K.; KIM, S. M. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. **Journal of the Korean Medical Association**, [s. l.], v. 51, n. 12, p. 1139-1148, 2008.

MOLDOVEANU, A. I.; SHEPHARD, R. J.; SHEK, P. N. The cytokine response to physical activity and training. **Sports Medicine**, Auckland, v. 31, n. 2, p. 115, 2001.

MONTOYA, P. Neurociência cognitiva e afetiva em dor crônica: relevância para a Fisioterapia. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 131-137, 2018.

MOURA, A. G. Efeitos do treinamento físico resistido sobre propriedades

**histológicas, morfológicas, mecânicas, gênicas e proteicas do coração de ratos espontaneamente hipertensos.** 2020. Tese (Doutorado em Educação Física) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2020.

NASH, D.; HUGHES, M. G.; BUTCHER, L.; AICHELER, R.; SMITH, P.; CULLEN, T.; WEBB, R. IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, Copenhagen, v. 33, n. 1, p. 4-19, 2023.

NAUGLE, K. M.; NAUGLE, K. E.; TEEGARDIN, M.; KALETH, A. S. Physical activity to prevent the age-related decline of endogenous pain modulation. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, New York, v. 51, n. 4, p. 169-175, 2023.

OLIVEIRA JÚNIOR, J. O.; ALMEIDA, M. B. O tratamento atual da fibromialgia. **Brazilian Journal of Pain**. São Paulo, v. 1, n. 3, p. 255-262, 2018.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; MACHADO, A.; GEROLA, L. R.; REYNALDO, S. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 2, p. 260-265, 2011.

PAPE, H. C.; KURTZ, A.; SILBERNAGL, S. **Physiologie**. 8., Unveränderte Auflage ed: Stuttgart: Thieme, 2018.

PAXINOS, G; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. 6 ed. Academic Press: San Diego, 2006.

PEAKE, J. M.; DELLA GATTA, P.; SUZUKI, K.; NIEMAN, D. C. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. **Exercise Immunology Review**, Champaign, v. 21, p. 8-25, 2015.

PEDERSEN, B. K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. **European Journal of Clinical Investigation**, Berlin, v. 47, n. 8, p. 600-611, 2017.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 88, p. 1379-1406, 2009.

PEDNEKAR, D. D.; AMIN, M. R.; AZGOMI, H. F.; ASCHBACHER, K.; CROFFORD, L. J.; FAGHIH, R. T. A system theoretic investigation of cortisol dysregulation in fibromyalgia patients with chronic fatigue. *In*: ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY, EMBC, 41, 2019, **Anais [...]**, Berlin, Germany, July 23-27, 2019, p. 6896-6901.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G.J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W.C.; LAMANTIA, A.-S.; MCNAMARA, J.O.; WHITE, L.E. **Neurociências**. 4a. edição. Porto Alegre: Artmed, 2010.

RABELO, P. C.; ALMEIDA, T. F.; GUIMARÃES, J. B.; BARCELLOS, L. A.;

CORDEIRO, L. M.; MORAES, M. M.; COIMBRA, C. C.; SZAWKA, R. E.; SOARES, D. D. Intrinsic exercise capacity is related to differential monoaminergic activity in the rat forebrain. **Brain Research Bulletin**, [s. l.], v. 112, p.7-13, 2015.

RAJA, S. N.; CARR, D. B.; COHEN, M.; FINNERUP, N. B.; FLOR, H.; GIBSON, S.; KEEFE, F. J.; MOGIL, J. S.; RINGKAMP, M.; SLUKA, K. A.; SONG, X. J.; STEVENS, B.; SULLIVAN, M. D.; TUTELMAN, P. R.; USHIDA, T.; VADER, K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, [s. l.], v. 161, n. 9, p. 1976-1982, 2020.

RANZOLIN, Aline et al. Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia—A controlled cross-sectional study. **Cytokine**, San Diego v. 84, p. 25-28, 2016.

REZENDE, R. M.; GOUVEIA PELÚZIO, M. D. C.; JESUS SILVA, F.; DELLA LUCIA, E. M.; SILVA, L. C. F.; MARTINO, H. S. D.; NATALI, A. J. Does aerobic exercise associated with tryptophan supplementation attenuates hyperalgesia and inflammation in female rats with experimental fibromyalgia? **PloS One**, San Francisco v. 14, n. 2, p. e0211824, 2019.

RIBERTO, M.; PATO, T. R. Fisiopatologia da fibromialgia. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 78-81, 2004.

ROCHA, A. P. C.; KRAYCHETE, D. C.; LEMONICA, L.; CARVALHO, L. R.; BARROS, G. A. M.; GARCIA, J. B. S.; SAKATA, R. K. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 57, p. 94-105, 2007.

RODRIGUEZ-PINTÓ, I.; AGMON-LEVIN, N.; HOWARD, A.; SHOENFELD, Y. Fibromyalgia and cytokines. **Immunology Letters**, Amsterdam, v. 161, n. 2, p. 200-203, 2014.

ROMERO-SANDOVAL EA, FINCHAM JE, KOLANO AL, SHARPE BN, ALVARADO-VÁZQUEZ PA. Cannabis for chronic pain: challenges and considerations. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 38, n. 6, p. 651-662, 2018.

SAEED, N. B.; MELHEM, M. B.; AL-ABABNEH, H. The Impact of Some Types of Physical Activity on the Level of Releasing Serotonin Hormone (A Comparative Study). **Educational and Psychological Sciences Series**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 119-134, 2023.

SALEMI, S.; RETHAGE, J.; WOLLINA, U.; MICHEL, B. A.; GAY, R. E., GAY, S.; SPROTT H. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 30, n. 1, p. 146-50, 2003.

SALM, D. C.; BELMONTE, L. A. O.; EMER, A. A.; LEONEL, L. D. S.; DE BRITO, R. N.; DA ROCHA, C. C.; MARTINS, T. C.; DOS REIS, D. C.; MORO, A. R. P.; MAZZARDO-MARTINS, L.; KVICINSKI, M. R.; BOBINSKI, F.; SALGADO, A. S.

I.; CIDRAL-FILHO, F. J.; MARTINS, D. F. Aquatic exercise and Far Infrared (FIR) modulates pain and blood cytokines in fibromyalgia patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. **Journal of Neuroimmunology**, Amsterdam, v. 337, p. 577077, 2019.

SAMAMI, E.; SHAHHOSSEINI, Z.; ELYASI, F. The effects of psychological interventions on menopausal hot flashes: A systematic review. **International Journal of Reproductive Biomedicine**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 255, 2022.

SANTOS, A. L. S. **Efeitos do treinamento resistido de baixa intensidade na resposta nociceptiva e motora em modelo animal de dor crônica muscular difusa**. 2021. 61f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2021.

SANTOS, R. S.; GALDINO, G. Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. **Journal of Physiology and Pharmacology: an Official Journal of the Polish Physiological Society**, Ottawa, v. 69, n. 1, p. 3-13, 2018.

SARMENTO, C. V. ON, S.; PFEIFER, T.; STEINBACHER, M.; SMIRNOVA, I. V.; COLGROVE, I.; LAI, S. M.; MAZ, M.; LIU, W. Inflammatory response to a bout of high-intensity exercise in females with fibromyalgia. **Sport Sciences for Health**, Milano, v. 18, n. 3, p. 1051-1059, 2022.

SARZI-PUTTINI, P.; GIORGI, V.; MAROTTO, D.; ATZENI, F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. **Nature Reviews Rheumatology**, [s. l.], v. 16, n. 11, p. 645–660, 2020.

SHARIF, K.; WATAD, A.; BRAGAZZI, N. L.; LICHTBROUN, M.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. **Autoimmunity Reviews**, Amsterdam, v. 17, n. 1, p. 53-72, 2018.

SEGURA-JIMÉNEZ, V.; BORGES-COSIC, M.; SORIANO-MALDONADO, A.; ESTÉVEZ-LÓPEZ, F.; ÁLVAREZ-GALLARDO, I. C.; HERRADOR-COLMENERO, M.; DELGADO-FERNÁNDEZ, M.; RUIZ, J. R. Association of sedentary time and physical activity with pain, fatigue, and impact of fibromyalgia: the al-Ándalus study. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, Copenhagen, v. 27, n. 1, p. 83-92, 2017.

SIDDALL, B.; RAM, A.; JONES, M. D.; BOOTH, J.; PERRIMAN, D.; SUMMERS, S. J. Short-term impact of combining pain neuroscience education with exercise for chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. **Pain**, Amsterdam, v. 163, n. 1, p. e20-e30, 2022.

SIECZKOWSKA, S. M.; VILARINO, G. T.; DE SOUZA, L. C.; ANDRADE, A. Does physical exercise improve quality of life in patients with fibromyalgia?. **Irish Journal of Medical Science**, Dublin, v. 189, n. 1, p. 341-347, 2020.

SILVA, C. M. S.; VIEIRA-JUNIOR, R. C.; TROMBETA, J. C. R.; LIMA, T. R.; FRAGA, G.; A.; SENA, M. S.; ÁVILA, E. T. P.; TIBANA, R. A.; PRESTES, J.; NAVALTA, J. W.; VOLTARELLI, F. A. Effects of aerobic and resistance training of

long duration on pro-and anti-inflammatory cytokines in rats. **Revista Andaluza de Medicina del Deporte**, Barcelona, v. 10, n. 4, p. 170-175, 2017.

SILVA, F. G. **Estudo comparativo do uso de escalas descritivas e semi-objectivas na avaliação da dor animal**. 2018. 95f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Veterinária de Animais de Companhia)- Instituto Politécnico de Viseu, Escola Superior Agrária de Viseu, Viseu, Portugal, 2018.

SILVA, F.O.C.; MACEDO, D.V. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. **Revista Brasileira de Cineantropometria Desempenho Humano**, Florianópolis, v. 13, n. 4, p. 320, 2011.

SILVA, H. J. A.; ASSUNÇÃO JÚNIOR, J. C.; OLIVEIRA, F. S.; OLIVEIRA, J. M. P., DANTAS, G. A. F.; LINS, C. A. A.; SOUZA, M. C. Sophrology versus resistance training for treatment of women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, New York, v. 23, n. 2, p. 382-389, 2019.

SIMON, L. S.; TAYLOR, P. C.; CHOY, E. H.; SEBBA, A.; QUEBE, A.; KNOPP, K. L.; PORRECA, F. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. In: **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, New York, v. 51, n. 1, p. 278-284, 2021.

SIRACUSA, R.; PAOLA, R. D.; CUZZOCREA, S.; IMPELLIZZERI, D. Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 3891, 2021.

SLUKA, K. A. Pain syndromes: myofascial pain and fibromyalgia. In: SLUKA, K. A. **Mechanisms and management of pain for the physical therapist**. Seattle: IAPS Press; 2009. p. 279-297.

SLUKA, K. A.; KALRA, A.; MOORE, S. A. Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia. **Muscle & Nerve**, Boston, v. 24, n. 1, p. 37-46, 2001.

SLUKA, K. A.; LAW, L. F.; BEMENT, M. H. Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. **Pain**, [s. l.], v. 159, n. Suppl 1, p. S91, 2018.

SLUKA, K. A.; O'DONNELL, J. M.; DANIELSON, J.; RASMUSSEN, L. A. Regular Physical Activity Prevents Development of Chronic Pain and Activation of Central Neurons. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 114, n. 6, p. 725–733, 2013.

SMITH, H. S.; BRACKEN, D.; SMITH, J. M. Duloxetine: a review of its safety and efficacy in the management of fibromyalgia syndrome. **Journal of Central Nervous System Disease**, v. 2, p. JCNSD. S4127, 2010.

SNOW, N. J.; KIRKLAND, M. C.; DOWNER, M. B.; MURPHY, H. M.; PLOUGHMAN, M. Transcranial magnetic stimulation maps the neurophysiology of chronic noncancer pain: A scoping review. **Medicine (Baltimore)**, Baltimore, v. 101, n. 46, p. e31774, 2022.

SOUSA, M.; OLIVEIRA, R.; BRITO, J. P.; MARTINS, A. D.; MOUTÃO, J.; ALVES, S. Effects of Combined Training Programs in Individuals with Fibromyalgia: A Systematic Review. **Healthcare**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 1708, 2023.

SOUZA, J. B.; PERISSINOTTI, D. M. N. A prevalência da fibromialgia no Brasil— estudo de base populacional com dados secundários da pesquisa de prevalência de dor crônica brasileira. **BrJP**, [s. l.], v. 1, p. 345-348, 2018.

STEENSBERG, A.; FISCHER, C. P.; KELLER, C.; MØLLER, K.; PEDERSEN, B. K. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 285, n. 2, p. E433-E437, 2003.

STEWART, J. A.; MAILLER-BURCH, S.; MÜLLER, D.; STUDER, M.; VON KÄNEL, R.; GROSSE HOLTFOORTH, M.; SCHWEGLER, K.; EGLOFF, N. Rethinking the criteria for fibromyalgia in 2019: the ABC indicators. **Journal of Pain Research**, [s. l.], n. 12, p. 2115-2124, 2019.

THEOHARIDES, T. C.; TSILIONI, I.; BAWAZEER, M. Mast cells, neuroinflammation and pain in fibromyalgia syndrome. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, Lausanne, v. 13, p. 353, 2019.

TOTSCH, S. K.; SORGE, R. E. Immune system involvement in specific pain conditions. **Molecular pain**, [s. l.], v. 13, p. 1744806917724559, 2017.

TOUS, J. **Nuevas Tendencias en Fuerza y Musculación**. Barcelona: Ergo, 1999.

TSILIONI, I.; RUSSELL, I. J.; STEWART, J. M.; GLEASON, R. M.; THEOHARIDES, T. C. Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and inflammatory cytokines IL-6 and TNF are increased in serum of patients with fibromyalgia syndrome, implicating mast cells. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**., Baltimore, v. 356, n. 3, p. 664–672, 2016.

VINCENT, A.; CLAUW, D.; OH, T. H.; WHIPPLE, M. O.; TOUSSAINT, L. L. Decreased physical activity attributable to higher body mass index influences fibromyalgia symptoms. **PM&R**, [s. l.], v. 6, n. 9, p. 802-807, 2014.

VILAÇA, M. M. O.; LIMA, K. B. S.; ALENCAR, E. V. M.; MACHADO, K. C.; MACHADO, K. C. New fibromyalgia treatment medicinal products. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 9, n. 3, e24932308, 2020.

VILLAR-FINCHEIRA, P.; SANHUEZA-OLIVARES, F.; NORAMBUENA-SOTO, I.; CANCINO-ARENAS, N.; HERNANDEZ-VARGAS, F.; TRONCOSO, R.; GABRIELLI, L.; CHIONG, M. Role of interleukin-6 in vascular health and disease. **Frontiers in Molecular Biosciences**, [s. l.], v. 8, e641734, 2021.

WALLACE, D. J.; LINKER-ISRAELI, M.; HALLEGUA, D.; SILVERMAN, S.; SILVER, D.; WEISMAN, M. H. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. **Rheumatology (Oxford)**, Oxford, v. 40, n. 7, p. 743-749, 2001.

- WHITE, H. D.; ROBINSON, T. D. A novel use for testosterone to treat central sensitization of chronic pain in fibromyalgia patients. **International Immunopharmacology**, Amsterdam, v. 27, n. 2, p. 244-248, 2015.
- WILGEN, C. P. V.; KEIZER, D. The sensitization model to explain how chronic pain exists without tissue damage. **Pain Management Nursing**, Philadelphia, v. 13, n. 1, p. 60-65, 2012.
- WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M. A.; GOLDENBERG, D. L.; HÄUSER, W.; KATZ, R. L.; MEASE, P. J.; RUSSELL, A. S.; RUSSELL, I. J.; WALITT, B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, New York, v. 46, n. 3, p. 319-329, 2016.
- WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M. A.; GOLDENBERG, D. L.; KATZ, R. S.; MEASE, P.; RUSSELL, A. S.; RUSSELL, I. J.; WINFIELD, J. B.; YUNUS, M. B. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care Research**, Atlanta, v. 62, p. 600–610, 2010.
- WYLLER, V. B.; SAUL, J. P.; WALLØE, L.; THAULOW, E. Sympathetic cardiovascular control during orthostatic stress and isometric exercise in adolescent chronic fatigue syndrome. **European Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 102, n. 6, p. 623-632, 2007.
- YAM, M. F.; LOH, Y. C.; TAN, C. S.; KHADIJAH ADAM, S.; ABDUL MANAN, N.; BASIR, R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 8, p. 2164, 2018.
- YANG, J.; BAUER, B. A.; WU, Q.; XIONG, D.; WAHNER-ROEDLER, D. L.; CHON T. Y.; GANESH, R. M. D. Impact of herbs and dietary supplements in patients with fibromyalgia: a protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine**, Baltimore, v. 99, n. 21, p. 1-4, 2020.
- ZAMUNÉR, A. R.; ANDRADE, C. P.; ARCA, E. A.; AVILA, M. A. Impact of water therapy on pain management in patients with fibromyalgia: current perspectives. **Journal of Pain Research**, [s. l.], p. 1971-2007, 2019.
- ZHANG, J. M.; AN, J. Cytokines, inflammation and pain. **International Anesthesiology Clinics**, Boston, v. 45, p. 27-37, 2007.
- ZHANG, Z.; CHERRYHOLMES, G.; MAO, A.; MAREK, C.; LONGMATE, J.; KALOS, M.; AMAND, R. P.; SHIVELY, J. E. High plasma levels of MCP-1 and eotaxin provide evidence for an immunological basis of fibromyalgia. **Experimental Biology and Medicine**, Basel, v. 233, n. 9, p. 1171-1180, 2008.
- ZHANG, R.; CHOMISTEK, A. K.; DIMITRAKOFF, J. D.; GIOVANNUCCI, E. L.; WILLETT, W. C.; ROSNER, B. A.; WU, K. Physical activity and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. **Medicine and Science in Sports and**

**Exercise**, Madison, v. 47, n. 4, p. 757, 2015.

ZHOU, Y. S.; MENG, F. C.; CUI, Y.; XIONG, Y. L.; LI, X. Y.; MENG, F. B.; NIU, Z. X.; ZHENG, J. X.; QUAN, Y. Q.; WU, S. X.; HAN, Y.; XU, H. Regular aerobic exercise attenuates pain and anxiety in mice by restoring serotonin-modulated synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madison, v. 54, n. 4, p. 566-581, 2022.

### Produtos acadêmicos durante o doutorado

Produto	Ano	Título	Evento/Periódico/Livro
<b>Resumo</b>	2022	Efeitos do exercício resistido no desempenho e na sensibilidade dolorosa em ratas wistar com fibromialgia experimental	Simpósio de Integração Acadêmica (SIA)
<b>Artigo</b>	2023	Atuação quiroprática em praticantes de musculação portadores de lombalgia	Revista Inspirar
<b>Resumo</b>	2023	Efeito preventivo do treinamento físico resistido nas concentrações sanguíneas de fatores pró e anti-inflamatórios em modelo experimental de fibromialgia	Simpósio de Integração Acadêmica (SIA)
<b>Capítulo Livro</b>	2023	Estratégias fisioterapêuticas como ação ergogênica	Nutrição e suplementação para ganho de desempenho físico e esportivo
<b>Capítulo Livro</b>	2023	Óxido nítrico	Nutrição e suplementação para ganho de desempenho físico e esportivo
<b>Resumo</b>	2024	Efeitos do treinamento resistido prévio à indução da dor crônica em biomarcadores centrais e periféricos em um modelo experimental de fibromialgia	III Simpósio Internacional: Fisiologia do Exercício e Saúde
<b>Artigo</b>	2024	Effects of resistance training on pain, functionality and quality of life in women with fibromyalgia: a systematic review	Journal of Bodywork and Movement Therapies

## **Nota à Comunidade**

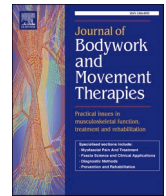
A tese intitulada "Efeitos do treinamento resistido prévio à indução da dor crônica em biomarcadores centrais e periféricos em um modelo experimental de fibromialgia" aborda uma questão de grande relevância para a sociedade em geral. A fibromialgia é uma doença caracterizada por dor crônica e difusa, que afeta significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. Essa condição dolorosa é acompanhada por sintomas como fadiga, distúrbios do sono e dificuldades cognitivas, impactando negativamente a saúde e o bem-estar.

Apesar de se tratar de um estudo realizado em modelo animal, a pesquisa desenvolvida pelo programa de pós-graduação do departamento de educação física da Universidade Federal de Viçosa trouxe importantes contribuições. Os resultados demonstraram que o treinamento resistido, ou seja, exercícios de força, pode ter um efeito benéfico na redução da dor associada à fibromialgia.

Os achados mostraram que os animais que foram submetidos ao treinamento resistido apresentaram uma diminuição da miocina inflamatória (IL-6), substâncias que aumentam a sensação dolorosa, além de aumentar os níveis de serotonina no cérebro, um neurotransmissor conhecido por seu papel na redução da dor e na promoção de bem-estar. Esses resultados sugerem que o treinamento resistido pode ser uma intervenção promissora para o manejo da fibromialgia, ao atuar em biomarcadores centrais e periféricos relacionados à dor.

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## Journal of Bodywork &amp; Movement Therapies

journal homepage: [www.elsevier.com/jbmt](http://www.elsevier.com/jbmt)

Prevention and Rehabilitation

## Effects of resistance training on pain, functionality and quality of life in women with fibromyalgia: A systematic review

Andr es Valente Chiapeta<sup>a,\*</sup>, Cl udia Eliza Patroc nio de Oliveira<sup>b</sup>, Alexa Alves de Moraes<sup>a</sup>, Osvaldo Costa Moreira<sup>b</sup>, Ant nio José Natali<sup>b</sup>, M guel Araujo Carneiro-Júnior<sup>b</sup><sup>a</sup> Doctoral Student, Department of Physical Education, Federal University of Viçosa, Brazil<sup>b</sup> Department of Physical Education, Federal University of Viçosa, Brazil

## ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Disease  
Rheumatology  
Movement

## ABSTRACT

**Introduction:** Fibromyalgia is a chronic syndrome characterized by constant and generalized pain associated with sleep disturbance, depression, muscle stiffness, fatigue and cognitive disorders. Among non-pharmacological treatments, physical exercise stands out as a low-cost approach.

**Aim:** To summarize and analyze evidence on the effects of resistance training on pain, functionality and quality of life in women with fibromyalgia.

**Methods:** Following the PRISMA method, this systematic review included clinical trials assessing the effects of resistance training on pain, quality of life and functionality in female patients with fibromyalgia, regardless age. The researches were conducted in April 2021 in PubMed, Cochrane, Web of Science and Scopus databases, using the search strategy: (“fibromyalgia”) AND (“strength training” OR “resistance training”) AND (“quality of life” OR “pain” OR “functionality”). This study was registered in PROSPERO (CRD number: 42,021,246,245), and the risk of bias was assessed using the Version 2 of the Cochrane Risk-of-Bias tool (RoB 2).

**Results:** The search resulted in 125 studies (760 women), of which 16 were eligible for this review. Risk of bias assessment resulted in high (n = 5), moderate (n = 6) and low (n = 5) risks. Resistance training has proven to be an important non-pharmacological treatment tool for fibromyalgia, reducing pain, and improving patients’ functionality and quality of life.

**Conclusion:** The available evidence suggests that resistance training performed twice weekly, with progressive loads ranging from 40 to 80% of one-repetition maximum and a total duration of 4–24 weeks, appears to be an effective and safe therapeutic approach.

## 1. Introduction

Fibromyalgia (FM) is a chronic syndrome characterized by constant and generalized pain associated with sleep disturbance, anxiety, depression, muscle stiffness, fatigue and cognitive disorders (Wolfe et al., 2010). Although its pathophysiology has not been well elucidated yet, it is associated with brain functional and anatomical changes, neuroinflammation, central sensitization, chronic systemic inflammation and musculoskeletal disorders (Sluka and Clauw 2016).

The world prevalence of FM ranges from 2 to 8%, depending on the criteria adopted to diagnose, and middle-aged women are mostly affected (Sluka and Clauw, 2016). In addition, FM leads to economic and social impacts, as it implies high healthcare costs and patients usually exhibit poor health and functionality, besides work disabilities (Souza

and Perissinotti 2018; World Health Organization, 2020 [WHO] 2020).

The treatment for FM includes both pharmacological and non-pharmacological approaches. It requires a multidisciplinary team, aiming at easing symptoms and improving functionality, autonomy and quality of life (QoL) (Heymann et al., 2010; Oliveira Junior and Almeida 2018).

Medication-based treatment focuses primarily on relieving pain (Kia and Choy 2017), being opioids mostly used in such condition. In Brazil, its prescription increased in 465% between 2009 and 2015, thus generating economic costs and dependence for patients (Krawczyk et al. 2018). Nevertheless, the using of such medications in reducing pain and improving function is still unclear. The association of this drug with opioid-induced hyperalgesia, through the activation of pronociceptive pathways by exogenous opioids, results in central sensitization to pain

\* Corresponding author.

E-mail address: [andres.chiapeta@ufv.br](mailto:andres.chiapeta@ufv.br) (A.V. Chiapeta).<https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2024.05.014>

Received 22 June 2023; Received in revised form 19 March 2024; Accepted 23 May 2024

1360-8592/  2024 Elsevier Ltd. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

and may also potentiate pre-existing pain (Crofford 2010).

Regarding non-pharmacological approaches, exercise training arises as a promising low-cost treatment option. Several exercise modalities are recommended, such as aerobic, resistance and stretching exercises, requiring progressive and individually tailored work to maintain the patient's adherence to treatment (Izquierdo-Alventosa et al., 2020). Zhang et al. (2015) suggested that physically active people are less likely to develop chronic pain, and this could be related to the activation of central opioid receptors. Considering these options, health professionals still face challenges in prescribing resistance training (RT), due to the assumption that it worsens muscle pain in people with FM. Nevertheless, RT may develop positive effects on pain, fatigue, depression and anxiety levels, besides increases in functional capacity and QoL (Andrade et al. 2018).

In face of this context, this review aims to summarize and analyze the available evidence on the effects of RT on pain, QoL and functionality in women with FM. The results may help health professionals to prescribe effective RT, concerning its type, frequency, intensity, and duration, for treating patients with FM.

## 2. Methods

A systematic review of literature was carried out considering the current Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) guidelines, and it was registered on the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD number: 42,021,246,245).

### 2.1. Study selection and eligibility criteria

The researches aimed to identifying clinical trials encompassing women of all ages with FM that undertook resistance training and were assessed regarding pain levels, QoL and functionality. Exclusion criteria were: (i) study sample comprising men; (ii) animal models; (iii) aerobic training solely or combined with RT.

Literature search was carried out in April/2021 in the following databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PUBMED, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science and Scopus. No restrictions on language or year of publication were applied.

The review encompassed descriptors registered in the Medical Subject Headings (MeSH) and keywords adapted for each database, resulting in the following search strategy: (“fibromyalgia”) AND (“strength training” OR “resistance training”) AND (“quality of life” OR “pain” OR “functionality”). The reference lists of each selected study were also consulted to identify additional articles that could be possibly included in the present review.

The selection of studies was performed by two independent reviewers (AVC and AAM) and in case of any disagreement, a third reviewer was consulted (MACJ). The results of database search were transferred to a spreadsheet in Microsoft Office Excel (2013)® to facilitate duplicates identification and removal. After that, articles were initially assessed for eligibility through title and abstract. Then, inclusion was defined by reading the full text. The results of search and selection processes were exposed in a flowchart following PRISMA recommendations.

### 2.2. Data extraction

Information regarding population (number of participants, age), intervention (training protocols, duration, type of resistance exercise, weekly frequency, muscle group emphasized), comparisons (before and after intervention, individuals without FM, stretching and/or relaxation interventions), outcome measurements for QoL, pain and/or functionality were extracted and included in a Microsoft Office Excel 2013® spreadsheet and descriptively reported in tables. Meta-analyses were not

carried out in the selected studies, considering their heterogeneity.

### 2.3. Risk of bias

All selected articles were screened against the risk using the Version 2 of the Cochrane Risk-of-Bias tool (RoB 2), which assesses five domains: randomization process; deviations from intended intervention; missing outcome data; outcome measurement; and selection of the reported result (Higgins et al., 2011).

As in the study selection process, two independent evaluators (AVC and AAM) conducted the risk of bias assessment, and a third researcher was invited to reach the final decision (MACJ), in case of any disagreement.

## 3. Results

The literature search resulted in 125 articles, out of which 26 were assessed for eligibility through full-text reading and 16 were included in the present review, as described on Fig. 1.

Regarding risk of bias analysis, out of the 16 studies analyzed, five displayed overall high risk of bias – of these, four demonstrated high risk in the randomization process. Six studies had some concerns and the five studies left had a low risk of bias (Figs. 2 and 3). The only domain that represented low risk for all studies analyzed was the third one (missing outcome data).

The characterization of the studies included in the review is displayed in Table 1. The studies were carried out from 2001 to 2019 and all of them were written in the English language. Overall, 760 women with FM who underwent RT were evaluated, being mostly middle-aged (45–59 years old). All studies assessed pain, while 11 assessed QoL and functionality. The visual analogue scale (VAS) was the most used instrument to assess pain (12 studies) and the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) was the most used to assess QoL (10 studies). Functionality was measured through several distinct instruments.

The RT protocols applied in the studies are described in Table 2. The duration of interventions ranged from 4 to 24 weeks, and most studies applied progressive RT loads, focusing on upper limbs, lower limbs and trunk muscles.

## 4. Discussion

This systematic review sought summarize and analyze the available evidence on the effects of RT on pain, functionality and QoL in women with FM. The information was grouped and qualitatively analyzed to support health professionals in clinical practice considering RT prescription as a non-pharmacological strategy for the treatment of patients with FM.

Several protocols have been employed in the studies included in this review. The average RT protocol duration was 15 weeks, comprising two sessions per week and progressive intensities. Moreover, global strengthening and RT focusing on upper limbs, lower limbs and trunk were mostly investigated.

Fibromyalgia is a complex disease, and its pathophysiology is not completely clear, making its diagnosis difficult (Häuser et al., 2015). The diagnose criteria for FM developed by the American College of Rheumatology (ACR) in 1990 consider 11 painful points out of 18 specific points. However, in 2010, the ACR modified this criterion to include cognitive symptoms, sleep disturbance, fatigue and symptom severity (Wolfe et al., 2010). Despite such criteria updates, out of the 10 studies carried out after that year, nine adopted the 1990 ACR criteria, considering tender points sensitivity only. This criterion, however, may not be the most suitable for FM diagnosis, as this is a multifactorial disorder that is not only associated with pain.

Regarding FM population, females are more affected by FM in an 8:1 proportion compared to men (Marques et al., 2017), and the most affected age group relies between 30 and 55 years old (Larsson et al.,

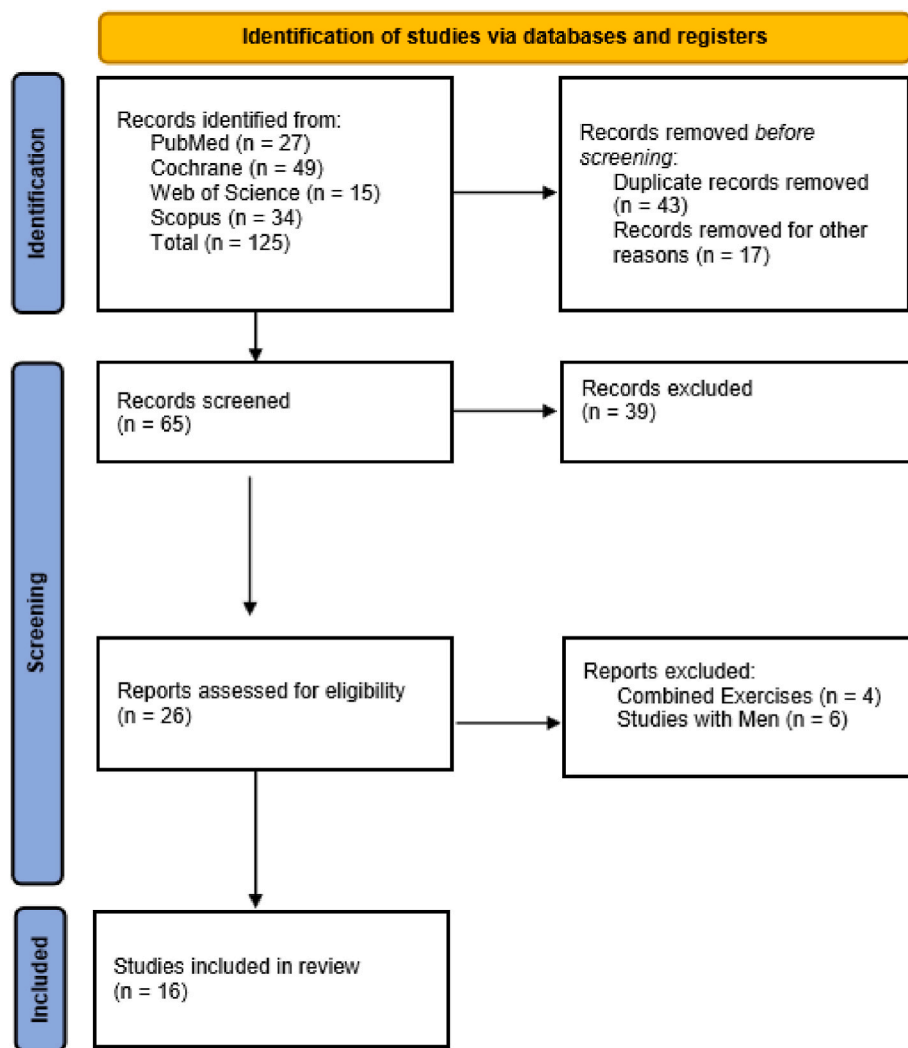


Fig. 1. Flowchart of the study selection process.

2015). In the studies selected for this review, the samples were predominantly in such age group, and the mean ages ranged from 39 [K. Häkkinen et al., 2002; A. Häkkinen et al., 2001] to 60 years old [Valkeinen et al. (2006 and 2005)].

Physical exercise has been highlighted in the treatment of rheumatologic diseases, such as FM. Most studies conduct aerobic and stretching exercises instead of resistance exercises as it is understood that strength training can further exacerbate patient's pain. However, in recent years, RT has shown positive results in reducing pain in patients with FM (Fitzcharles et al., 2013). Importantly, the nociceptive modulatory effect can be bidirectional – i.e., facilitating or inhibiting painful sensations –, thus high-intensity exercises, especially close to an individual's exhaustion, are able to promote hyperalgesia rather than pain relief (Lima et al. 2017). In view of this, the Brazilian Consensus on Fibromyalgia recommends the prescription of musculoskeletal exercises at least twice a week, with a slow and gradual intensity progression (Heymann et al., 2010). Thus, most RT protocols applied in the studies included in this review considered progressive training programs, taking into account participants' limitations, aiming at not increasing painful symptoms.

Physical exercise has been highly recommended to minimize painful symptoms in patients with FM. The activation of endogenous systems is the most accepted hypothesis for pain modulation through physical exercise. Among such systems, we can mention the opioidergic, serotonergic, endocannabinoid and cytokine modulation pathways (Santos

and Galdino 2018). In addition, physical exercise is able to increase serotonin, growth hormone and myoglobin levels, which may be associated to improvements in pain, sleep, fatigue and other FM symptoms (Marques et al. 2002). In addition, exercise plays a role on mental health, i.e., improving mood, besides reducing stress and depressive symptoms, which are often associated with chronic pain conditions (Bement and Sluka 2016). Considering all the articles analyzed, the study conducted by Potenza et al. (2018) was the only one that applied exercises in two intensity modalities: as recommended by the ACSM, and self-regulated intensity, i.e., according to the patient's tolerance. Although the latter approach is widely applied and effective in aerobic trainings (Newcomb et al. 2011), it was not effective considering RT as an approach to reduce pain in women with FM.

The American College of Sports Medicine (2018) recommends that FM patients should perform RT from two to three times a week, with an intensity of 40–80% of 1 repetition maximum (1RM). Besides, each exercise should comprise two to four sets with four to five repetitions, gradually progressing to eight to 12 repetitions (for muscle strength effects) and 15 to 25 repetitions (for muscle resistance effects), and elastic bands, free weights and machines can be used. Such recommendations corroborate the findings of the present study, where 13 out of 16 studies (A. Häkkinen et al., 2001; Assumpção et al., 2017; Bjersing et al., 2017; De Almeida Silva et al., 2019; Gavi et al., 2014; K. Häkkinen et al., 2002; Kingsley et al., 2005; Larsson et al., 2015; Letieri et al., 2013; Maestre-Cascales et al., 2019; Panton et al., 2009; Valkeinen et al.,



Fig. 2. Risk of bias of the included studies.

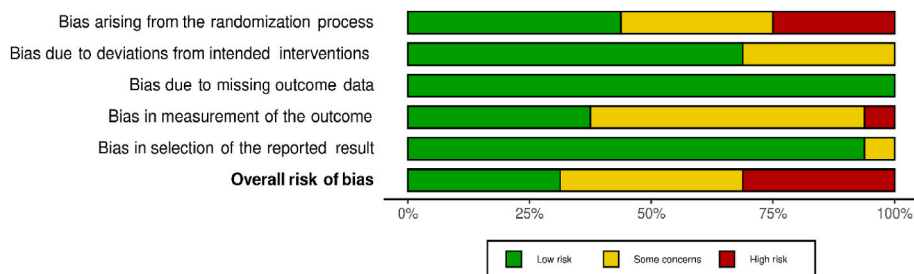


Fig. 3. Risk of bias percentage per domain.

2005; Valkeinen et al., 2006) applied protocols with a frequency of twice a week and intensity ranging between 40 and 80% of 1RM (11 studies [A. Häkkinen et al., 2001; Bjersing et al., 2017; De Almeida Silva et al., 2019; Gavi et al., 2014; K. Häkkinen et al., 2002; Kingsley et al., 2005; Larsson et al., 2015; Panton et al., 2009; Potenza et al., 2018; Valkeinen et al., 2005; Valkeinen et al., 2006]). As for the time and type of RT, the

protocols were diversified, with 8 studies using 1 to 2 sets of 5–20 repetitions (A. Häkkinen et al., 2001; Assumpção et al., 2017; Bjersing et al., 2017; Kingsley et al., 2005; Larsson et al., 2015; Maestre-Cascales et al., 2019; Panton et al., 2009; Valkeinen et al., 2005), while 5 studies applied 3 sets of 8–12 repetitions (Andrade et al., 2019; De Almeida Silva et al., 2019; Gavi et al., 2014; K. Häkkinen et al., 2002; Kayo et al.,

**Table 1**

Characterization of studies included in the analysis (n = 16).

Authors	Study sample	Age in years (mean ± standard deviation)	Diagnostic criteria for FM	Outcome measurement		
				Pain	QoL	Functionality
Andrade et al. (2019)	n = 46	52.0 ± 9.26	ACR 1990	FIQ Pain subscale	FIQ	–
De Almeida Silva et al. (2019)	n = 60	44.93 ± 10.3	ACR 1990	VAS	FIQ and SF-36	6MWT; TUG
Maestre-Cascales et al. (2019)	n = 41	56.36 ± 8.72	ACR 1990	Sociodemographic questionnaire	FIQ	30-s chair standing test; arm curl adapted test; hand grip force
Potenza et al. (2018)	n = 32	47.8 ± 13.7	ACR 2010	VAS and SF-MPQ	–	–
Assumpção et al. (2017)	n = 44	45.7 ± 7.7	ACR 1990	VAS and algometer	FIQ and SF-36	–
Bjersing et al. (2017)	n = 43	51.0 (25–64) <sup>#</sup>	ACR 1990	VAS	–	FD
Larsson et al. (2015)	n = 130	50.81 ± 9.05	ACR 1990	VAS and CPAQ	FIQ and SF-36	FD; 6MWT
Gavi et al. (2014)	n = 66	44.34 ± 7.94	ACR 1990	VAS	FIQ and SF-36	Sit and reach test; hand grip force
Letieri et al. (2013)	n = 64	58.2 ± 10.6	ACR 1990	VAS	FIQ	–
Kayo et al. (2012)	n = 90	46.7 ± 6.3	ACR 1990	VAS	FIQ and SF-36	–
Panton et al. (2009)	n = 21	50.0 ± 7.0	ACR 1990	Palpation	FIQ	CS-PFP
Valkeinen et al. (2006)	n = 26	60.0 ± 2.0	ACR 1990	VAS	–	FD; EMG
Kingsley et al. (2005)	n = 29	45.0 ± 9.0	ACR 1990	Palpation	FIQ	CS-PFP
Valkeinen et al. (2005)	n = 26	60.0 ± 2.0	ACR 1990	VAS	–	FD; EMG
K. Häkkinen et al. (2002)	n = 21	39.0 ± 6.0	ACR 1990	VAS and palpation	–	FD; EMG
A. Häkkinen et al. (2001)	n = 21	39.0 ± 6.0	ACR 1990	VAS	–	FD; EMG; HAQ

Note: ACR – American College of Rheumatology; CPAQ - Chronic pain acceptance questionnaire; CS-PFP – Continuous Scale Physical Functional Performance; EMG – Electromyography; FAS - Fibromyalgia Activity Score; FD - Force dynamometry; FIQ - Fibromyalgia Impact Questionnaire; FM – Fibromyalgia; HAQ - Stanford Health Assessment Questionnaire; SF-36 - Short-form Health Survey; SF-MPQ – Short-form McGill Pain Questionnaire; TUG – Timed up and go test; VAS – Visual analogue scale; 6MWT – 6-min walking test; <sup>#</sup> - Age expressed as median (minimum to maximum).

2012). Free weights (12 studies [A. Häkkinen et al., 2001; Andrade et al., 2019; Assumpção et al., 2017; Bjersing et al., 2017; De Almeida Silva et al., 2019; K. Häkkinen et al., 2002; Kayo et al., 2012; Larsson et al., 2015; Letieri et al., 2013; Maestre-Cascales et al., 2019; Valkeinen et al., 2005; Valkeinen et al., 2006]), machines (12 studies [A. Häkkinen et al., 2001; Andrade et al., 2019; Bjersing et al., 2017; De Almeida Silva et al., 2019; Gavi et al., 2014; K. Häkkinen et al., 2002; Kingsley et al., 2005; Larsson et al., 2015; Panton et al., 2009; Potenza et al., 2018; Valkeinen et al., 2005; Valkeinen et al., 2006]), and body weight (7 studies [Andrade et al., 2019; Bjersing et al., 2017; K. Häkkinen et al., 2002; Kayo et al., 2012; Kingsley et al., 2005; Larsson et al., 2015; Maestre-Cascales et al., 2019]) were the most used resources in the training protocols.

The main complaint among patients with FM is pain. Although this outcome can be assessed through several instruments, the majority of the studies included used the Visual Analogue Scale (VAS), which is a simple, effective and requires simple steps to be applied (Katz and Melzack 1999).

Regarding functionality assessment, several instruments were used in the studies included. However, most of the studies considered measuring muscle strength as a functionality measure. Timed up and go test (TUG) (De Almeida Silva et al., 2019), and 6-min walking test (6MWT) (De Almeida Silva et al., 2019; Larsson et al., 2015), were also reported in the analysis of functional capacity. Patients with FM have decreased functional capacity, not specifically due to pain and fatigue only, but also because of the physical inactivity, which may be associated to these symptoms. Thus, this circle leads to loss of muscle mass and strength (Matsudo and Lillo, 2019). Studies have demonstrated that RT was able to increase muscle strength, cross-sectional area (K. Häkkinen et al., 2002; Valkeinen et al., 2005) and electromyographic activity (A. Häkkinen et al., 2001; K. Häkkinen et al., 2002; Valkeinen et al., 2005; Valkeinen et al., 2006). With regards to exercise intensity, Larson and colleagues (2015) found that women who reached 80% of 1RM demonstrated significantly greater improvements in functional capacity than women who reached 60% of 1RM only, thus resulting in better activities of daily living (ADLs) performance.

Assessing QoL is complex as it is a broad concept. In this sense, instruments that assess QoL are important for measuring subjective symptoms more objectively. In this way, in 1991, an instrument was created to assess QoL of patients with FM: The Fibromyalgia Impact Questionnaire - FIQ (Marques et al., 2006). In the present study, all authors who assessed QoL used this instrument, and some associated it with the Short Form Health Survey 36 (SF-36) application. All studies concluded that women with FM that undertook RT had better QoL levels. Another important finding was evidenced in the study by Maestre-Cascales et al. (2019), who demonstrated, as a main result, that women with FM who performed RT for 24 weeks showed better results in QoL compared to those who performed the same intervention for 12 weeks only. These findings corroborate the study by Bardal et al. (2015), which demonstrated that aerobic exercises with longer duration are more effective in patients with FM.

Thus, we inferred that RT seems to be a satisfactory non-pharmacological strategy in the treatment of women with FM. The stimulation of peripheral and central circuits activated by this exercise modality may improve neuromuscular function and decrease nociceptive responses, consequently decreasing pain (Rebutini et al. 2013). The decrease in pain and improvements in physical fitness generate favorable muscle responses for these patients, positively impacting ADLs performance (Kingsley et al., 2005). Moreover, due to improvements in symptoms such as pain and function, patients with such disorder may exhibit better QoL levels (Izquierdo-Alventosa et al., 2020).

The result of the research has important clinical implications because it provides a support for health professionals that work with women carriers of FM prescribe TR for pain improving, functionality and life quality. The study evidences regarding intervention time, frequency, volume, intensity, muscles worked and the average time of training per day may and can be presented to health professionals so that they can encourage these patients to accomplish this modality of physical exercises as an another way of non-pharmacological treatment for FM.

The Cochrane Risk-of-Bias tool (RoB 2) was used, and 30% of the included studies showed a high risk of bias, which should be considered a limitation in interpreting the results.

**Table 2**  
Resistance training protocols of the studies included (n = 16).

Authors	Duration of intervention	Resistance training protocol	Muscles involved	Outcomes
Andrade et al. (2019)	4 weeks	F: 3x/week I: Progressive loads according to patient's tolerance; V: 3 sets of 12 repetitions and 1-min interval between sets; T: 60 min/session E: Free weights, RTM and calisthenics.	Pectoralis major, latissimus dorsi, biceps and triceps brachii, quadriceps femoris, hamstring, deltoid and triceps surae.	↓ Pain, ↑ QoL
De Almeida Silva et al. (2019)	12 weeks	F: 2x/week; I: Progressive loads – 60 to 80% of 1RM; V: 3 sets of 12 repetitions and 1 to 2-min interval between sets. T: 40 min/session; E: Free weights, RTM.	Biceps and triceps brachii, pectoralis major, trapezius, quadriceps femoris, hamstring and hip abductors.	↓ Pain, ↑ QoL and ↑ Functionality
Maestre-Cascales et al. (2019)	24 weeks	F: 2x/week; I: 3 to 8 in OMNI-GSE scale and the last phase according to patient's tolerance; V: 2 sets of 30–60 s and 2-min interval between sets; E: Free weights, elastic bands and calisthenics.	Global strengthening.	↓ Pain, ↑ QoL and ↑ Functionality
Potenza et al. (2018)	8 weeks	F: 1x/week; I: 60% of 1RM and self-selected intensity (according to the protocol); V: 6 sets of 10 repetitions and self-established sets (according to the patient); E: RTM.	Pectoral region, triceps brachii, deltoid, quadriceps femoris, gluteal and hamstring muscles.	↔ Pain
Assumpção et al. (2017)	12 weeks	F: 2x/week; I: Progressive loads according to patient's tolerance; V: 1 set of 8 repetitions; T: 40 min/session; E: Free weights.	Triceps surae, quadriceps femoris, hip abductors, adductors and flexors, elbow flexors and extensors, pectoralis major and rhomboids.	↓ Pain, ↑ QOL
Bjersing et al. (2017)	15 weeks	F: 2x/week; I: Progressive loads: 40–60 – 80% of 1RM; V: 1–2 sets of 15–20 repetitions, progressing to 10–12 repetitions and 5–8 repetitions with 1-min interval between sets; E: Free weights, RTM and calisthenics.	Lower limbs, Upper limbs and core stabilizers.	↓ Pain, ↑ Functionality
Larsson et al. (2015)	15 weeks	F: 2x/week; I: Progressive loads: 40–60 – 80% of 1RM; V: 1–2 sets of 15–20 repetitions, progressing to 10–12 repetitions and 5–8 repetitions with 1-min interval between sets; E: Free weights, RTM and calisthenics.	Lower limbs, Upper limbs and core stabilizers.	↓ Pain, ↑ QOL and ↑ Functionality
Gavi et al. (2014)	16 weeks	F: 2x/week; I: 45% of 1RM; V: 3 sets of 12 repetitions; T: 45 min/session; E: RTM.	Quadriceps femoris, hamstring, biceps and triceps brachii, pectoral region, triceps surae, deltoid and latissimus dorsi.	↓ Pain, ↑ QOL and ↑ Functionality
Letieri et al. (2013)	15 weeks	F: 2x/week I: Progressive loads according to patient's tolerance; T: 45 min/session; E: Pool exercises with free weights, balls and floaters.	Global strengthening.	↓ Pain, ↑ QOL
Kayo et al. (2012)	16 weeks	F: 3x/week; I: Progressive loads according to patient's tolerance; V: 3 sets of 10 repetitions, progressing to 15 repetitions with 1-min interval; T: 60 min/session; E: Free weights and calisthenics.	Upper and lower limbs; trunk muscles.	↓ Pain, ↑ QOL
Panton et al. (2009)	16 weeks	F: 2x/week; I: Progressive loads, starting at 50% of 1RM; V: 10 exercises; 1 set of 8–12 repetitions for each exercise; E: RTM.	Upper and lower limbs; trunk muscles.	↓ Pain, ↑ QOL and ↔ Functionality
Valkeinen et al. (2006)	21 weeks	F: 2x/week; I: Progressive loads: 50–80% of 1RM; E: Free weights and RTM.	Upper and lower limbs (emphasis on knee extensors); trunk muscles.	↓ Pain, ↑ Functionality
Kingsley et al. (2005)	12 weeks	F: 2x/week; I: Progressive loads, starting at 40% of 1RM; V: 1 set of 8–12 repetitions;	Pectoral region, quadriceps femoris, hamstring, trapezius, erector spinae muscles, abdominal muscles, biceps and triceps brachii, latissimus dorsi, gluteal muscles and triceps surae.	↓ Pain, ↑ QOL and ↑ Functionality

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Authors	Duration of intervention	Resistance training protocol	Muscles involved	Outcomes
Valkeinen et al. (2005)	21 weeks	T: 30 min/session; E: RTM and calisthenics. F: 2x/week; I: Progressive loads, from 40 to 80% of 1RM; V: 1 set of 15–20 repetitions, progressing to 10–12, 8–12 and 5–10 repetitions; E: Free weights and RTM.	Gluteal and hamstring muscles, quadriceps femoris, biceps and triceps brachii, pectoral region, erector spinae muscles, deltoid.	↓ Pain, ↑ Functionality
K. Häkkinen et al. (2002)	21 weeks	F: 2x/week; I: Progressive loads, from 40 to 80% of 1RM; V: 3–5 sets of 8–12 repetitions; E: Free weights, RTM and calisthenics.	Gluteal and hamstring muscles, quadriceps femoris, biceps and triceps brachii, pectoral region, erector spinae muscles, deltoid.	↓ Pain, ↑ Functionality
A. Häkkinen et al. (2001)	21 weeks	F: 2x/week; I: Progressive loads, from 40 to 80% of 1RM; V: 1 set of 15–20 repetitions, progressing to 10–12, 8–12 and 5–10 repetitions; E: Free weights and RTM.	Gluteal and hamstring muscles, quadriceps femoris, biceps and triceps brachii, pectoral region, erector spinae muscles, deltoid.	↓ Pain, ↑ Functionality

Note: E: Exercises; F - Frequency; I - Intensity; 1RM – One repetition maximum; RTM – Resistance training machines; T - Time; V – Volume.

Therefore, based on the studies analyzed in this systematic review, we conclude that all RT protocols carried out promoted benefits for female patients with FM in terms of pain, functionality and QoL. Regarding exercise parameters, a twice-a-week frequency, with progressive loads ranging from 40 to 80% of 1 RM, and overall duration ranging from 4 to 24 weeks appears to be an efficient and safe therapeutic approach in the treatment of individuals with FM. However, the research findings should be interpreted with caution for use in clinical practice by healthcare professionals, and new clinical trials should be conducted to better elucidate which pain modulation pathways are activated by RT, whether a long-term protocol will be adhered to by patients with this type of dysfunction, and to apply these same protocols to men with FM.

### Clinical relevance

The present review aims to analyze the evidence available in the literature on the effects of resistance training on pain, quality of life and functionality in women with fibromyalgia. Exercise is an important non-pharmacological therapeutic strategy for these patients, and in this sense, the results of this study can help health professionals to prescribe resistance training more effectively, regarding its type, frequency, intensity and duration.

### CRediT authorship contribution statement

**Andrés Valente Chiapeta:** Writing – original draft, Writing – review & editing. **Cláudia Eliza Patrocínio de Oliveira:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology. **Alexa Alves de Moraes:** Writing – review & editing, Validation. **Oswaldo Costa Moreira:** Methodology, Writing – review & editing. **Antônio José Natali:** Supervision, Visualization. **Miguel Araujo Carneiro-Júnior:** Writing – review & editing, Supervision.

### Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

### Acknowledgements

We thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Finance Code 001, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). A. J. Natali is

a CNPq fellow.

### References

- American College of Sports Medicine (ACSM), 2018. In: Janeiro, Rio de (Ed.), Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição, vol. 10. Guanabara Koogan.
- Andrade, A., Steffens, A.K.R., Sieczkowska, S.M., Tartaruga, L.A.P., Vilarino, G.T., 2018. A systematic review of the effects of strength training in patients with fibromyalgia: clinical outcomes and design considerations. *Adv Rheumatol* 58, 36.
- Andrade, A., Sieczkowska, S.M., Vilarino, G.T., 2019. Resistance training improves quality of life and associated factors in patients with fibromyalgia syndrome. *Pm&R* 11 (7), 703–709. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.09.032>.
- Assumpção, A., Matsutani, L.A., Yuan, S., Santo, A.S., Sauer, J., Mango, P., Marques, A. P., 2017. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 54 (5), 663–670.
- Bardal, E.M., Roeleveld, K., Mork, P.J., 2015. Aerobic and cardiovascular autonomic adaptations to moderate intensity endurance exercise in patients with fibromyalgia. *J. Rehabil. Med.* 47 (7), 639–646.
- Bement, M.K.H., Sluka, K.A., 2016. Exercise-induced analgesia: an evidence-based review. In: Sluka, K.A. (Ed.), *Mechanisms and Management of Pain for the Physical Therapist*, second ed. IASP Press, Seattle, pp. 177–201. Wolters Kluwer.
- Bjersing, J.L., Larsson, A., Palstam, A., Ernberg, M., Bileviciute-Ljungar, L., Löfgren, M., Gerdle, B., Kosek, E., Mannerkorpi, K., 2017. Benefits of resistance exercise in lean women with fibromyalgia: involvement of IGF-1 and leptin. *BMC Musculoskel. Disord.* 18 (1), 1–9.
- Crofford, L.J., 2010. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat. Rev. Rheumatol.* 6 (4), 191–197.
- De Almeida Silva, H.J., Assunção Júnior, J.C., de Oliveira, F.S., Oliveira, J.M.P., Figueiredo Dantas, G.A., Lins, C.A.A., de Souza, M.C., 2019. Sophrology versus resistance training for treatment of women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 23 (2), 382–389.
- Fitzcharles, M.-A., Ste-Marie, P.A., Goldenberg, D.L., Pereira, J.X., Abbey, S., Choinière, M., Ko, G., Moulin, D.E., Panopalis, P., Proulx, J., Shir, Y., 2013. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res. Manag.* 18 (3), 119–126.
- Gavi, M.B.R.O., Vassallo, D.V., Amaral, F.T., Macedo, D.C.F., Gava, P.L., Dantas, E.M., Valim, V., 2014. Strengthening exercises improve symptoms and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: a randomized clinical trial. *PLoS One* 9 (3), e90767.
- Häkkinen, A., Häkkinen, k., Hannonen, P., Alen, M., 2001. Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: comparison with healthy women. *Annals of the rheumatic diseases* 60 (1), 21–26.
- Häkkinen, K., Pakarinen, A., Hannonen, P., Hakkinen, A., Airaksinen, O., Valkeinen, H., Alen, M., 2002. Effects of strength training on muscle strength, cross-sectional area, maximal electromyographic activity, and serum hormones in premenopausal women with fibromyalgia. *J. Rheumatol.* 29 (6), 1287–1295.
- Häuser, Winfried, Ablin, J., Fitzcharles, M.-A., Littlejohn, G.O., Luciano, J.V., Usui, C., Walitt, B., 2015. Fibromyalgia. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1 (1), 1–16.
- Heymann, R.E., Paiva, E.S., Junior, M.H., Pollak, D.F., Martinez, J.E., Provenza, J.R., et al., 2010. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev. Bras. Reumatol.* 50 (1), 56–66.
- Higgins, J.P.T., Altman, D.G., Gotzsche, P.C., Juni, P., Moher, D., Oxman, A.O., Savovic, J., Schulz, K.F., Weeks, L., 2011. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br. Med. J.* 343, 889–893.
- Izquierdo-Alventosa, R., Inglés, M., Cortés-Amador, S., Gimeno-Mallench, L., Chirivella-Garrido, J., Kropotov, J., Serra-Añó, P., 2020. Low-intensity physical exercise improves pain catastrophizing and other psychological and physical aspects in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 17 (10), 3634.

- Katz, J., Melzack, R., 1999. Measurement of pain. *Surg. Clin.* 79 (2), 231–252.
- Kayo, A.H., Peccin, M.S., Sanches, C.M., Trevisani, V.F.M., 2012. Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: a blinded randomized clinical trial. *Rheumatol. Int.* 32 (8), 2285–2292.
- Kia, S., Choy, E., 2017. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines* 5 (2), 20.
- Kingsley, J.D., Paton, L.B., Toole, T., Sirithienthad, P., Mathis, R., McMillan, V., 2005. The effects of a 12-week strength-training program on strength and functionality in women with fibromyalgia. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 86 (9), 1713–1721.
- Krawczyk, N., Greene, M.C., Zorzaneli, R., Bastos, F., 2018. Rising trends of prescription opioid sales in contemporary Brazil, 2009–2015. *American journal of public health* 108 (5), 666–668.
- Larsson, A., Palstam, A., Löfgren, M., Ernberg, M., Bjersing, J., Bileviciute-Ijugar, I., Gerdle, B., Kosek, E., Mannerkorpi, K., 2015. Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia—a randomized controlled trial. *Arthritis Res. Ther.* 17 (1), 1–15.
- Letieri, R.V., Furtado, G.E., Leiteri, M., Góes, S.M., Pinheiro, C.J.B., Veronez, S.O., Magri, A.M., Dantas, E.M., 2013. Pain, quality of life, self perception of health and depression in patients with fibromyalgia, submitted to hydrocinesiotherapy. *Rev. Bras. Reumatol.* 53 (6), 494–500.
- Lima, L.V., DeSantana, J.M., Rasmussen, L.A., Sluka, K.A., 2017. Short-duration physical activity prevents the development of activity-induced hyperalgesia through opioid and serotonergic mechanisms. *Pain* 158 (9), 1697.
- Maestre-Cascales, C., Lozano, A.B.P., González, J.J.R., 2019. Effects of a strength training program on daily living in women with fibromyalgia. *Journal of Human Sport and Exercise* 14 (4).
- Marques, A.P., Matsutani, L.A., Ferreira, E.A.G., Mendonça, L.L.F., 2002. A fisioterapia no tratamento de pacientes com fibromialgia: uma revisão da literatura. *Rev. Bras. Reumatol.* 42 (1), 42–48.
- Marques, A.P., Santos, A.B., Assumpção, A., Matsutani, L.A., Lage, L.V., Pereira, CABI, 2006. Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev. Bras. Reumatol.* 46 (1), 24–31.
- Marques, A.P., Espírito Santo, A.S., Berssaneti, A.A., Matsutani, L.A., Yuan, S.L.K., 2017. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Rev. Bras. Reumatol.* 57 (4), 356–363.
- Matsudo, S.M., Lillo, J.L.P., 2019. Fibromialgia, atividade física e exercício: revisão narrativa. *Diagn Tratamento* 24 (4), 174–182.
- Newcomb, L.W., Koltyn, K.F., Morgan, W.P., Cook, D.B., 2011. Influence of preferred versus prescribed exercise on pain in fibromyalgia. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43 (6), 1106–1113.
- Oliveira Junior, J.O., Almeida, M.B., 2018. O tratamento atual da fibromialgia. *Brazilian Journal of Pain* 1 (3), 255–262. São Paulo.
- Panton, L.B., Figueroa, A., Kingsley, J.D., Hornbuckle, L., Wilson, J., John, StN., Abood, D., Mathis, R., VanTassel, J., McMillan, V., 2009. Effects of resistance training and chiropractic treatment in women with fibromyalgia. *J. Alternative Compl. Med.* 15 (3), 321–328.
- Potenza, R., Franco, T.C., Pinto, A.J., Pontes-filho, M.A., Domiciano, D.S., De Sá Pinto, A. L., Lima, F.R., Roschel, H., Gualano, B., 2018. Prescribed versus preferred intensity resistance exercise in fibromyalgia pain. *Front. Physiol.* 9, 1097. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01097>.
- Rebutini, V.Z., Giaretta, M.T., Silva, J.R.D., Mayork, A.K.D.S., Abad, C.C.C., 2013. Efeito do treinamento resistido em paciente com fibromialgia: Estudo de caso. *Motriz: Revista de Educação Física* 19, 513–522.
- Santos, R.S., Galdino, G., 2018. Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. *J. Physiol. Pharmacol.* 69 (1), 3–13. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.1.01>.
- Sluka, K.A., Clauw, D.J., 2016. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* 338, 114–129.
- Souza, J.B., Perissinotti, D.M.N., 2018. The prevalence of fibromyalgia in Brazil—a population-based study with secondary data of the study on chronic pain prevalence in Brazil. *BrJP* 1 (4), 345–348.
- Valkeinen, H., Häkkinen, K., Pakarinen, A., Hannonen, P., Häkkinen, A., Airaksinen, O., Niemitukia, L., Kraemer, W.J., Alén, M., 2005. Muscle hypertrophy, strength development, and serum hormones during strength training in elderly women with fibromyalgia. *Scand. J. Rheumatol.* 34 (4), 309–314.
- Valkeinen, H., Häkkinen, A., Hannonen, P., Häkkinen, K., Alén, M., 2006. Acute heavy-resistance exercise-induced pain and neuromuscular fatigue in elderly women with fibromyalgia and in healthy controls: effects of strength training. *Arthritis Rheum.* 54 (4), 1334–1339.
- Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D.L., Katz, R.S., Mease, P., Russell, A.S., Russell, I.J., Winfield, J.B., Yunus, M.B., 2010. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 62, 600–610. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>.
- World Health Organization (WHO), 2020. Chronic Diseases and Health Promotion: Chronic Rheumatic Conditions.
- Zhang, R., Chomistek, A.K., Dimitrakoff, J.D., Giovannucci, E.L., Willett, W.C., Rosner, B. A., Wu, K., 2015. Physical activity and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Med. Sci. Sports Exerc.* 47 (4), 757. Madison.

## ANEXO A- Atestado de aprovação na Comissão de Ética no Uso de Animais -CEUA/UFV

### CERTIFICADO

A Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA/UFV certifica que o processo nº 31/2020, intitulado **“Efeitos de diferentes tipos de treinamento físico na prevenção das dores crônicas da fibromialgia em modelo experimental”**, coordenado pelo professor Miguel Carneiro Júnior do Departamento de Educação Física, está de acordo com a Legislação vigente (Lei Nº 11.794, de 08 de outubro de 2008), as Resoluções Normativas editadas pelo CONCEA/MCTIC, a DBCA (Diretriz Brasileira de Prática para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos) e as Diretrizes da Prática de Eutanásia preconizadas pelo CONCEA/MCTIC, portanto sendo renovado por esta Comissão em 17/03/2022, por mais 12 meses.

### CERTIFICATE

The Ethic Committee in Animal Use/UFV certify that the process number 31/2020, named **“Effects of different types of physical training in the prevention of chronic fibromyalgia pain in an experimental model”**, is in agreement with the a actual Brazilian legislation ( Lei Nº 11.794, 2008, Normative Resolutions edited by CONCEA/MCTIC, the DBCA (Brazilian Practice Guideline for the Care and Use of Animals for Scientific and the Guidelines of Practice the Euthanasia recommended by CONCEA/MCTI therefore being renewed by this Commission March 17, 2022 valid for 12 months.



Prof. Mariella Bontempo Duca de Freitas  
Coordenadora  
Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/UFV