

Efectos analgésicos del ejercicio físico en pacientes con dolor crónico musculoesquelético durante el confinamiento por la pandemia COVID-19

Jaime Salom Moreno, Sandra Sánchez Jorge, Davinia Vicente Campos, Luis A. Berlanga

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Francisco de Vitoria. Pozuelo de Alarcón. Madrid.

doi:

Recibido: 03/07/2020

Aceptado: 09/11/2020

Resumen

Introducción: El confinamiento vivido durante la pandemia del COVID-19 en España durante más de dos meses, podría afectar severamente a la condición y calidad de vida de los pacientes que sufren dolor crónico musculoesquelético. Teniendo en cuenta los efectos analgésicos que el ejercicio físico puede generar, gran parte de la población ha realizado ejercicio físico en sus domicilios como mecanismo del control del dolor, durante este periodo.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue conocer el tipo y la dosis de ejercicio físico realizado, así como la percepción de los pacientes en la reducción del dolor, durante el periodo de confinamiento por el COVID-19.

Material y método: Se realizó una encuesta *ad hoc* a través de Google Forms a 86 pacientes para conocer su estado, el tipo de ejercicio que realizaron y la cantidad de ejercicio, así como si habían percibido una reducción de su dolor durante el periodo de confinamiento.

Resultados: La intensidad de dolor disminuyó de forma significativa ($p=0,001$) cuando se hizo algún tipo de ejercicio físico. El ejercicio de fuerza fue elegido por el 51% de la población de forma exclusiva, y las frecuencias y el tiempo de sesión no fueron diferentes de forma significativa entre los sujetos que sintieron una reducción del dolor y los que no.

Conclusión: Una programación de ejercicio físico de 4 días a la semana, durante al menos 50 minutos y con intensidades del 77% de FCmax de ejercicio aeróbico o de fuerza sería recomendable en un paciente con dolor crónico, como estrategia para la reducción del dolor. Los resultados de nuestro estudio no aconsejan, para pacientes con dolor crónico, sesiones de terapia combinada, independientemente de la localización primaria del dolor.

Palabras clave:

Analgesia. Sistema nervioso central.
Dolor crónico. Coronavirus.
Ejercicio físico.

Analgesic effects of physical exercise in patients with chronic musculoskeletal pain during confinement by the COVID -19 pandemic

Summary

Introduction: The confinement experienced during the COVID-19 pandemic in Spain for more than two months, could severely affect the condition and quality of life of patients suffering from chronic musculoskeletal pain. Taking into account the analgesic effects that physical exercise can generate, a large part of the population has carried out some kind of physical exercise at home as a mechanism for pain control, during this period.

Objective: The objective of this study was to know the type and dosage of the exercise performed, as well as the perception of the patient's pain during the confinement period.

Material and method: An ad hoc survey by a Google Form was conducted in 86 patients to find out the health status of the patients, the type of exercise they performed and the dosage of the exercise, as well as whether they had perceived a reduction in their pain during the period of confinement.

Results: The pain intensity was reduced significantly ($p = 0.001$) when some kind of exercise was done. Strength exercise exclusively was chosen by 51% of the population, and the frequencies and session time were not significantly different between the subjects who felt a reduction in pain and those who did not.

Conclusion: A schedule of physical exercise 4 days a week, for at least 50 minutes and with intensities around 77% of HR-max of aerobic or strength training would be recommended in patients with chronic pain, as a strategy for pain reduction. The results of our study do not advise, for patients with chronic pain, combined therapy sessions, regardless of the primary location of the pain.

Key words:

Analgesia. Central nervous system.
Chronic pain. Coronavirus.
Physical exercise.

Correspondencia: Jaime Salom Moreno

E-mail: Jaime.salom@ufv.es

Introducción

El dolor crónico musculoesquelético afecta al 35,7% de la población europea generando altos costes socioeconómicos¹. La relación del dolor crónico con la afectación del sistema nervioso central (SNC) ha sido ampliamente descrita en la literatura, describiéndose los mecanismos de sensibilización central y periférica como dos grandes pilares en el conocimiento de dolor crónico². Si bien el dolor crónico musculoesquelético no afecta a una única localización, los pacientes suelen presentar un área de dolor prevalente, recurrente o de mayor nocicepción^{3,4}. Actualmente, el modelo biopsicosocial es uno de los tratamientos para el afrontamiento del dolor crónico⁵.

Dentro del modelo biopsicosocial, una de las principales estrategias para el control del dolor es la realización de ejercicio físico. Numerosos estudios han puesto de manifiesto los cambios clínicos que se han generado en la percepción del dolor musculoesquelético tras la realización de ejercicio, tales como ejercicio isométrico para las tendinopatías, ejercicio aeróbico o programas de fuerza; aunque la dosis y la periodicidad óptima del ejercicio no está clara^{6,7}.

Es conocido que el ejercicio induce a una producción de analgesia endógena tras su realización; pero, para ello, se deben alcanzar ciertas intensidades, tiempos de ejercicio o frecuencias que supongan el suficiente estímulo sobre el organismo para que dicha analgesia endógena se produzca⁸. Además, hay que tener en cuenta que los sujetos que presentan dolor crónico suelen tener asociados patrones asentados de kinesiofobia, por lo que los primeros días o semanas de ejercicio podrían ser claves para lograr adherencia a la práctica de ejercicio⁹. Además, dentro de los principios básicos del entrenamiento nos encontramos con las adaptaciones neurales que se generan cuando empezamos a realizar ejercicio físico, lo que ayudaría a crear un patrón motor adecuado que pudiera mejorar la percepción de seguridad y confianza ante la práctica de ejercicio¹⁰.

Durante la pandemia por la COVID-19, la población mundial se ha visto sometida a un confinamiento domiciliario que ha podido mermar la calidad de vida de los pacientes con dolor crónico, ya que se han podido ver limitados aspectos relacionados con sus actividades de la vida diaria que les ayudaban a controlar su dolor. Por otro lado, gran parte de la población ha iniciado patrones de autocuidado al disponer de más tiempo, o bien, por necesidad de aumentar su actividad física en el domicilio. Asimismo, muchas personas han iniciado durante el confinamiento una actividad física que, o bien no estaban acostumbrados a ella, o que por diversos motivos no realizaban con regularidad, o como respuesta terapéutica para intentar controlar su dolor. Es conocido, que los mecanismos de analgesia endógena presentan disfunciones en sujetos con dolor crónico, como han sido evidenciados en procesos de osteoartritis de rodilla¹¹⁻¹³. Lannersten & Kosek (2010) observaron cómo los pacientes con dolor crónico tipo fibromialgia van a presentar alteraciones en los mecanismos de analgesia endógena generados por el ejercicio¹⁴.

Diversos estudios han comprobado como el ejercicio es capaz de reducir el dolor¹⁵ y reducir la sensibilidad nociceptiva¹⁶ en sujetos que no presentan dolor crónico. Del mismo modo, revisiones sistemáticas y estudios clínicos han evidenciado que el ejercicio de fuerza, la terapia acuática y el ejercicio aeróbico son mejores

estrategias que la no actividad para el control del dolor crónico de origen musculoesquelético¹⁷⁻¹⁹. Existen muchos estudios clínicos donde, en función de la patología estudiada y del tipo de ejercicio realizado, se han observado los efectos positivos en la reducción o el control del dolor crónico; aunque aún no se ha podido establecer qué dosis de ejercicio es más favorable para dicho objetivo, ya que todos han mostrado ser beneficiosos²⁰.

Objetivo del estudio

El objetivo del presente estudio es conocer la dosificación y el tipo de ejercicio con fines analgésicos que realizan los pacientes con dolor crónico musculoesquelético durante el confinamiento por la pandemia del COVID-19.

Material y método

Se realizó un estudio analítico transversal descriptivo, donde se reclutaron a pacientes con dolor crónico mediante muestreo por bola de nieve con signos y síntomas de dolor crónico durante el mes de abril del 2020.

Los criterios de inclusión fueron los descritos por Gatchel *et al.*²¹ y Siddall & Cousins²² sobre el dolor musculoesquelético crónico: sujetos que presenten dolor musculoesquelético de más de 3 meses, asociados independientemente de la causa primaria a dolor persistente de más de 3 meses, miedo al movimiento, catastrofismo, discapacidad y sensibilización del sistema nervioso. Además, los sujetos de estudio debían tener entre 18-75 años, saber leer y comprender el español y haber empezado a realizar actividad física y/o ejercicio durante la cuarentena de la pandemia COVID-19 declarada en España el 14 de marzo de 2020. Fueron excluidos todos aquellos que presentaran dolor crónico que no fuera de origen musculoesquelético, aquellos que no llevaran registro de su actividad física y/o ejercicio, pacientes postcirugía reciente o mujeres embarazadas.

Se desarrolló una encuesta *ad hoc*, a través de un formulario de Google Forms, con 21 ítems, de los cuales 6 ítems fueron para describir la muestra, 7 ítems para conocer los aspectos relacionados con la investigación (como el tipo de ejercicio, la frecuencia, el volumen o el dolor) y los 8 ítems restantes para realizar un contraste de datos con el objetivo de comprobar si el sujeto cumplía los criterios de inclusión/exclusión para el estudio.

Se lanzó la encuesta por vía electrónica y los datos fueron almacenados hasta el día 26 de abril de 2020.

Dado el carácter del confinamiento por parte de los autores y las medidas de excepcionalidad vividas durante la realización del estudio, no se pudo realizar una revisión por parte del comité de ética, debido a ello, los autores se ciñeron a estudios previos similares, así como al cumplimiento de la Declaración de Helsinki. Del mismo modo, los participantes, antes de realizar la encuesta debían aceptar el consentimiento informado que aparecía en la primera página de la encuesta.

Análisis de los datos

Todas las variables se analizaron mediante estadísticos descriptivos: las variables continuas y su asociación mediante la prueba *t*, y las varia-

bles categóricas y su asociación mediante chi cuadrado. Las variables cuantitativas se analizaron mediante una estadística descriptiva, con el cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión y cálculos de frecuencias. Se estableció un nivel de significación de $p < 0,05$ para todos los casos. Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se utilizó el programa SPSS Versión 22.

Resultados

Se reclutaron 129 pacientes, de los cuales 43 pacientes fueron excluidos porque presentaron alguno de los criterios de exclusión. Finalmente, 86 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 43 fueron mujeres y 43 hombres. En la Tabla 1 se muestran los valores de edad y características antropométricas de la muestra de estudio.

Se realizó una prueba de *T* Student para muestras independientes para conocer si la intensidad del ejercicio reduce la percepción del dolor, generando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$) entre la reducción de la percepción del dolor y la intensidad.

Las tablas de contingencia relacionadas entre el tipo de ejercicio y si le reducen la percepción del dolor arrojaron que las personas que hacen ejercicio de fuerza son las que más percepción de reducción del dolor presentan, con un 51,1%; seguidas de las que hacen ejercicio aeróbico, con un 35,6% de las personas. Cuando en la misma sesión se combinan ambos tipos de ejercicios, tan solo el 8,9% de los sujetos perciben que el ejercicio les reduce el dolor. Otros ejercicios, como pilates y ejercicios de movilidad, reducen el dolor al 2,2% de los encuestados. Ninguno de los 2 encuestados que realizan la actividad de caminar sienten que la actividad les reduce el dolor.

Para el análisis intergrupar entre los sujetos que percibieron una reducción del dolor y aquellos que no la percibieron se realizó una prueba de *T* Student para muestras independientes, para conocer si la frecuencia del ejercicio reduce la percepción del dolor. La frecuencia del grupo que percibió una reducción del dolor fue de $4,88 \pm 1,43$ sesiones/semana ($n=45$), mientras que el grupo que no sintió que el dolor se redujo fue de $4,89 \pm 1,64$ sesiones/semana ($n=37$); no produciéndose diferencias significativas entre los grupos ($p=0,993$). Para la relación de las variables del tiempo de la sesión y la reducción del dolor se obtuvo que el grupo que percibió una reducción del dolor fue de $53,88 \pm 26,45$ minutos/sesión ($n=45$), mientras que el grupo que no sintió que el dolor se redujo fue de $57,72 \pm 30,03$ minutos/sesión ($n=37$); no produciéndose diferencias significativas entre los grupos ($p=0,540$). Por último, la relación entre la reducción del dolor y la intensidad del ejercicio mostró para el grupo que percibió la reducción del dolor que entrenaban al $77,66 \pm 12,64\%$ de la frecuencia cardíaca máxima (FCmáx), mientras que el grupo que no sintió esa reducción del dolor entrenó al $50,40 \pm 15,47\%$

de la FCmáx; obteniendo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0,001$).

Respecto a la actividad que realizan en función de su dolor más severo, vemos como el 31,4% de los encuestados sufre dolor lumbar, para los cuales la elección mayoritaria fue la realización de ejercicios aeróbicos (14%), seguido de un 10,5% que hace ejercicios de fuerza, mientras que el 51,9% reporta que el dolor no se reduce con el ejercicio. La segunda zona de dolor más prevalente fue la cervical con un 18,6%, donde los sujetos hacen ejercicios de fuerza y aeróbicos en la misma proporción, observando cómo el 56,2% sienten que el ejercicio sí les reduce el dolor. Los pacientes con dolor de hombro ocupan el 14%, y eligen ejercicios de fuerza en un 35% de los sujetos que sufren dolor en esta localización, presentando una reducción del dolor en un 66,7% de los pacientes. El dolor localizado en las rodillas ocupa el 8,1%, donde los pacientes se decantan por el ejercicio de fuerza y la combinación de ejercicio aeróbico y de fuerza para el control del dolor, siendo positivos los resultados en un 57,1%. El resto de las localizaciones ocupan menos del 5% cada una de ellas, siendo la estrategia de combinar ejercicio aeróbico y de fuerza la más prevalente, y obteniendo porcentajes más altos en la reducción del dolor tras el ejercicio excepto en los pacientes que tienen dolor en manos y muñecas, que no vieron reducida su sensación de dolor.

Discusión

Los resultados obtenidos muestran que la reducción del dolor percibida por la práctica de ejercicio físico en un primer momento podría ser dependiente de la intensidad, habiendo encontrado que los pacientes que realizaban ejercicio de mayor intensidad ($>75\%$ FCmáx) son los que manifestaron una mayor reducción del dolor inducido por el ejercicio.

Estos resultados están en concordancia con otras investigaciones, como la de Macefield & Henderson (2015), quienes investigaron a través de imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) las regiones corticales y subcorticales involucradas en el procesamiento sensorial del dolor musculoesquelético. Sus resultados demostraron que la actividad nerviosa simpática muscular (MSNA) aumenta desde el comienzo de la contracción de forma dependiente de la intensidad de la misma, determinando la señalización del comando central en la fMRI²³. En cualquier caso, Boulton *et al.* determinaron que la MSNA es dependiente de la intensidad del ejercicio en cuanto a su amplitud, pero no en cuanto a la frecuencia; afirmando, además, que parece que la isquemia post-ejercicio no se ve afectada de forma significativa por dicha intensidad²⁴. En este sentido, es importante resaltar que si bien la mayor intensidad del ejercicio podría ser más efectiva para reducir el dolor en pacientes con dolor crónico musculoesquelético, también podría suponer un mayor riesgo de infección por provocar una respuesta inmunodepresora²⁵, por lo que podría estar contraindicado en pacientes con riesgo de contagio y/o en situaciones donde no se puedan asegurar las medidas preventivas oportunas.

Sin embargo, el efecto analgésico del ejercicio físico es bien conocido. Sabharwal *et al.* han demostrado que, en ratones, solo 5 días de ejercicio podrían prevenir el desarrollo de disfunción autónoma y la reducción del umbral del dolor inducido por el dolor musculoesquelético

Tabla 1. Variables demográficas de la muestra (n=86).

| | |
|------------|-------------|
| Edad | 43,87±14,45 |
| Sexo (H/M) | 43/43 |
| Peso | 70,76±19,94 |
| Altura | 170,08±8,65 |
| IMC | 24,2 ±2,8 |

crónico, a través, entre otros mecanismos, de la inducción de analgesia por mecanismos centrales que liberan opioides endógenos desde la sustancia gris periacueductal (PAG) y de la médula rostral ventromedial (RVM)²⁵, siendo esta última estructura una de los posibles áreas relacionadas con la participación en la facilitación del procesamiento nociceptivo espinal y la generación de hiperalgia en los modelos de dolor inflamatorio y neuropático²⁶.

En esta misma línea, Brito *et al.* aseguran que la práctica de ejercicio supone una reducción del dolor a través de mecanismos centrales inhibitorios que involucran los sistemas opioidérgico y serotoninérgico ante efectos nociceptivos agudos, demostrando que la naloxona sistémica, de la PAG y de la RVM revierten los efectos antinociceptivos del ejercicio físico en ratones a los que les indujeron dolor muscular. Asimismo, estos autores también determinaron que el ejercicio reduce la expresión de los receptores de serotonina (SERT) en estos ratones; lo que podría contribuir a una percepción reducida de dolor musculoesquelético. Estos estudios, podrían avalar los mecanismos de analgesia endógena que induce el ejercicio, si bien, en los pacientes que presentan dolor crónico, dichas vías analgésicas podrían estar condicionadas por el proceso de sensibilización central que acompaña al dolor; por ello, la dosificación dependiente de la intensidad del ejercicio parece fundamental en la activación de los mecanismos endógenos²⁷.

Los resultados de correlación entre las variables de frecuencia y tiempo de sesión, demostraron que, aunque no exista una significación estadística, ambas variables podrían ser relacionadas a la hora de generar una propuesta de microciclos de ejercicio físico; de tal modo que podrían existir modelos donde se podría aumentar la frecuencia de sesiones por semana permaneciendo el número total de minutos como expuso Polaski *et al.* (2019)⁸. En este mismo sentido, la relación del tiempo de la sesión parece que puede ir ligada al aumento de la intensidad de la misma, siendo necesario que el trabajo presente intensidades altas para poder activar los mecanismos analgésicos endógenos, descartando las propuestas de ejercicios de larga duración con intensidades medias y/o bajas mantenidas en el tiempo, ya que parece ser que esa estrategia terapéutica no activaría los sistemas opioides a través de la liberación a nivel plasmático de la β -endorfinas²⁸.

El tipo de ejercicio aeróbico podría ser una correcta estrategia para la reducción del dolor crónico ya que aumenta la frecuencia cardiaca con cierta facilidad y permite mantenerse en parámetros de intensidades altas con mayor control del ejercicio; sin embargo, los ejercicios de base anaeróbica son una buena alternativa para lograr una reducción en la percepción del dolor, siendo este método de ejercicio físico utilizado por muchas personas en sus domicilios mediante autocargas y habiendo demostrado que podría ser suficiente en el control y mejora del dolor crónico al lograr niveles similares de β -endorfinas que el ejercicio aeróbico²⁹.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que los datos se obtuvieron mediante autorregistro a través de la plataforma Google Forms, sin ningún evaluador delante ayudando al sujeto a rellenar la encuesta, en caso de duda.

Conclusión

Así, una programación de ejercicio físico de 4 días a la semana, durante al menos 50 minutos y con intensidades del 77% de FCmax

de ejercicio aeróbico o de fuerza sería recomendable en un paciente con dolor crónico, como estrategia para la reducción del dolor. Los resultados de nuestro estudio no aconsejan, para pacientes con dolor crónico, sesiones de terapia combinada, independientemente de la localización primaria del dolor.

Agradecimientos

Los autores del estudio quieren agradecer a los participantes del estudio su disponibilidad, así como su buena voluntad en la recogida de información para la realización del estudio.

Financiación

El presente estudio carece de financiación alguna.

Conflicto de interés

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

Bibliografía

1. Cimas M, Ayala A, Sanz B, Agulló-Tomás MS, Escobar A, Forjaz MJ. Chronic musculoskeletal pain in European older adults: Cross-national and gender differences. *Eur J Pain*. 2018;22:333-45.
2. Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2015;126:167-83.
3. Froud R, Patterson S, Eldridge S, Seale C, Pincus T, Rajendran D, et al. A systematic review and meta-synthesis of the impact of low back pain on people's lives. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:50.
4. Pinheiro MB, Ferreira ML, Refshauge K, Ordoñana JR, Machado GC, Prado LR, et al. Symptoms of Depression and Risk of New Episodes of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1591-603.
5. Riswold K, Brech A, Peterson R, Schepper S, Wegehaupt A, Larsen-Engelkes TJ, et al. A Biopsychosocial Approach to Pain Management. *S D Med*. 2018;71:501-4.
6. Kroll HR. Exercise therapy for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26:263-81.
7. Cook JL, Rio E, Purdam CR, Docking SI. Revisiting the continuum model of tendon pathology: what is its merit in clinical practice and research? *Br J Sports Med*. 2016;50:1187-91.
8. Polaski AM, Phelps AL, Kostek MC, Szucs KA, Kolber BJ. Exercise-induced hypoalgesia: A meta-analysis of exercise dosing for the treatment of chronic pain. *PLoS One*. 2019;14:e0210418.
9. Vaegter HB, Madsen AB, Handberg G, Graven-Nielsen T. Kinesiophobia is associated with pain intensity but not pain sensitivity before and after exercise: an explorative analysis. *Physiotherapy*. 2018;104:187-93.
10. Sale DG. Neural adaptation to resistance training. *Med Sci Sports Exerc*. 1988;20:5135-45.
11. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149:573-81.
12. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, Arendt-Nielsen L, Kidd BL. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2907-16.
13. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*. 2000;88:69-78.
14. Lannersten L, Kosek E. Dysfunction of endogenous pain inhibition during exercise with painful muscles in patients with shoulder myalgia and fibromyalgia. *Pain*. 2010;151:77-86.
15. Scheef L, Jankowski J, Daamen M, Weyer G, Klingenberg M, Renner J, et al. An fMRI study on the acute effects of exercise on pain processing in trained athletes. *Pain*. 2012;153:1702-14.
16. Ellingson LD, Colbert LH, Cook DB. Physical activity is related to pain sensitivity in healthy women. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44:1401-6.

17. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, Richards RS, Rader T. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD011336.
18. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, Danyliw A, Sawant A, Bello-Haas VD, Rader T, Overend TJ. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD010884.
19. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD004376.
20. Booth J, Moseley GL, Schiltenwolf M, Cashin A, Davies M, Hübscher M. Exercise for chronic musculoskeletal pain: A biopsychosocial approach. *Musculoskeletal Care.* 2017;15:413-21.
21. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull.* 2007;133:581-624.
22. Siddall PJ, Cousins MJ. Persistent pain as a disease entity: implications for clinical management. *Anesth Analg.* 2004;99:510-20, table of contents.
23. Macefield VG, Henderson LA. Autonomic responses to exercise: cortical and sub-cortical responses during post-exercise ischaemia and muscle pain. *Auton Neurosci.* 2015;188:10-8.
24. Boulton D, Taylor CE, Macefield VG, Green S. Effect of contraction intensity on sympathetic nerve activity to active human skeletal muscle. *Front Physiol.* 2014;5:194.
25. Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, Krüger K, Nieman DC, Pyne DB, *et al.* Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev.* 2020;26:8-22.
26. Tillu DV, Gebhart GF, Sluka KA. Descending facilitatory pathways from the RVM initiate and maintain bilateral hyperalgesia after muscle insult. *Pain.* 2008;136:331-9.
27. Brito RG, Rasmussen LA, Sluka KA. Regular physical activity prevents development of chronic muscle pain through modulation of supraspinal opioid and serotonergic mechanisms. *Pain Rep.* 2017;2:e618.
28. Da Silva Santos R, Galdino G. Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69:3-13.
29. Kraemer WJ, Dziadosz JE, Marchitelli LJ, Gordon SE, Harman EA, Mello R, *et al.* Effects of different heavy-resistance exercise protocols on plasma beta-endorphin concentrations. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74:450-9.