



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

PEDRO TEIXEIRA VIDINHA RODRIGUES

**EFEITO IMEDIATO DA TERAPIA MANUAL NO SISTEMA NERVOSO
AUTÔNOMO CARDÍACO EM INDIVÍDUOS COM DORES
MUSCULOESQUELÉTICAS
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO CONTROLADO
COM EXAMINADOR CEGO**

RIO DE JANEIRO

2016

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e de pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica

elaborada pelo Sistema de Bibliotecas do Centro Universitário Augusto Motta

PEDRO TEIXEIRA VIDINHA RODRIGUES

**EFEITO IMEDIATO DA TERAPIA MANUAL NO SISTEMA NERVOSO
AUTÔNOMO CARDÍACO EM INDIVÍDUOS COM DORES
MUSCULOESQUELÉTICAS**
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO CONTROLADO
COM EXAMINADOR CEGO

Projeto de Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Abordagem Terapêutica em Reabilitação

Orientador: Prof. Dr. LEANDRO ALBERTO CALAZANS NOGUEIRA

RIO DE JANEIRO

2016

IDENTIFICAÇÃO: PEDRO TEIXEIRA VIDINHA RODRIGUES

**EFEITO IMEDIATO DA TERAPIA MANUAL NO SISTEMA NERVOSO
AUTÔNOMO CARDÍACO EM INDIVÍDUOS COM DORES
MUSCULOESQUELÉTICAS**
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO CONTROLADO
COM EXAMINADOR CEGO

Examinada em: ___/___/_____

Prof. Dr. Leandro Alberto Calazans Nogueira
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Prof. Dr. Ney Armando Meziat Filho
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Prof. Dr. Thiago Lemos de Carvalho
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Prof. Dr. Renato Santos de Almeida
Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

RIO DE JANEIRO

2016

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, aos pacientes do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle que se colocaram a disposição para a realização deste estudo;

Agradeço a minha amada Lu, que ilumina meus dias e aquece minha alma nos dias mais escuros e frios;

Agradeço a Mestra Maria Alice Pagnez, que sempre incentiva a busca de conhecimento a todos que estão ao seu redor;

Agradeço ao meu irmão de alma, Douglas Lima que me acompanhou neste sonho louco do mestrado, dividindo as descobertas, angústias e as realizações;

Agradeço os estudantes de osteopatia da Escuela de Osteopatia de Madrid, que abdicaram de seu tempo para ajudar na realização desta obra;

Agradeço aos amigos Ana Claudia Rodrigues e Diego Iglesias;

Por último, agradecer ao grande Dr. Leandro Calazans, que com muita dedicação impulsionou todo esse trabalho.

Resumo

Introdução: A Terapia Manual Manipulativa (TMM) é um dos principais recursos no tratamento conservador da dor musculoesquelética, porém os mecanismos pelos quais ela gera alívio de dor ainda não estão totalmente estabelecidos. O sistema nervoso autônomo (SNA) é apontado como um dos fatores envolvidos na origem e manutenção de quadros dolorosos estando alterado tanto em patologias musculoesqueléticas agudas quanto em crônicas. Os mecanismos de ação da TMM sobre os quadros dolorosos ainda não estão totalmente esclarecidos e seu efeito sobre o SNA é relacionado como possível mecanismo da melhora da dor. O efeito analgésico em lugares distantes do local onde foi executada a manipulação vertebral também suporta um potencial envolvimento do sistema nervoso central podendo estar ligado ao SNA. A literatura relata a falta de estudos do efeito da TMM em população sintomática. **Objetivo:** Analisar o efeito imediato das técnicas de manipulação vertebral na região torácica alta, mobilização fascial e placebo sobre o SNA cardíaco em indivíduos com dor musculoesquelética em qualquer segmento corporal tanto aguda quanto crônica. Assim como verificar a ação do mecanismo de controle descendente inibitório da dor e sua relação com o SNA cardíaco. **Material e métodos:** Um ensaio clínico de tratamento, paralelo, com examinador cego, randomizado, placebo controlado, com três braços foi realizado para investigar o efeito agudo, em 58 indivíduos com dor musculoesquelética, das técnicas de Terapia Manual Manipulativa (TMM) (n=20), Técnica de Mobilização Fascial (TMF) (n=19) e placebo (PL) (n=19) sobre o SNA Cardíaco. A atividade autonômica foi monitorada indiretamente através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da diferença da pressão arterial (PA) com a modulação de dor condicionada durante o teste de pressão ao frio (TPF). As medidas da VFC e da resposta da PA à dor induzida pelo frio foram realizadas antes e depois da realização das intervenções. A atividade autonômica parassimpática foi verificada pela VFC através da análise da raiz quadrada média (RMSSD), do desvio padrão dos intervalos RR (SDRR), do componente de alta frequência (high frequency – HF) e a atividade simpática pela diferença da PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) ao TPF. A modulação condicionada de dor foi utilizada também para verificar a resposta do controle descendente inibitório da dor (CDID). **Resultados:** Ambos os grupos foram semelhantes para as variáveis iniciais, exceto para a PA, que apresentou valores mais altos no grupo TMF. A ANOVA repetida e bidirecional revelou que o TMM induziu melhora imediata na resposta parassimpática provocada pela HF (nu) em comparação ao PL [diferença média = 9,8, (intervalo de confiança de 95% 0,7 a 19,0), $p = 0,033$] ou TMF [diferença média = 8,2, (intervalo de confiança de 95% de 0,4 a 16,1), $p = 0,039$]. A ANCOVA unidirecional mostrou um efeito significativo da intervenção para RMSSD ($P = 0,028$), HF (ms²) ($P = 0,013$) e HF

(nu) ($P = 0,019$), após o controle da pressão arterial basal. Não houve diferenças significativas nas respostas simpáticas entre os três tratamentos. Do total de participantes, 14 (25%) apresentaram falha do CDID. Este grupo de participantes apresentou menores valores para as variáveis RMSSD ($p = 0,02$), SDRR ($p = 0,009$), LF (ms^2) ($p = 0,004$), HF (ms^2) ($p = 0,027$) e potência total ($p = 0,002$) da VFC com resultados significantes estatisticamente. Não houve diferença estatisticamente significativa nas demais variáveis da VFC (HF) (n.u.), LF (n.u.), LF / HF e da pressão arterial no CPT. **Conclusão:** Em pacientes com dor musculoesquelética, a terapia manipulativa manual na coluna torácica superior leva a uma melhora imediata na modulação vagal cardíaca em comparação ao placebo ou à técnica mobilização fascial. Não houve efeitos sobre a função simpática cardíaca após as três intervenções. Esses resultados apóiam a efetividade da terapia manipulativa manual na função parassimpática cardíaca na dor musculoesquelética. Pacientes com CDID comprometido apresentaram menor variabilidade da frequência cardíaca de repouso, indicando um controle vagal cardíaco alterado. Em contraste, a resposta da pressão arterial a um estímulo simpato-excitatório foi preservada.

Palavras-chave: dor musculoesquelética; sistema nervoso autônomo; Terapia Manual; efeito placebo.

Abstract

Introduction: Manual Manipulative Therapy (MMT) is one of the main resources in the conservative treatment of musculoskeletal pain, however the mechanisms by which it generates pain relief are not yet fully established. The autonomic nervous system (ANS) is identified as one of the factors involved in the origin and maintenance of painful conditions, being altered in both acute and chronic musculoskeletal pathologies. The mechanisms of action of MMT on painful conditions are not yet fully understood and its effect on ANS is listed as a possible mechanism for pain improvement. The analgesic effect in distant places where the local spinal manipulation was performed also supports a potential involvement of the central nervous system and may be connected to the SNA. The literature reports the lack of studies on the effect of MMT in a symptomatic population. **Objective:** To evaluate the immediate effect of spinal manipulation techniques in the upper thoracic region, fascial mobilization and placebo on cardiac SNA musculoskeletal pain in patients with any body segment in both acute and chronic. As well as to verify the action of the descending inhibitory pain control mechanism and its relationship with cardiac ANS. **Methods:** A parallel clinical trial of treatment with a blind, randomized, placebo controlled, three-arm examiner was performed to investigate the acute effect, in 58 individuals with musculoskeletal pain, of the Manipulative Manual Therapy (TMM) techniques (n = 20), Fascial Mobilization Technique (TMF) (n = 19) and placebo (PL) (n = 19) on Cardiac ANS. Autonomic activity was monitored indirectly through heart rate variability (HRV) and the difference in blood pressure (BP) with the modulation of conditioned pain during the cold pressure test (CPT). HRV and BP response to cold-induced pain were measured before and after the interventions. Parasympathetic autonomic activity was verified by HRV through the analysis of the mean square root (RMSSD), the standard deviation of RR intervals (SDRR), the high frequency component (HF) and the sympathetic activity by the difference in systolic BP (SBP) and diastolic (DBP) to CPT. Conditioned pain modulation was also used to verify the response of the descending nociceptive inhibitory system (DNIS). **Results:** Both groups were similar for baseline variables except for BP, which had higher values in the MFT group. Two-way repeated ANOVA revealed that MMT induced immediate improvement on the parasympathetic response elicited by HF (nu) as compared to PL

[mean difference = 9.8, (95% confidence interval 0.7 to 19.0), $p = 0.033$] or MFT [mean difference = 8.2, (95% confidence interval 0.4 to 16.1), $p = 0.039$]. One-way ANCOVA showed a significant effect of intervention for RMSSD ($P = 0.028$), HF (ms²) ($P = 0.013$), and HF (nu) ($P = 0.019$), after controlling for BP at baseline. There were no significant differences in sympathetic responses between the three treatments. Most of the patients were women (60%) and had chronic pain (75%). The groups had similar demographic characteristics. Patients with impaired DNIS showed lower HRV [RMSSD ($P = 0.020$), SDRR ($P = 0.009$), HF (ms²) ($P = 0.027$), LF (ms²) ($P = 0.004$), and total power ($P = 0.002$)]. The blood pressure response to CPT was similar between groups (systolic pressure, $P = 0.813$; diastolic pressure, $P = 0.709$). **Conclusion:** In patients with musculoskeletal pain, the MMT on upper thoracic spine leads to immediate improvement in cardiac vagal modulation as compared with placebo or MFT. There were no effects on cardiac sympathetic function after the three interventions. These results support the effectiveness of the MMT on cardiac parasympathetic function in musculoskeletal pain. Patients with impaired DNIS presented lower resting HRV, indicating an altered vagal control of the heart. In contrast, the blood pressure response to a sympathoexcitatory stimulus was preserved.

Keywords: Musculoskeletal manipulations; Spinal manipulation; Manual therapy; Autonomic nervous system; Placebo effect; Musculoskeletal pain;

Lista de Quadros e Tabelas

Quadro 1	Ensaio clínico randomizado mensurando o efeito da terapia manual no SNA em população sintomática	27
Quadro 2	Descrição dos procedimentos	36
Quadro 3	Detalhamento do orçamento	45
Quadro 4	Cronograma de execução	45
Figura 1	Comparação da modulação autonômica cardíaca em repouso entre os grupos com Controle descendente inibitório de dor normal e comprometido	51
Figura 2	Comparação da modulação autonômica cardíaca em repouso entre os grupos com sistema inibitório nociceptivo normal e comprometido	52
Figura 3	Comparação da diferença entre a pressão arterial sistólica final e inicial e a pressão arterial diastólica entre os grupos com controle descendente inibitório da dor normal e comprometido	53
Figura 4	Comparação das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca utilizadas como indicador de modulação vagal cardíaca entre os grupos placebo, terapia manipulativa manual e técnica mobilização fascial	61
Tabela 1	Características demográficas e clínicas dos participantes com dor musculoesquelética	48
Tabela 2	Valores de limiar de dor por pressão para as regiões dorsal do antebraço e tibial anterior dos participantes com dor musculoesquelética	49
Tabela 3	Características da população por grupo de intervenção	58
Tabela 4	Comparativo do efeito da intervenção intra-grupos	59

Lista de Abreviaturas e Siglas

CDID	Controle descendente inibitório de dor
HF	componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca
LF	componente de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca
Ms ²	milissegundos ao quadrado
RMSSD	raiz quadrada média do desvio padrão
SC	sensibilização central
SDNN	desvio padrão dos intervalos RR normal
SNA	Sistema nervoso autônomo
TCLE	Termo de Consentimento livre e esclarecido
TPF	Teste de pressão ao frio
UN	unidades normalizadas
VFC	variabilidade da frequência cardíaca

Sumário

RESUMO	VI
ABSTRACT	VIII
LISTA DE QUADROS E TABELAS	X
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XI
CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA	14
1.1 INTRODUÇÃO	14
1.2 A DOR MUSCULOESQUELÉTICA	16
1.3 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E A DOR	18
1.4 MONITORAMENTO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	20
1.4.1 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	21
1.4.2 TESTE DE PRESSÃO AO FRIO	22
1.5 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E A TERAPIA MANUAL	23
1.6 EFEITO PLACEBO EM TERAPIA MANUAL MANIPULATIVA	26
1.7 JUSTIFICATIVAS	29
1.8 OBJETIVOS	29
1.8.1 PRIMÁRIO/GERAL	29
1.8.2 SECUNDÁRIOS/ESPECÍFICOS	29
1.9 HIPÓTESES	30
CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS	31
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	31
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	31
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	32
2.3 AMOSTRA	32
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	32
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	33
2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	33
2.4.2 RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO	34
2.4.3 INSTRUMENTOS DE MEDIDA	35
2.4.3.1 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	35
2.4.3.2 TESTE DE PRESSÃO AO FRIO	35
2.4.3.3 TESTE DE MODULAÇÃO CONDICIONADA DE DOR	36
2.4.4 INTERVENÇÃO	37

2.4.4.1	TERAPIA MANUAL MANIPULATIVA	37
2.4.4.2	TERAPIA MOBILIZAÇÃO FASCIAL	38
2.4.4.3	TERAPIA PLACEBO	38
2.4.5	FLUXOGRAMA DO PROCEDIMENTO DO ESTUDO TRANSVERSAL	39
2.4.6	FLUXOGRAMA DO PROCEDIMENTO DO ESTUDO RANDOMIZADO CONTROLADO	40
2.5	ANÁLISE DOS DADOS	40
2.5.1	TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)	40
2.5.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
2.6	ORÇAMENTO E APOIO FINANCEIRO	43
2.7	CRONOGRAMA	43
<u>CAPÍTULO 3</u> PRODUÇÃO INTELECTUAL		45
3.1	MANUSCRITO #1	45
3.1.1	METADADOS DO MANUSCRITO #1.	45
3.1.2	CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO MANUSCRITO #1 DE ACORDO COM A PROPOSTA <i>CONTRIBUTOR ROLES TAXONOMY (CREDIT)</i> .	45
3.1.3	TÍTULO	46
3.1.4	OBJETIVO	46
3.1.5	RESULTADOS	46
3.1.6	DISCUSSÃO	51
3.1.7	CONCLUSÃO	54
3.2	MANUSCRITO #2	55
3.2.1	CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO MANUSCRITO #2 DE ACORDO COM A PROPOSTA <i>CONTRIBUTOR ROLES TAXONOMY (CREDIT)</i> .	55
3.2.2	TÍTULO	55
3.2.3	OBJETIVO	55
3.2.4	RESULTADOS	56
3.2.5	DISCUSSÃO	60
3.2.6	LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES	62
3.2.7	CONCLUSÃO	63
<u>CAPÍTULO 4</u> CONSIDERAÇÕES FINAIS		64
<u>REFERÊNCIAS</u>		65
<u>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</u>		75
<u>APÊNDICE 2 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS</u>		76
<u>ANEXO 2 – REGISTRO PLATAFORMA REBEC</u>		79
<u>ANEXO 2 – MANUSCRITO #1</u>		80

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Introdução

As desordens musculoesqueléticas representam a segunda causa mais comum de incapacidade no mundo, sendo a lombalgia e a cervicalgia as mais frequentes (STORHEIM; ZWART, 2014). A dor musculoesquelética tem diversas etiologias (WOOLF, 2004) podendo estar presente na presença de patologias e até mesmo onde não existe lesão tecidual (SMART; BLAKE; STAINES; DOODY, 2011). A mais recente definição para a dor “é uma experiência angustiante associada a uma lesão real ou potencial dos tecidos com componentes sensoriais, emocionais, cognitivas e sociais” (WILLIAMS; CRAIG, 2016). Ela depende da interpretação subjetiva de cada indivíduo (IASP, 2009) apresentando um custo anual maior que o de doenças cardiovasculares, câncer e diabetes (GASKIN; RICHARD, 2012). Dentre os tipos de dor, a dor crônica é aquela caracterizada quando o indivíduo experimenta a sensação dolorosa por mais de três meses, constante ou intermitente (HARSTALL; OSPINA, 2003). A prevalência da dor crônica é de 41% em estudos sobre a dor, sendo maior entre as mulheres e aumentando com a idade (KATZ; PAGÉ; FASHLER; ROSENBLOOM *et al.*, 2014). No Brasil, as dores crônicas afetam 18,5% da população acima dos 18 anos, sendo que desses, 16,4% em graus intensos ou muito intenso, limitando as atividades habituais (IBGE, 2013).

Entender os caminhos da dor é importante para propor o melhor tratamento (TRACY; IOANNOU; BAKER; GIBSON *et al.*, 2016), porém o mecanismo para a sua gênese não é muito claro (STORHEIM; ZWART, 2014) e diversos caminhos são estudados na tentativa de explicar a origem e a manutenção desta condição (TAKAMOTO; SAKAI; HORI; URAKAWA *et al.*, 2009). O sistema nervoso autônomo (SNA) parece estar presente como um dos fatores na origem e perpetuação de estados de dor (BUDGEELL, 2000; HALLMAN; OLSSON; VON SCHÉELE; MELIN *et al.*, 2011; KOENIG; JARCZOK; ELLIS; WARTH *et al.*, 2015; MARTINEZ-LAVIN, 2004) encontrando-se alterado em pacientes com dores musculoesqueléticas agudas (GRIMM; CUNNINGHAM; BURKE, 2005) e crônicas (BARAKAT; VOGELZANGS; LICHT; GEENEN *et al.*, 2012; EVANS; SEIDMAN; TSAO; LUNG *et al.*, 2013; FURLAN;

COLOMBO; PEREGO; ATZENI *et al.*, 2005; HALLMAN; LYSKOV, 2012a; HALLMAN; OLSSON; VON SCHÉELE; MELIN *et al.*, 2011; MARTINEZ-LAVIN, 2004; SKORUPSKA; ATAROWSKA; SAMBORSKI, 2016). A falha da homeostase do SNA também é apontada como possível causa de desenvolvimento de lesão por *overuse* (GISSELMAN; BAXTER; WRIGHT; HEGEDUS *et al.*, 2016). Para o tratamento e manejo da dor musculoesquelética alguns tratamentos são propostos, dentre eles a terapia manual manipulativa (TMM).

A TMM é largamente utilizada para tratar restrições articulares e melhora de quadros dolorosos (SAAVEDRA-HERNANDEZ *et al.*, 2013; KINGSTON *et al.*, 2014; AGUIRREBEÑA *et al.*, 2016). Um fator que tem sido apresentado como possível mecanismo atuando na melhora da dor pela TMM é seu efeito sobre o SNA (DRISCOLL E HALL, 2000; PAUNGMALI *et al.*, 2003; BIALOSKY *et al.*, 2009; TOROVELASCO *et al.*, 2009; KINGSTON *et al.*, 2014). Esta relação ainda é muito empírica e baseada na experiência clínica dos profissionais faltando estudos sobre o efeito da TMM na dor associada à modulação do SNA. Alguns autores sugerem na conclusão de seus estudos que sejam realizados ensaios clínicos investigando o efeito da TMM no SNA (JOSHI, 2012; KINGSTON *et al.*, 2014). Ward e colaboradores, após não encontrar diferenças nas variáveis autonômicas estudadas em indivíduos saudáveis, propõem realizar novos estudos com população com alguma patologia (WARD *et al.*, 2013). As formas de avaliação do SNA variaram bastante entre os artigos utilizados na revisão.

A análise do SNA pode ser realizada diretamente medindo a descarga elétrica de algum nervo autonômico ou indiretamente mensurando as mudanças provocadas em cada um dos sistemas por ele inervado (ARAÚJO *et al.*, 1992). Como o sistema cardiovascular depende de estímulos autonômicos para a sua regulação e responde rapidamente aos estímulos simpáticos e parassimpáticos, o monitoramento da pressão arterial (PA), da frequência cardíaca (FC) e da sua variabilidade (VFC) são boas formas de inferir a atividade do SNA (AUBERT *et al.*, 2003).

Desta forma se faz necessário analisar o efeito das técnicas de terapia manual sobre o SNA em indivíduos com dor musculoesquelética para melhor compreender o mecanismo de atuação destas técnicas que são bastante utilizadas na prática clínica.

1.2 A dor musculoesquelética

A dor é um fenômeno complexo que surge da integração de múltiplos sistemas neuroanatômicos. O caminho neurobiológico para o processamento da dor depende dos sistemas nervoso central, periférico e autonômico (GARLAND, 2012).

O processo de interpretação de um estímulo danoso ao tecido corporal é conhecido como nocicepção. Este processo é uma resposta fisiológica como resultado de estímulos nocivos e a geração do sinal da periferia para o córtex somatosensorial envolve a ativação de nociceptores periféricos e a transmissão até o sistema nervoso central (TRACY *et al.*, 2016). A nocicepção é mediada por receptores especializados denominados nociceptores e são ligadas ao corno dorsal da medula através de fibras mielinizadas como também fibras não mielinizadas (GARLAND, 2012). Porém a dor não é percebida através de um mecanismo de via única (TRACY *et al.*, 2016). A percepção da dor depende de vários mecanismos integrados que trabalham em conjunto para a interpretação de um estímulo nocivo desde os tecidos, passando pelo corno dorsal da medula espinhal, até os centros superiores (MILLAN, 2002) dependendo da interação das entradas nociceptivas e de sua modulação pelo sistema nervoso central (HEMINGTON e COULOMBE, 2015).

Quando um nociceptor é ativado através de estímulos mecânicos suficientemente intensos, aquecimento intenso da pele ou exposição às substâncias químicas nocivas ao tecido as informações são transmitidas pelos axônios dos nervos periféricos até o corno dorsal da medula. Essas mensagens chegam até o tálamo através do trato espinotalâmico sendo retransmitida ao córtex cerebral. Do núcleo talâmico as informações nociceptivas são direcionadas à diversas regiões corticais e subcorticais, como as amígdalas, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal, medula rostroventral e regiões do córtex cerebral onde a sensação dolorosa passa a ser percebida e modulada (GARLAND, 2012).

O sistema de modulação da dor pode inibir ou facilitar a percepção dolorosa. A substância cinzenta periaquedutal e a medula rostroventral estão envolvidas no controle endógeno da dor através do controle descendente inibitório da dor (CDID) (KWON *et al.*, 2014). O CDID ocasiona a diminuição da intensidade da percepção dolorosa proporcionando a analgesia endógena (NIR e YARNITSKY, 2015). A supressão da dor pelo estresse é uma condição incorporada ao sistema nervoso

central para controlar a percepção da dor em situações estressantes e de sobrevivência (KWON *et al.*, 2014).

Diversas síndromes de dores crônicas estão relacionadas a um déficit do CDID, podendo ser considerado a perda do controle da analgesia endógena ou aumento da facilitação da dor (KWON *et al.*, 2014). Indivíduos saudáveis apresentam a analgesia endógena mais eficaz que portadores de patologias musculoesqueléticas crônicas (NIR e YARNITSKY, 2015).

Clinicamente são reconhecidos três grupos principais de dor. A categoria nociceptiva está relacionada a lesão tecidual ou articular causada pela inflamação. Outra categoria é a neuropática periférica e está relacionada à lesão ou disfunção do tecido nervoso, que pode ser tanto periférico quanto central. A última categoria é não inflamatória/ não neuropática, sendo reconhecida como sensibilização central (CS). A sensibilização central envolve a inibição da via de dor inibitória descendente causando um desequilíbrio excitatórios e inibitórios que contribuem para a intensidade da dor, alterações nos limiares de dor e disseminação ou radiação de dor para locais não lesionados. O estresse e as emoções negativas podem amplificar e prolongar a dor, causando interferência funcional e sofrimento considerável, características presentes nos pacientes com SC (GARLAND, 2012; KWON *et al.*, 2014).

A SC está relacionada a dor crônica, porém existe uma disparidade entre a intensidade da dor crônica e a severidade da lesão tecidual onde nem toda sensação de dor tem origem no nociceptor (MEEUS E NIJS, 2007). A cronicidade do sintoma não é determinante para caracterizar a predominância da SC, podendo haver indivíduos com dor crônica sem apresentar manifestações de SC (Nogueira *et al.*, 2016). Uma forma de acessar os mecanismos da dor é através de teste de modulação condicionada de dor (CPM – conditioned pain modulation), onde o teste é baseado no modelo de “dor inibe dor”. O estímulo doloroso é utilizado para evocar o CDID ativando a analgesia endógena (CHALAYE *et al.*, 2013; NIR E YARNITSKY, 2015). Este teste é bastante utilizado em pesquisas envolvendo doenças de dor crônica para analisar a capacidade de ativação do CDID dos indivíduos com estas patologias (CHALAYE *et al.*, 2013; CHALAYE *et al.*, 2014).

Durante a realização do teste pode-se mensurar o tempo máximo que o indivíduo consegue permanecer com a mão em imersão (BIRNIE *et al.*, 2012) e também a ativação do CDID após o estímulo de dor (FERNÁNDEZ-PÉREZ *et al.*, 2012). A capacidade de ativação do CDID pode ser avaliada mensurando o limiar de

dor a pressão em um ponto distante da queixa de dor do paciente (FERNÁNDEZ-PÉREZ *et al.*, 2012). Este controle inibe a sensação de dor no estímulo através da redução de entrada de dor concorrente em locais afastados do corpo (LEWIS *et al.*, 2012). La Cesa *et al.* (2014) constataram através da ressonância magnética funcional que o TPF ativa várias áreas cerebrais relacionadas à dor, inclusive a área periaqueductal cinzenta que é responsável pelo CDID. Em indivíduos saudáveis quanto maior a ativação desta área, maior é o limiar de dor e menor a percepção da dor (LA CESA *et al.*, 2014).

Contribuindo ainda mais para o processo de interpretação dos estímulos dolorosos, a percepção da dor está relacionada ao sistema nervoso autônomo (SNA) onde induz respostas autonômicas cardiovasculares (GARLAND, 2012). Esta relação pode ser explicada pela contribuição das mesmas estruturas cerebrais que proporcionam a modulação da dor e atuam na regulação autonômica, incluindo o giro do cíngulo, córtex pré-frontal e a amígdala (NIR E YARNITSKY, 2015).

1.3 O sistema nervoso autônomo e a dor

O SNA é responsável pelo funcionamento de quase todas as funções do corpo. O funcionamento equilibrado deste sistema é a base para a vida e o bem estar (JÄNIG, 2008). O SNA é composto por dois sistemas antagônicos: o simpático (SNS) e o parassimpático (SNP). A ligação autonômica entre o sistema nervoso central e o restante do organismo é bidirecional através de nervos mistos (BONAZ, 2016). O nervo vago representa o braço parassimpático indo até o núcleo tracto-solitário e os nervos esplâncnicos carregam informações simpáticas e terminam na medula espinhal. A integração e modulação das informações autonômicas acontecem no sistema nervoso central em regiões envolvidas nas respostas autônomas, endócrinas, motoras e comportamentais, como o hipotálamo, o sistema límbico e o córtex pré-frontal (BONAZ, 2016).

Normalmente existe um equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático, o que indica um bom estado de saúde. O desequilíbrio do SNA pode ser interpretado como causa ou como consequência de uma doença (THAYER; LANE, 2007). A dor pode ser uma expressão de alterações orgânicas e várias condições de dor estão associadas ao desequilíbrio autonômico como a fibromialgia, lombalgia,

cervicalgia e síndrome de dor complexa regional. (TRACY *et al.*, 2016). Uma disfunção autonômica precede e pode predizer a manifestação de condições reumáticas como a artrite reumatoide (KOOPMAN *et al.*, 2017).

Nas desordens musculoesqueléticas o SNA é associado à patogênese da dor muscular crônica (MAEKAWA *et al.*, 2002; HALLMAN *et al.*, 2011; BARAKAT *et al.*, 2012; SKORUPSKA *et al.*, 2016). As alterações do SNA podem provocar mudanças tanto locais ou quanto sistêmicas, afetando a circulação muscular e seu metabolismo (HALLMAN; LYSKOV, 2012b).

A atividade autonômica é diferente entre indivíduos com e sem dor (EVANS *et al.*, 2013; KOENIG *et al.*, 2015). A atividade simpática aumentada pode alterar a percepção da dor (PASSATORE e ROATTA, 2006) e a atividade parassimpática diminuída é encontrada em indivíduos com dor (KOENIG *et al.*, 2015). A estimulação do nervo vago (parassimpático) seja por eletroestimulação (BUSCH *et al.*, 2013) ou por estímulo fisiológico da respiração (BOTHA *et al.*, 2014), provoca o efeito inibitório da dor.

O funcionamento fisiológico do SNA simpático aumenta a tolerância da dor como uma adaptação de resposta normal ao estresse. Quando a condição de exposição ao estresse é patológica, como nas doenças de dor crônica, a resposta simpática estimula o aumento da sensibilidade e da resposta de dor (HALLMAN e LYSKOV, 2012a).

O desequilíbrio do balanço simpatovagal pode contribuir para a facilitação e perpetuação da inflamação neurogênica nos indivíduos com fibromialgia. A ativação simpática e/ou retirada parassimpática aumenta a intensidade da inflamação (RAISON, 2009), assim como a inflamação crônica e doenças autoimunes estão relacionadas com a baixa atividade vagal (ABTAHI, 2016). Nos indivíduos com dores cervicais e nos ombros a desregulação autonômica também está presente, apresentando uma maior atividade simpática e menor parassimpática (HALLMAN e LYSKOV, 2012b). A regulação autonômica na fibromialgia é prejudicada pela alteração do balanço simpatovagal, assim como do baroreflexo. O ajuste autonômico ao estresse agudo também é atenuado nesta condição patológica (LIGHT *et al.*, 2009; REYES *et al.*, 2010).

O monitoramento da atividade autonômica é importante tanto no entendimento dos mecanismos que geram e perpetuam a dor, como também uma ferramenta para

assistir e melhorar as propostas de tratamento para estas condições de saúde (TRACY *et al.*, 2016).

1.4 Monitoramento do sistema nervoso autônomo

A avaliação do SNA pode ser feita direta ou indiretamente (ARAÚJO *et al.*, 1992). As formas indiretas de análise da influência autonômica, principalmente a cardíaca, tem sido utilizada largamente devido a facilidade em seu uso, com destaque para a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (MALIK *et al.*, 1996). A VFC é a variação temporal entre a sequência de batimentos cardíacos de origem sinusal, representando a capacidade do coração em responder as necessidades fisiológicas e estresses ambientais (WATANABE *et al.*, 2007; KARIM *et al.*, 2011).

A VFC pode ser interpretado como um preditor de saúde, onde uma alta variabilidade é sinal de boa adaptação cardíaca, caracterizando um indivíduo saudável. Uma adaptação anormal ou insuficiente do SNA é caracterizada por uma baixa VFC podendo indicar algum processo patológico ou de mau funcionamento fisiológico (VANDERLEI *et al.*, 2009; SCHUSTER *et al.*, 2016).

Como a VFC não tem o poder de detectar puramente a atividade simpática (GOLDSTEIN *et al.*, 2011; MARTELLI, SILVANI, *et al.*, 2014) são necessários outros testes para medir este sistema. A atividade cardíaca simpática pode ser mensurada através do monitoramento da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) durante o teste de pressão ao frio (TPF) (VICTOR *et al.*, 1987).

A avaliação do estresse cardiovascular pode ser realizada durante e após o estímulo térmico através da mensuração da frequência cardíaca e da pressão arterial. O controle destas variáveis é uma forma de avaliar a influência do sistema nervoso simpático no coração e na circulação periférica sem afetar a sensibilidade do baroreflexo (VICTOR *et al.*, 1987; CUI *et al.*, 2002).

Além de ser um estresse cardiovascular, o TPF constitui um teste sensorial quantitativo sendo utilizado também para avaliar a sensibilidade dolorosa e a reposta dos mecanismos controle descente inibitório da dor (CDID) (CHALAYE *et al.*, 2014; NIR e YARNITSKY, 2015).

1.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca

A contração da musculatura cardíaca que vai ocasionar o batimento inicia-se sendo estimulada através do impulso gerado no nodo sinusal. Este impulso resulta na despolarização atrial podendo ser captada pelo eletrocardiograma (ECG) e representada pela onda P. O nodo atrioventricular é responsável por continuar a propagação deste impulso para os ventrículos resultando em sua despolarização e representado no ECG pelo complexo QRS. A onda T representa a repolarização ventricular terminando o ciclo da contração cardíaca (VANDERLEI *et al.*, 2009). A máxima deflexão para cima do complexo QRS, em um eletrocardiograma padrão, é reconhecida como onda R. O intervalo entre duas ondas R é designado intervalo R-R (iRR) e representa o intervalo entre as batidas do coração (KARIM *et al.*, 2011).

Para a avaliação da VFC pode ser usado dois tipos básicos de métodos lineares: análise do domínio do tempo e análise do domínio da frequência (MALIK *et al.*, 1996). A análise do domínio do tempo mede-se cada intervalo R-R normal durante determinado intervalo de tempo. Cada complexo QRS normal no ECG é detectado e então chamado de intervalo normal-normal (NN). As variáveis de domínio de tempo podem ser calculadas como desvio padrão de todos os intervalos NN, expressos em milissegundos (SDNN); desvio padrão das médias dos intervalos a cada 5 minutos (SDANN); a média do desvio padrão dos intervalos NN adjacentes em um intervalo de tempo (SDNNi); a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN adjacentes em um intervalo de tempo (RMSSD); a porcentagem dos intervalos NN com diferença de duração maior que 50ms (pNN50) (MALIK *et al.*, 1996; AUBERT *et al.*, 2003; VANDERLEI *et al.*, 2009).

O domínio da frequência também é um método linear de análise da VFC, sendo a densidade de potência espectral a mais utilizada. O processamento destes sinais é realizado por algoritmos matemáticos como a transformada rápida de Fourier ou modelos auto-regressivos (AUBERT *et al.*, 2003; VANDERLEI *et al.*, 2009). A análise do domínio da frequência decompõe a VFC em componentes oscilatórios sendo dividido em alta frequência (*High Frequency* - HF), baixa frequência (*Low Frequency* - LF), muita baixa frequência (*Very Low Frequency* - VLF) e ultra-baixa frequência (*Ultra Low Frequency* - ULF). O HF representa o parassimpático, pois este tem uma atuação mais rápida na FC, os componentes VLF e ULF ainda não estão bem esclarecidos pela

literatura sendo utilizadas em medições de longa duração (24 horas). O componente LF muitas vezes é relacionado sendo decorrente da ação conjunta do parassimpático e simpático, com predominância do simpático (EINGORN E MUHS, 1999; DRISCOLL E HALL, 2000; WELCH E BOONE, 2008; ROY *et al.*, 2009; VANDERLEI *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2011; MATSUBARA *et al.*, 2011), porém em estudos recentes a relação do LF com o simpático não foi comprovada (GOLDSTEIN *et al.*, 2011; MARTELLI, Silvani, *et al.*, 2014). Sendo assim, o componente LF não será considerada um expoente do SNA simpático.

O cardiofrequencímetro que apresenta boa acurácia quando comparada aos ECGs para realizar a captação dos sinais do intervalo R-R (GAMELIN *et al.*, 2006; VANDERLEI *et al.*, 2008; VANDERLEI *et al.*, 2009; PIMENTEL *et al.*, 2010).

1.4.2 Teste de pressão ao frio

O teste de pressão ao frio (TPF) pode ser utilizado tanto como um estresse cardiovascular como um método de modulação condicionada de dor, em que o indivíduo imerge a mão dentro de um recipiente com água gelada. Durante o teste pode ser medido as respostas cardiovasculares através do monitoramento da PA e da FC, ser utilizado como estímulo nociceptivo controlando o tempo em que o indivíduo consegue permanecer com o segmento submerso na água gelada e analisar o limiar de dor a pressão (CHEROTO e YAMADA, 2014).

Os achados em indivíduos saudáveis sugerem que há aumento da atividade simpática cardíaca nos primeiros 30 segundos enquanto que o aumento da atividade simpática muscular pode ser estimado pela mensuração da pressão arterial no segundo minuto do teste. O aumento da frequência cardíaca durante o teste parece ser mediado pela ativação simpática e não pela retirada parassimpática, pois esse aumento foi anulado após o uso de betabloqueador (VICTOR *et al.*, 1987) e o componente HF, sendo um indicador parassimpático, não apresentou relação com a dor térmica induzida pelo frio (APPELHANS e LUECKEN, 2008).

O aumento da atividade simpática provocada pela dor no TPF provoca um relaxamento das fibras de contração lenta permitindo um movimento mais rápido entre a musculatura agonista-antagonista necessária na reação de luta ou fuga. Esta provocação simpática aumenta o custo metabólico da contração e mudança na

contratilidade requerendo adoção de estratégias motoras subótimas (ROATTA *et al.*, 2008). Estas alterações no controle motor e atividade metabólica aumentada podem ser cofatores no desenvolvimento de síndromes de dor crônica muscular (SJØGAARD *et al.*, 2000; PASSATORE e ROATTA, 2006). As unidades motoras de baixo-limiar são moduladas pelas catecolaminas existindo relação do controle motor e o SNA. (ROATTA *et al.*, 2008). Chalaye *et al.* (2014) investigaram a resposta cardiovascular de pacientes com fibromialgia ao TPF e observaram que estes tiveram uma maior intensidade de dor e uma menor reação cardiovascular comparado ao grupo saudável. O grupo com fibromialgia apresentou uma FC de base maior e a intensidade da dor foi relacionada à maior FC (CHALAYE *et al.*, 2014).

O TPF é uma forma segura de modulação condicionada de dor, pois apesar do teste ocasionar o aumento significativo do fluxo simpático provocando o aumento da pressão arterial média ele não causa vasoconstrição nas artérias cerebrais (SERRADOR *et al.*, 2014) e também não altera a sensibilidade do baroreflexo (CUI *et al.*, 2002).

1.5 O sistema nervoso autônomo e a terapia manual

A terapia manual abrange diversas modalidades de técnicas podendo ser dividida em quatro grandes grupos: Manipulação, mobilização, alongamento estático e técnicas de energia muscular (CLAR *et al.*, 2014). A terapia manual que será abordada neste estudo refere-se à terapia manual manipulativa (TMM) e a técnica de mobilização fascial (TMF).

A TMM é uma técnica de alta velocidade e baixa amplitude onde é realizado um impulso aplicado sobre uma articulação sinovial. Este tipo de manipulação usualmente é acompanhada de um ruído audível. Este som é associado ao sucesso da manipulação sendo chamado de cavitação (EVANS, 2002). Enquanto a manipulação é caracterizada pelo estímulo nos tecidos ao redor da articulação, as TMF atuam nos tecidos estáticos entre as articulações, dentre eles a fáscia (SIMMONDS *et al.*, 2012). A TMM é largamente utilizada para tratar restrições articulares e melhora de quadros dolorosos (SAAVEDRA-HERNANDEZ *et al.*, 2013; Kingston *et al.*, 2014) e seus efeitos nos processos algícos foram hipotetizados por muito tempo pelos efeitos neurofisiológicos junto com fatores biomecânicos das

facetar articulares (EVANS, 2002; BIALOSKY *et al.*, 2009; MANSILLA-FERRAGUT *et al.*, 2009). Contudo, os mecanismos pelos quais esta terapia exerce sobre a dor ainda não estão totalmente estabelecidos e o efeito desta terapia sobre o SNA tem sido citado na literatura (JOSHI, 2012; KINGSTON *et al.*, 2014).

A TMF é outra forma de terapia manual. A fásia é o tecido conectivo denso e irregular que conecta todos os músculos do corpo. Este tecido é um importante elemento da postura e organizador do movimento corporal (SCHLEIP, 2003). A TMF é um trabalho sobre a pele e os tecidos conectivos sendo utilizada para produzir uma deformação plástica no tecido conectivo promovendo movimento entre as superfícies dos tecidos osteo-mio-articulares. O terapeuta aplica uma força sobre o tecido do paciente com o objetivo de aumentar o deslizamento e a deformação mecânica. A aplicação da força pode ser transmitida dentro de limites relativamente estreitos (SAXENA e CHANSORIA, 2015). A fásia e o SNA estão intimamente ligados e é sugerida como sendo uma forma de auto regulação dinâmica deste sistema (SCHLEIP, 2003).

É sugerido que o efeito da técnica de terapia manual articular sobre o SNA depende do tipo de terapia manual empregada (manipulação ou mobilização) e da região anatômica (cervical, torácica e lombar) em que é aplicada. Nas técnicas de mobilização existe um estímulo predominantemente simpático em todos os segmentos cervical, torácico e lombar (KINGSTON *et al.*, 2014), enquanto nas técnicas de manipulação vertebral existe diferença entre as regiões estimuladas, sendo um predomínio simpático na região torácica e parassimpático nas regiões cervical (WELCH e BOONE, 2008) e lombar (ROY *et al.*, 2009).

Kingston *et al.* (2005), relataram a falta de estudos clínicos randomizados com alta qualidade monitorando os efeitos da mobilização articular sobre o SNA. Dos sete estudos analisados nesta revisão, apenas um analisou pacientes, os demais estudos investigaram populações saudáveis para mensurar o efeito da mobilização no SNA (KINGSTON *et al.*, 2014). Após uma breve revisão de literatura utilizando a base de dados Pubmed, 27 artigos originais foram encontrados tendo como características a utilização de alguma terapia manual (manipulação, mobilização, massagem e compressão isquêmica) e a avaliação do SNA. Destes, apenas sete ensaios clínicos utilizaram população sintomática como sujeitos do estudo (Quadro 1). Tais estudos evidenciaram resultados contraditórios com relação à modulação autonômica após a intervenção, alguns relatam excitação do SNA simpático e parassimpático enquanto outros indicam que não há alteração.

Quadro 1 – Ensaios clínicos randomizados mensurando o efeito da terapia manual no SNA em população sintomática.

Autor	Data	Resultados do SNA	População	Intervenção	Desfecho autonômico
Sterling et al.	2001	CP, TP	30 pacientes com dor cervical	Manipulação torácica	A manipulação produz simpato-excitação com o aumento da condução e diminuição da temperatura da pele.
Paungmali et al.	2003	Fluxo sanguíneo, FC, PA, CP, TP	24 pacientes com epicondialgia lateral crônica	<i>Mobilization with Movement - MWM</i> (mulligan)	Produz hipoalgesia no epicôndilo porém sem relação com a melhora do limiar de dor térmica. A redução da dor foi acompanhada de pequena excitação simpática (5%).
Toro-Velasco et al.	2009	HRV	11 pacientes com cefaleia tensional crônica	Inibição de pontos gatilhos, musculo energia ou técnicas de tecidos moles.	Efeito imediato de aumento do índice da HRV, diminuição da tensão, percepção de dor.
Roy et al.	2009	HRV	41 pacientes com dor lombar e 11 indivíduos saudáveis como controle	<i>lumbar roll, activator</i>	O ajustamento lombar afeta os resultados parassimpáticos.
Sillevis et al.	2010	Dilatação pupilar	100 pacientes com dor cervical	Manipulação torácica	A manipulação não muda a atividade simpática. Não houve diferença na dor entre o grupo tratado e o placebo.
La Touche	2012	FC, FR, CP e TP	32 pacientes com dor crônica fascial	Mobilização cervical alta	A técnica reduziu a intensidade da dor e aumentou o limiar da dor e também causou simpato-excitação, confirmando o efeito simpático. Os resultados indicam a influência da mobilização no SNC.
Perry	2015	CP	50 pacientes com dor lombar	Manipulação lombar e exercícios de extensão lombar	Os dois tratamentos resultam em simpato-excitação. A manipulação com aumento de 255% ($p < 0.005$) e o exercício com aumento de 94% ($p = 0,019$). A manipulação mostrou que a magnitude do efeito foi grande e significativa na comparação entre os grupos ($p < 0.001$).

Legenda: HRV – Variabilidade da Frequência cardíaca, FC – frequência cardíaca, PA – pressão arterial, FR – frequência respiratória, CP – condutibilidade da pele, TP – temperatura da pele.

Os estudos de terapia manual que analisaram o desfecho no SNA utilizaram variadas formas de mensuração do SNA e todos eles utilizaram métodos indiretos de avaliação da atividade autonômica (ver tabela 1). Dentre estes métodos destacam-se

os que monitoram o sistema cardiovascular, como: a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC). As técnicas utilizadas nestes estudos para interferir no SNA variaram desde as que estimulavam diretamente as regiões cervical, torácica e lombar da coluna vertebral até a mobilização do cotovelo. Não existe consenso de que tipo de técnica (mobilização, manipulação, massagem, etc.) e de qual local de intervenção seria ideal para provocar alguma alteração no SNA. Além disso, nenhum estudo encontrado nesta busca investigou o efeito placebo da terapia manual no SNA. É bem aceito na literatura científica que parte do efeito destas técnicas se deve ao efeito placebo, apesar de poucos estudos investigarem a sua influência.

1.6 Efeito placebo em terapia manual manipulativa

O termo placebo foi utilizado pela primeira vez no século XIV e se origina do latim com o significado “Eu vou agradecer”. Em 1811, um dicionário médico inglês definiu pela primeira vez o termo Placebo como um medicamento administrado mais para agradar do que para beneficiar o paciente (DE CRAEN *et al.*, 1999). Em geral, Placebo é uma substância farmacologicamente inerte que parece produzir um efeito semelhante ao que se esperaria de uma substância farmacologicamente ativa (BEECHER, 1955). Este conceito é direcionado ao uso de medicamentos. Entretanto, em estudos com novas técnicas cirúrgicas, procedimentos médicos, implantes, ou manipulações, uma intervenção simulada (*sham*) é frequentemente utilizada como controle. O procedimento *sham* simula o procedimento atual em todos os sentidos, incluindo a rotina antes e após o procedimento, porém os participantes no braço *sham* não recebem o procedimento que está sob investigação. Os procedimentos *sham* geralmente são considerados controles mais apropriados do que o uso de nenhuma intervenção, ou tratamento habitual, em estudos que avaliam a eficácia de novos procedimentos (BRIM e MILLER, 2013).

O efeito placebo é considerado quando: 1 – O placebo tem que ser administrado; 2 – O evento tem que ser um efeito do tratamento placebo, ou seja, o evento não pode ocorrer sem a administração do placebo; 3 – O evento tem que ser relevante para a doença ou sintoma, ou seja, tem que ser um evento terapêutico (KIENLE e KIENE, 1997). Após a clássica publicação de Beecher em 1955, o efeito

placebo começou a ser mais estudado. Beecher investigou 15 estudos de diversas patologias e encontrou melhora em 35% dos 1082 apenas com o uso de placebo. (BEECHER, 1955). A ciência moderna já evidenciou por meio de estudos experimentais e de ressonância magnética funcional em estudos clínicos, que o uso de placebo gera analgesia por meio do sistema opióide e canabióide endógeno (BENEDETTI, 2013).

Estudos com TMM já foram conduzidos com intervenção *sham* para analisar o efeito placebo das técnicas manuais com resultados contraditórios. Ferreira et al. (2002) concluíram após uma revisão sistemática da literatura que a manipulação vertebral da coluna não reduz a intensidade da dor de pacientes com dor lombar crônica quando comparada a um grupo *sham* (FERREIRA et al., 2002). Vernon et al. (2009) também não evidenciaram diferenças consistentes entre o grupo tratado com TMM e o grupo *sham* em pacientes com cefaleia tensional (VERNON et al., 2009). Já Licciardone e Aryal (2014) observaram uma significativa melhora da dor lombar e da remissão dos sintomas no grupo que recebeu TMM quando comparado ao tratamento *sham* em pacientes com dor lombar crônica (LICCIARDONE e ARYAL, 2014). A utilização de técnicas manuais de mobilização neural do nervo mediano aumentou a amplitude de movimento do cotovelo e gerou uma hipotalgesia imediata mediada por fibras C maior do que no grupo *sham* (BENECIUK et al., 2009), assim como, já foram evidenciadas modificações objetivas no tecido miofascial após a aplicação de TMM que não foram observadas no grupo *sham* (BARNES et al., 2013).

Medidas subjetivas (por exemplo: intensidade de dor) apresentam significativa melhora com o uso do placebo, já as medidas objetivas apresentam resultados contraditórios (HRÓBJARTSSON e GOTZSCHE, 2001). Em geral, os estudos com TMM que investigaram o efeito placebo são direcionados aos desfechos clínicos subjetivos e não à análise de medidas objetivas.

HRóbjartsson e Gotzsche (2001) revisaram 114 estudos que investigaram o efeito placebo em medidas objetivas e subjetivas como tratamento de doenças. Os autores descreveram que procedimento físico mais utilizado foi um equipamento desligado (por exemplo: a simulação da estimulação elétrica nervosa transcutânea) (HRÓBJARTSSON e GØTZSCHE, 2001). Lougee et al. (2013) apontam o ultrassom desligado como sendo o placebo mais eficaz, tendo alta fidelidade para a percepção

de um verdadeiro tratamento, embora tenha um efeito terapêutico inerte e nenhuma mudança significativa do quadro clínico (LOUGEE *et al.*, 2013). Além disso, revisões sistemáticas demonstraram que o ultrassom terapêutico ativo apresenta discreta evidência de ser superior ao placebo no tratamento de dores musculoesqueléticas (ROBERTSON e BAKER, 2001) e que as diferenças não são clinicamente importantes (VAN DER WINDT *et al.*, 1999).

O uso de um tratamento placebo é questionado desde a confecção da declaração de Helsinque e menciona que:

Em todo ensaio clínico, cada, paciente, mesmo aquele que pertence ao grupo controle, se houver, deve receber tratamento de eficácia comprovada.

Em revisões posteriores o placebo permaneceu com destaque até a revisão de 2008 em que afirma que o sujeito da pesquisa em que for demonstrado eficácia e segurança de uma intervenção, deverá ter acesso a esta após pesquisa clínica. A 64ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial realizada em outubro de 2013 redigiu o artigo 33 que trata do Uso de Placebo:

Os benefícios, riscos, ônus e efetividade de uma nova intervenção devem ser testados contra àqueles das melhores intervenções comprovadas, exceto nas seguintes circunstâncias:

Quando não existe intervenção comprovada, o uso de placebo, ou não intervenção é aceitável; ou (...) e os pacientes que recebem qualquer intervenção menos efetiva que a melhor comprovada, placebo, ou não intervenção, não estarão sujeitos a riscos adicionais de danos graves ou irreversíveis como resultado de não receber a melhor intervenção comprovada (...)

Na sessão III da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que trata dos Aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos em seu item III.3b):

Ter plenamente justificadas, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo os risco, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico devem ser testados, comparando-o com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso NÃO EXCLUI o uso do placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento.

Uma das principais dúvidas nos estudos de efeito placebo é se o paciente melhorou por causa do efeito placebo propriamente dito ou se a intervenção seria desnecessária, pois a maioria dos pacientes iria se curar por conta própria se nada tivesse sido feito.

1.7 Justificativas

A dor musculoesquelética é altamente prevalente e tem um grande custo para a sociedade. A TMM é apontada como sendo um dos tratamentos propostos para a melhora da dor, mas seus mecanismos de ação continuam sem serem totalmente esclarecidos (BIALOSKY *et al.*, 2009). Os livros textos e os clínicos que utilizam a TMM valorizam o efeito da técnica no SNA, porém até o presente momento poucos estudos monitoraram o efeito da TMM no SNA e ainda um número menor de estudos investigou o efeito da TMM no SNA de pacientes com dores musculoesqueléticas. Como o SNA é muito sensível, a expectativa do paciente ao tratamento pode ocasionar mudança em seu estado, podendo se tornar um fator de confundimento sobre os resultados da TMM no SNA. Atualmente não existe comprovação de qual é a melhor intervenção para modular o SNA ou se realmente a modulação autonômica é oriunda da intervenção, sendo assim o uso do placebo se justifica.

1.8 Objetivos

1.8.1 Primário/Geral

Analisar o efeito imediato da terapia manual manipulativa, técnica mobilização fascial e o placebo na atividade do Sistema Nervoso Autônomo cardíaco em indivíduos com dor musculoesquelética crônica e aguda.

1.8.2 Secundários/Específicos

1. Identificar as características de dor musculoesquelética (intensidade e duração);
2. Identificar capacidade de resposta do controle descendente inibitório da dor;
3. Analisar a atividade autonômica cardíaca nos indivíduos com dor musculoesquelética;

4. Comparar a atividade autonômica cardíaca nos indivíduos com diferentes respostas do controle descendente inibitório da dor.

1.9 Hipóteses

Indivíduos com dor musculoesquelética crônica apresentam maior ativação simpática e menor parassimpática que os indivíduos que não apresentam dor crônica.

A terapia manual manipulativa promove modulação do SNA, aumentando o controle vagal e melhora do equilíbrio simpato-vagal, sendo que a técnica de manipulação vertebral produz um maior efeito sobre a modulação do SNA do que a técnica de mobilização fascial.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Todos os participantes incluídos no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes da resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, em conformidade com a Declaração de Helsinque de 1975. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM) sob o número CAAE: 46245215.9.0000.5235 (anexo 1) e registrado na plataforma de registro brasileiro de ensaios clínicos (ReBEC) sob o número RBR-3z77p9 (anexo 2).

Ao término do experimento, os voluntários foram encaminhados para o setor de fisioterapia dando início ao tratamento fisioterapêutico. Apesar de ser facultada ao participante a possibilidade de se retirar do experimento sem qualquer prejuízo para o seu tratamento, nenhum participante quis interromper a pesquisa antes do término. Não houve nenhuma intercorrência durante o estudo.

2.2 Delineamento do estudo

Foram realizados dois estudos com delineamentos distintos, porém com a mesma população e instrumentos de medida.

Estudo 1: Este estudo possui um delineamento transversal observacional e está em conformidade com a declaração das exigências do STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE).

Estudo 2: Trata-se de um ensaio clínico de tratamento, paralelo, com examinador cego, randomizado, placebo controlado, com três braços e de superioridade. O estudo está em conformidade com as diretrizes Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).

2.2.1 Local de realização do estudo

Este estudo foi conduzido no setor de fisioterapia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

2.3 Amostra

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

A triagem dos pacientes elegíveis ocorreu durante a marcação da avaliação fisioterapêutica, no período entre novembro de 2015 e maio de 2016 no setor de fisioterapia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Ter dor musculoesquelética em algum segmento do corpo;
2. Ter idade acima de 18 anos de ambos os gêneros;
3. Conseguir ler e preencher os questionários autoaplicáveis.

2.3.3 Critérios de exclusão

1. Apresentar algum procedimento cirúrgico na região do tórax/coluna vertebral que impediam de realizar as técnicas propostas;
2. gestantes;
3. apresentar diagnóstico reumatológico em fase inflamatória aguda;
4. osteoporose, tumores ósseos primários ou não;
5. portador de marca-passo, arritmia cardíaca, transplantado cardíaco ou outras patologias que poderiam interferir na função cardíaca;
6. fazer uso de medicamentos com ação sobre a atividade cardíaca, como betabloqueadores, beta adrenérgicos e anticolinérgicos;
7. ter ingerido alimentos e bebidas que continham cafeína no dia do experimento;
8. ter ingerido bebidas alcóolicas nas últimas 24 horas.

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Avaliação clínica

Os participantes foram encaminhados para a avaliação inicial composta de história clínica e exame físico. A aquisição das informações sociodemográficas e clínicas foi realizada por meio de um instrumento de coleta (Apêndice 1) contendo os dados demográficos (nome completo, gênero, idade, endereço, nível educacional, ocupação, situação matrimonial) e as características da dor musculoesquelética (localização da dor, intensidade de dor, duração da dor, predomínio do mecanismo da dor musculoesquelética).

A localização da dor foi realizada pelo preenchimento da área da dor no mapa corporal. A intensidade da dor foi medida por meio da Escala Numérica de Dor (END) de 0 a 10, onde 0 representa ausência de dor e 10 representa a pior dor possível. A duração da dor foi registrada em meses e os pacientes foram classificados com dor musculoesquelética crônica quando apresentavam dor há mais de 3 meses com o sintoma (IASP, 2012). O predomínio da dor musculoesquelética de acordo com o seu mecanismo foi classificado em nociceptiva, neuropática periférica ou sensibilização neural de acordo com o instrumento proposto por Smart *et al* (2011) (SMART *et al.*, 2011). O preenchimento dos questionários foi acompanhado por um examinador (E1) para esclarecimentos em caso de dúvida do participante.

Após o preenchimento dos questionários, os participantes foram encaminhados para a avaliação da atividade do sistema nervoso autônomo cardíaco (Variabilidade da Frequência Cardíaca e Teste de Pressão ao Frio). Simultaneamente ao Teste de Pressão ao Frio foi realizada a avaliação do controle descendente inibitório da dor. A mensuração da atividade autonômica cardíaca foi realizada por um examinador (E1), enquanto a medida do controle descendente inibitório da dor foi obtida por outro examinador (E2). Os examinadores E1 e E2 realizaram a avaliação inicial e final, e estavam cegos em relação à intervenção. A intervenção foi realizada por três modalidades distintas. Após a intervenção, foi realizada outra avaliação do sistema nervoso autônomo cardíaco (Quadro 2).

Quadro 2 - Descrição dos procedimentos

Etapas		Tempo (minutos)
Pré-intervenção	Decúbito dorsal descansando para equilibrar o SNA	10
	Decúbito dorsal mensurando a VFC	10
	Medição da PA T1	1
	Algometria MI T1 e MS T1	-
	Teste de pressão ao frio	1
	Medição da PA T2 - (iniciar a insuflação com 30 segundos do TPF)	
	Algometria MI T2 e MS T2	
Intervenção	Terapia manual / placebo	2
	Decúbito dorsal	10
Pós-intervenção	Decúbito dorsal mensurando a VFC	10
	Medição da PA T1	-
	Algometria MI T1 e MS T1	
	Teste de pressão ao frio	1
	Medição da PA T2 - (iniciar a insuflação com 30 segundos do TPF)	
Tempo total		45

SNA: sistema nervoso autônomo. VFC: variabilidade da frequência cardíaca. PA: pressão arterial. TPF: teste de pressão ao frio. T1: coleta pré-teste de pressão ao frio T2: coleta pós teste de pressão ao frio. MI: membro inferior. MS: membro superior

2.4.2 Randomização e alocação

A randomização foi realizada com a ferramenta disponível no sítio <http://graphpad.com/quickcalcs/index.cfm> de forma aleatória. Foi gerado uma lista com a sequência de números do 1 ao 60 divididos igualmente em 3 grupos (A, B, C). Cada indivíduo recebeu um número respectivamente a sua entrada e seguindo a lista foi direcionada a cada um dos grupos. A ordem dos grupos foi: terapia manual manipulativa (grupo A), técnica de mobilização fascial (grupo B) e Placebo (grupo C).

A alocação dos participantes foi realizada por um pesquisador assistente que não participou das demais etapas do estudo. Cada participante recebeu apenas uma intervenção de aproximadamente 5 minutos. Dois diferentes fisioterapeutas (E3 e E4) participaram das intervenções. Cada um dos fisioterapeutas tinha experiência clínica de mais de 10 anos no tratamento manipulativo de pacientes com dores musculoesqueléticas. Os fisioterapeutas E3 e E4 não eram informados dos resultados das avaliações iniciais e finais.

2.4.3 Instrumentos de medida

2.4.3.1 Variabilidade da frequência cardíaca

A atividade autonômica cardíaca foi analisada através da VFC, sendo uma medida indireta da atividade do sistema nervoso autônomo. O intervalo de batimentos cardíacos consecutivos (intervalo R-R) foi registrado em uma taxa amostral de 1000 Hz, através do cardiofrequencímetro Polar RS 800cx (Polar, Finlândia). A cinta do frequencímetro, utilizado para a captura dos sinais do intervalo R-R, foi fixada ao tórax do paciente que ficava em decúbito dorsal na maca por 10 minutos em repouso. Após esse período inicial, a VFC foi registrada por um período de 10 minutos na mesma posição. Foi utilizada a fita do cardiofrequencímetro Wearlink (Polar, Finlândia) para a captação dos sinais do intervalo R-R, sendo transmitida para o computador pessoal através do transmissor interface *Windlink* (Polar, Finlândia) e gravados no programa Polar *ProTrainer 5 - Versão 5.40.170* (Polar, Finlândia). Os dados foram exportados do programa *Protrainer 5* em formato ascii (.txt) e analisados no programa Kubios, versão 2.2 (*University of Eastern Finland*, Finlândia).

A VFC foi analisada no domínio do tempo e da frequência. A análise do domínio do tempo foi realizada pelo desvio padrão do intervalo R-R (SDRR) e pela raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, em um intervalo de tempo (RMSSD), medido em ms. O RMSSD foi utilizado como correspondente da regulação parassimpática cardíaca, uma vez que este é menos afetado pela respiração e com isso é uma medida de desfecho apropriada para estudos ambulatoriais (PENTTILA *et al.*, 2001). A análise do domínio da frequência foi realizada a partir do componente de alta frequência (*High frequency - HF*), com variação entre 0,15 e 0,4Hz. A potência absoluta e normalizada da banda de alta frequência (HF) da VFC foi utilizada como indicador da modulação vagal cardíaca.

2.4.3.2 Teste de pressão ao frio

A resposta da PA ao estresse de dor foi realizada com o teste de pressão ao frio (TPF) e foi utilizado para avaliar a resposta simpática cardíaca ao estímulo de dor

térmica ao frio. A pressão arterial (PA) de repouso foi medida na posição de decúbito dorsal, utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (modelo RD 202, Unitec). Em seguida, o participante era orientado a imergir mão não dominante em um recipiente com água fria com temperatura entre 1º e 4º (CHEROTO e YAMADA, 2014), controlada por um termômetro (modelo 5130, Incoterm), por até 1 minuto. O voluntário foi orientado a permanecer com a mão imersa na água sem realizar contrações musculares com o membro e modificações de decúbito, assim como evitar manobras de valsalva, pois podem interferir nos resultados (VICTOR *et al.*, 1987). A retirada da mão da água era permitida quando o participante não tolerava mais o estímulo doloroso. A aferição da PA após o teste foi realizada com a insuflação do manguito transcorridos 40 segundos do início do teste, ou no exato momento em que o indivíduo interrompesse o teste. A temperatura, humidade, iluminação e ruído foram mantidos constantes durante todo o procedimento. A diferença observada entre a PA final e a PA inicial (Delta) foi utilizada como medida da ativação simpática cardíaca, onde maiores diferenças são devido a maior ativação simpática.

2.4.3.3 Teste de modulação condicionada de dor

Controle Descendente Inibitório da Dor (CDID) foi medido pelo estímulo condicionado de dor durante o TPF. Antes do início do teste, foi analisado o limiar de dor à pressão de cada participante no ventre do músculo tibial anterior e na região distal dorsal do antebraço que não havia sido imergido na água. O limiar de dor à pressão foi medido utilizando um algômetro de pressão digital (Wagner Instruments – Force Ten), que possui uma sonda circular com ponta de borracha de alta densidade, medindo 1cm² que foi mantido pelo avaliador perpendicular a pele durante a medição. O funcionamento do algômetro de pressão e a medição do limiar de dor foram explicados aos pacientes. A força foi gradualmente aumentada até que a sensação de pressão dos sujeitos inicial fosse alterada para dor. Assim que o paciente emitisse o comando verbal de dor, o estímulo era interrompido e então era feita a medição e registro de quantos quilogramas-força (Kgf) foram necessários. Foi realizado um procedimento prévio de familiarização com a pressão do algômetro através da aplicação de pressão no antebraço dominante para assegurar que o teste havia sido compreendido. Este teste foi realizado antes e após um minuto do teste da água fria

e os limiares de dor foram comparados. A integridade do controle descendente inibitório da dor foi avaliada calculando a diferença entre os valores de limiar de dor à pressão no TPF (valor final – valor inicial). Valores positivos representam integridade do controle descendente inibitório, enquanto valores semelhantes ou negativos representam um comprometimento do controle inibitório descendente da dor. Considerando que o erro padrão da medida do músculo tibial anterior apresenta um valor de 11% (WALTON *et al.*, 2011), valores positivos inferiores a 11% foram considerados como comprometimento do controle inibitório descendente da dor.

2.4.4 Intervenção

Para analisar os efeitos da terapia manual sobre o SNA foi necessário escolher uma região para ser realizada a intervenção, independente do local da queixa álgica. Como não existe consenso na literatura sobre qual a região que mais influencia este sistema, a região torácica alta foi escolhida por ter relação tanto com os nervos simpático e parassimpático cardíacos. Tanto o gânglio estrelado que é o responsável pela inervação simpática do coração quanto o nervo vago que realiza a inervação parassimpática cardíaca se encontram na região torácica alta. O local da intervenção encontra respaldo na literatura em que a estimulação elétrica transcutânea nesta região ocasionou alterações no SNA cardíaco (VIEIRA *et al.*, 2012) e desta forma o estímulo manual pode também atuar sobre este sistema.

As técnicas da terapia manual foram realizadas por um fisioterapeuta especializado em osteopatia e sendo divididas em duas modalidades distintas: a técnica de terapia manual manipulativa e a técnica de mobilização fascial; e um placebo.

2.4.4.1 Terapia Manual Manipulativa

A execução da técnica de TMM foi como descrita por Greenman e Greenman (1996) estando o sujeito em decúbito dorsal na maca e o terapeuta em pé ao lado deste. O sujeito cruzava os braços sobre o peito, segurando os ombros opostos para estabelecer o braço de alavanca. Para estabelecer o ponto de apoio (fulcro), o

terapeuta colocava a palma da mão sobre o processo espinhoso torácico e o polegar ao lado deste processo espinhoso próximo ao tubérculo da 1ª costela. O terapeuta tomava contato com a sua região epigástrica com o braço de alavanca do sujeito e realizava o impulso manipulativo em direção ao solo sobre a região superior do fulcro (GREENMAN e GREENMAN, 1996).

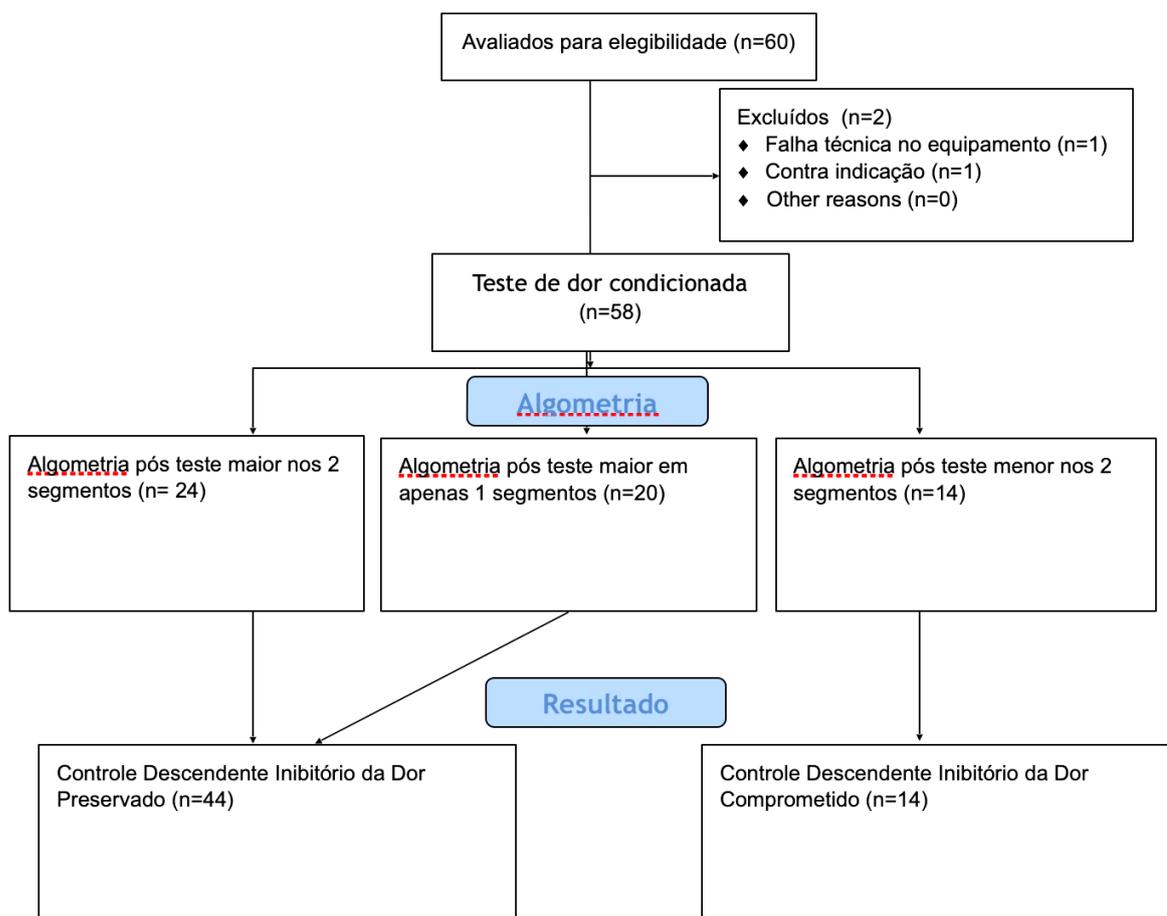
2.4.4.2 Técnica mobilização fascial

A TMF foi realizada sobre a região torácica alta, próximo à região do gânglio estrelado, estando o terapeuta sentado próximo cabeceira da maca e o sujeito em decúbito dorsal. A mão anterior do terapeuta repousava sobre o esterno do sujeito enquanto a mão posterior do terapeuta apoiava a região da nuca do sujeito. Foi realizado um movimento de afastamento dos tecidos fasciais no sentido longitudinal, onde as mãos do terapeuta seguiram em sentidos opostos (GREENMAN e GREENMAN, 1996). Os movimentos foram realizados ritmicamente por 2 minutos com frequência aproximada de 0,3 a 0,4 hertz.

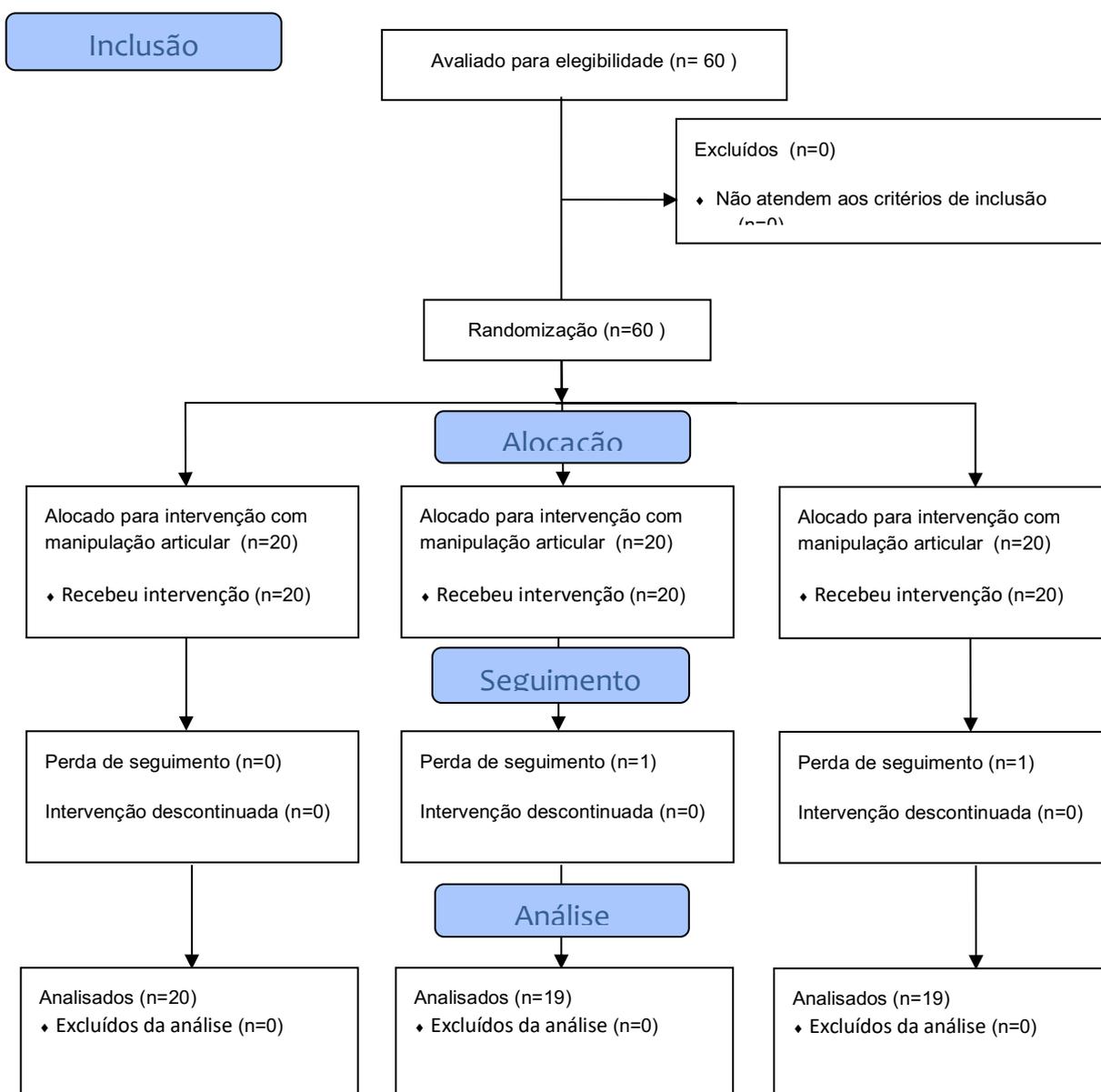
2.4.4.3 Terapia placebo

Como controle deste estudo foi realizado o ultrassom terapêutico desligado, como placebo, na mesma região torácica alta em que foi realizado o contato da terapia manual. O tratamento foi realizado por 2 minutos com o equipamento desligado (Marca Ibramed, Brasil, modelo sono II C/P), sendo realizados movimentos circulares a 0,5 hertz com a utilização de gel condutor, simulando uma intervenção ativa.

2.4.5 Fluxograma do procedimento do estudo transversal



2.4.6 Fluxograma do procedimento do estudo randomizado controlado



2.5 Análise dos dados

2.5.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

O cálculo da amostra foi baseado no tamanho de efeito de 0,4 entre os grupos após a intervenção. Nós assumimos uma correlação de 0,5 entre os valores iniciais e

os desfechos da atividade autonômica pela variabilidade da frequência cardíaca. Considerando o nível de significância de 0,05 e um poder de 0,80, foi estimado um total de 51 participantes no teste ANOVA para medidas repetidas, entre os três grupos, em duas medidas distintas. Nós consideramos 15% de possibilidade de perdas ao longo do estudo, com isso incluímos 58 participantes no estudo. O cálculo da amostra foi realizado no programa G*Power (versão 3.1).

2.5.2 Análise estatística

A análise estatística foi realizada no SPSS versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, Nova York). Foi adotado o nível de significância menor que 5% ($p < 0,05$) para todas as análises. Foram realizadas análises distintas para cada um dos estudos realizados.

Estudo 1: delineamento transversal observacional.

O estudo transversal foi realizado considerando a resposta ao teste de dor condicionada. Foram divididos em dois grupos quanto controle descendente inibitório da dor caracterizado por preservado ou comprometido. A relação das características da dor musculoesquelética (intensidade, duração da dor, predomínio do mecanismo da dor e controle descendente inibitório da dor) com o SNA cardíaco foi analisada em um delineamento de estudo transversal com as informações colhidas dos participantes no início do experimento. Nesse momento, as variáveis demográficas e clínicas da população do estudo foram apresentadas em média e desvio padrão para as variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e frequências. A normalidade da distribuição das variáveis do sistema nervoso autônomo cardíaco foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Foi realizada correlação de Pearson entre as características da dor (tempo, intensidade, classificação da dor pelo mecanismo e resposta do CDID) e o desfecho primário (SNA cardíaco), de acordo com a distribuição normal dos dados. A classificação de Pearson foi considerada como muito alta quando o valor foi maior que 0,90, considerada alta quando os valores estiveram entre 0,70 e 0,89, moderado quando entre 0,50 e 0,69, baixo entre 0,3 e 0,49 e discreto quando menor que 0,29. Algumas características da dor foram dicotomizadas para a comparação entre os grupos. A comparação entre os

grupos foi realizada pelo Test T para amostras independentes devido à distribuição paramétrica das variáveis do sistema nervoso autônomo cardíaco. A duração da dor foi dividida de acordo com a cronicidade (acima de três meses), o predomínio da dor baseada em seu mecanismo foi dividido de acordo com a Sensibilização Central (Sensibilização Central versus nociceptiva e neuropática periférica).

Estudo 2: ensaio clínico de tratamento, paralelo, com examinador cego, randomizado, placebo controlado.

A análise do efeito imediato das técnicas de manipulação torácica alta, mobilização fascial e placebo sobre o Sistema Nervoso Autônomo cardíaco em indivíduos com dor musculoesquelética foi realizada a partir da comparação do efeito das intervenções em um delineamento de estudo de ensaio clínico randomizado. A descrição das características clínicas e demográficas dos 3 grupos que realizaram intervenção foi apresentada em média, desvio padrão para as variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e frequências. A normalidade da distribuição das variáveis do desfecho primário foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk.

A comparação entre os grupos quanto ao efeito da intervenção no SNA foi realizada por análise de variância de medidas repetidas bidirecionais (ANOVA), com grupo de tratamento (TMM versus TMF versus placebo) e tempo (pré e pós-intervenção). O teste post hoc de Bonferroni foi utilizado quando um valor F significativo foi encontrado. ANOVAs separados foram realizados com as pontuações Variabilidade da Frequência Cardíaca e Teste de Pressão ao Frio como variável dependente. Para cada ANOVA, a métrica de interesse foi a interação bidirecional (grupo por tempo). Dadas as diferenças significativas encontradas pela pressão arterial sistólica e diastólica, verificadas pela ANOVA unidirecional nas medidas basais, essas variáveis foram incluídas como covariáveis em uma análise de covariância (ANCOVA). O ANCOVA unidirecional foi conduzido para determinar as diferenças entre os grupos na Variabilidade da Frequência Cardíaca e nos valores do teste de pressão ao frio usando alterações dos valores pós-intervenção para os valores basais, controlando o valor basal da pressão arterial. As variáveis com significância estatística na análise ANCOVA unidirecional são apresentadas em gráfico como uma porcentagem calculada usando a seguinte fórmula: $(VF-VI / VI) * 100$, onde "VI" representa o valor inicial e "VF" o valor final. Valores positivos indicam

melhora na variabilidade da frequência cardíaca e valores negativos indicam deterioração na variabilidade da frequência cardíaca. Todos os testes significativos foram bicaudais, com alfa de 0,05. A análise estatística foi realizada usando o SPSS versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, Nova York).

2.6 Orçamento e apoio financeiro

O projeto foi financiado com recursos próprios do autor e utilizado equipamentos cedidos pelo Laboratório de Análises do Movimento – UNISUAM e pelo orientador do projeto seguindo o orçamento apresentado no quadro 3.

Quadro 3: Detalhamento do orçamento.

Identificação do orçamento	Tipo	Valor (R\$)
	Custeio	R\$ 1000,00
	Material permanente	R\$ 4018,00
	Total em R\$	R\$ 5018,00

2.7 Cronograma

Quadro 4: Cronograma de execução.

Identificação da etapa	Início (mm/aa)	Término (mm/aa)
Início do curso e elaboração do projeto	9/2014	03/2015
Submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa	09/2015	11/2015
Treinamento dos métodos	11/2015	11/2015
Estudo-piloto	11/2015	11/2015
Coleta e tabulação de dados	11/2015	05/2016
Análise dos dados	05/2016	05/2016
Elaboração do manuscrito(s)	05/2016	07/2016
Redação final do trabalho de conclusão	08/2016	08/2016

Exame de defesa	29/08/2016	29/08/2016
Alterações orientadas pela banca examinadora	9/2016	10/2016
Submissão do manuscrito(s)	12/2017	12/2017

Capítulo 3 Produção Intelectual

3.1 Manuscrito #1

3.1.1 Metadados do manuscrito #1.

Journal:	Pain Physician
Two-year Impact Factor (YEAR)¹:	2.98
Classificação Qualis (ANO)²:	A2
Submetido/Revisado/Aceito em:	12-12-2017 / 30-01-2018 / 20-02-2018

3.1.2 Contribuição dos autores do manuscrito #1 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*³.

Iniciais dos autores, em ordem:	PV	LC	BS	MR	FR	LN
Concepção	X		X	X		X
Métodos	X		X	X		X
Programação	X		X	X		X
Validação	X		X	X		X
Análise formal	X		X			X
Investigação	X					X
Recursos	X					X
Manejo dos dados	X	X	X			X
Redação do rascunho	X	X	X		X	X
Revisão e edição	X	X	X		X	X
Visualização	X	X	X		X	X
Supervisão						X
Administração do projeto						X
Obtenção de financiamento	X					X

¹ Disponível para consulta em: www.scimagojr.com

² Disponível para consulta em: www.sucupira.capes.gov.br

³ Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

3.1.3 Título

A relação da dor musculoesquelética com o Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco – um estudo populacional

3.1.4 Objetivo

Analisar a relação das características da dor musculoesquelética (intensidade, duração da dor, predomínio do mecanismo da dor e controle descendente inibitório da dor) com o sistema nervoso autônomo cardíaco.

3.1.5 Resultados

Dos 58 sujeitos incluídos no estudo, 56 completaram todas as etapas. Um participante foi excluído devido à presença de linfedema no braço que ficaria imerso em água fria e por segurança a coleta de dados foi interrompida antes do estímulo nociceptivo CPT e o outro participante não completou o levantamento por problemas técnicos com o monitor de frequência cardíaca. De modo geral, a amostra apresentou predomínio de mulheres (60%), fisicamente ativas (55%) e classificadas como dor crônica (75%). Três pacientes apresentavam outros diagnósticos musculoesqueléticos e dois pacientes apresentavam hipertensão arterial sistêmica; dois pacientes apresentaram história de doença gástrica; um paciente apresentou Diabetes Mellitus; um paciente apresentou história de doença hepática; um paciente apresentou história de doença vascular; um paciente apresentou história de colite e um paciente apresentou problemas dermatológicos. Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com o resultado do CPT. 14 (25%) participantes apresentaram falha do CDID nos dois segmentos testados sendo alocados no grupo comprometido e os demais 42 (75%) participantes foram alocados no grupo normal. Não foram encontradas diferenças significativas para idade, sexo, IMC, comportamento do exercício físico, duração da dor e intensidade da dor medida pela NPRS entre os grupos. As características do participante do estudo são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos participantes com dor musculoesquelética (n = 56)

Características	CDID comprometido (n=14)	CDID normal (n=42)	p
Idade (anos)	47.57 (15.17)	41.33 (13.51)	0.186
Sexo (mulheres), n (%)	11 (78.6)	24 (57.1)	0.151
Índice de massa corporal	26.22 (2.93)	25.99 (4.17)	0.826
Atividade física (Sim), n (%)	7 (50.0)	25 (59.5)	0.533
Comorbidades, n (%)	4 (30.8)	8 (19.0)	0.549
Duração da dor (meses)	28.75 (51.99)	39.69 (61.04)	0.520
Intensidade da dor	5.57 (2.06)	5.33 (2.28)	0.719
Frequência (bpm)	73.42 (12.41)	67.91 (7.78)	0.137
Pressão arterial sistólica (mmHg)	124.43 (12.8)	121.1 (16.83)	0.444
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80.00 (9.35)	78.95 (13.14)	0.747

Nota: Os dados são apresentados como média (DP) para variáveis contínuas e como frequência (%) para variáveis categóricas. Diferenças significativas entre os grupos foram testadas usando testes t não pareados para variáveis contínuas ou teste qui-quadrado para variáveis categóricas.

Abreviações: CDID, Controle descendente inibitório de dor. Bpm, batidas por minuto.

Um CDID eficiente foi observado em 71% dos participantes no antebraço e 43% no tibial anterior. A Tabela 2 fornece as médias e desvio padrão na algometria para ambos os locais testados, após o CPT, e valores de mudança dentro do grupo. A algometria em ambos os locais não foi significativamente diferente entre os grupos no início do estudo. Os testes t não pareados revelaram que os valores médios da algometria para participantes com CDID comprometido foram significativamente menores para os participantes com CDID normal após o TPF e para os valores de mudança intragrupo nos dois locais de teste ($p < 0,01$ cada).

Tabela 2. Valores de limiar de dor por pressão para as regiões dorsal do antebraço e tibial anterior dos participantes com dor musculoesquelética (n = 56)

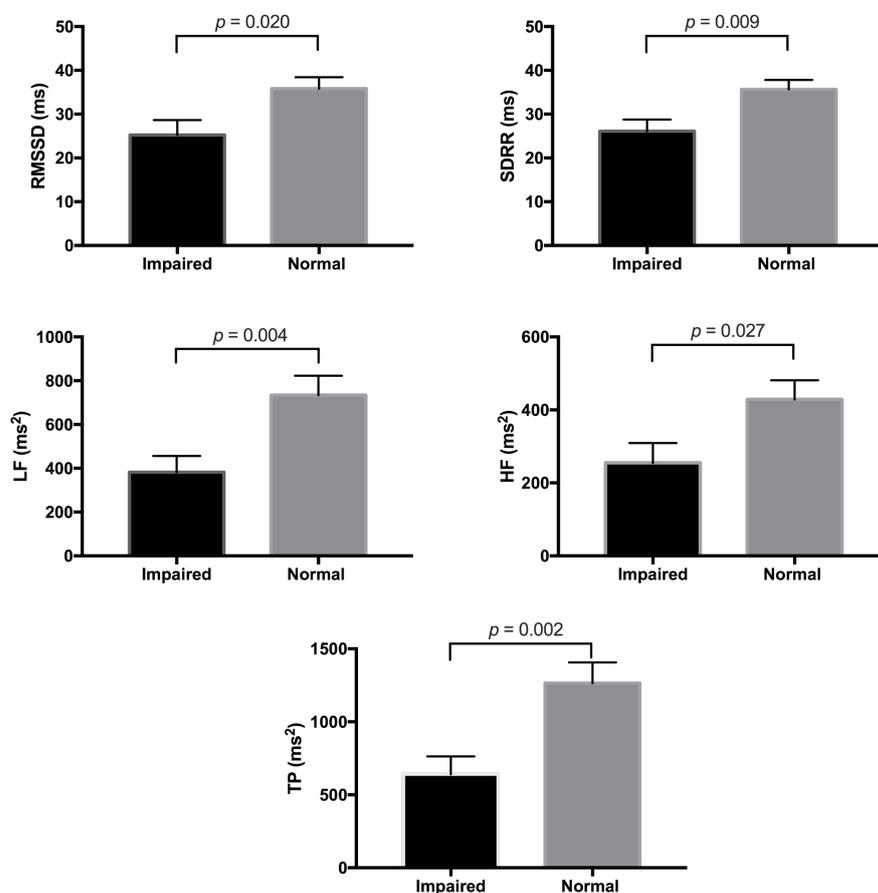
Características	CDID comprometido (n=14)	CDID normal (n=42)	p
inicial			
dorsal do antebraço (kgf)	3.63 (2.45)	3.62 (1.57)	0.993
Tibial anterior (kgf)	5.11 (3.05)	5.51 (2.19)	0.653
Pós teste de pressão ao frio			
dorsal do antebraço (kgf)	3.64 (2.93)	6.15 (2.30)	0.009*
Tibial anterior (kgf)	4.63 (3.04)	7.41 (3.30)	0.008*
Alteração intragrupo			
dorsal do antebraço (kgf)	0.01 (0.80)	2.53 (1.27)	<0.001*
Tibial anterior (kgf)	-0.48 (1.17)	1.89 (1.92)	<0.001*

Nota: Os dados são apresentados como média (SD). Diferenças significativas entre os grupos foram testadas usando testes t não pareados. * Representa valores p significativos (p <0,05).

Abreviação: CDID, Controle descendente inibitório de dor. Kgf, quilograma-força.

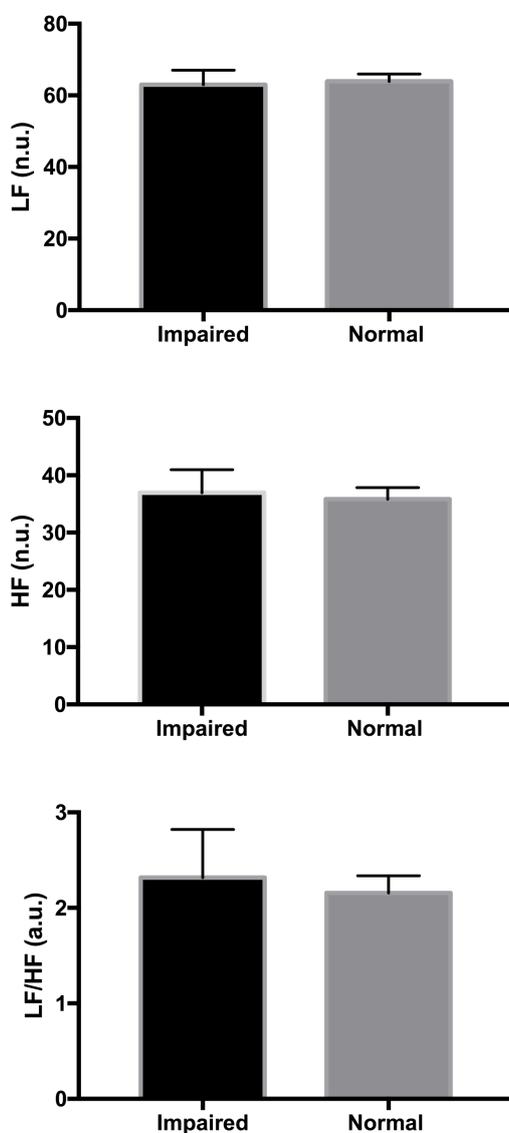
O grupo CDID normal apresentou valores maiores que o grupo CDID comprometido nessas variáveis da VFC. O teste t não-pareado mostrou as diferenças estatisticamente significantes no RMSSD (p = 0,02), SDRR (p = 0,009), LF (ms²) (p = 0,004), HF (ms²) (p = 0,027) e potência total (p = 0,002) (figura 1). Não houve diferença estatisticamente significativa nas demais variáveis da VFC (HF) (n.u.), LF (n.u.), LF / HF (fig. 2) e da pressão arterial no CPT (figura 3).

Figura 1. Comparação da modulação autonômica cardíaca em repouso entre os grupos com Controle descendente inibitório de dor normal e comprometido.



Nota: Dados apresentados como média e erro padrão da média. Diferenças significativas entre os grupos foram testadas usando testes t não pareados. Abreviação: RMSSD, raiz quadrada das diferenças sucessivas do intervalo de batimento; SDRR, desvio padrão dos intervalos RR; TP, potência total; LF, potência de baixa frequência; e HF, potência de alta frequência.

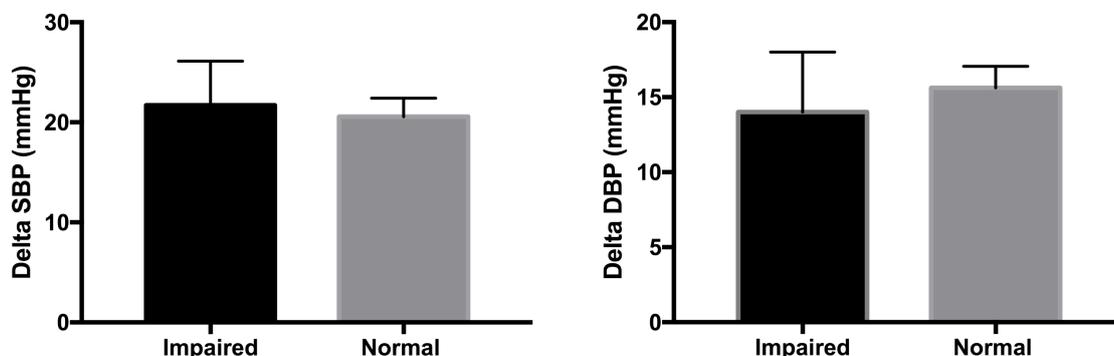
Figura 2. Comparação da modulação autonômica cardíaca em repouso entre os grupos com sistema inibitório nociceptivo normal e comprometido.



Nota: Dados apresentados como média e erro padrão da média. Diferenças significativas entre os grupos foram testadas usando testes t não pareados.

Abreviações: LF n.u., potência normalizada de baixa frequência; HF n.u., potência normalizada de alta frequência; LF / HF, razão entre frequência de baixa e alta potência (LF / HF).

Figura 3. Comparação da diferença entre a pressão arterial sistólica final e inicial e a pressão arterial diastólica entre os grupos com controle descendente inibitório da dor normal e comprometido.



Nota: Dados apresentados como média e erro padrão da média. Diferenças significativas entre os grupos foram testadas usando testes t não pareados.

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; DBP, pressão arterial diastólica.

3.1.6 Discussão

Este estudo comparou a resposta autonômica cardíaca entre pacientes com dor musculoesquelética com CDID normal e comprometido. O controle descendente inibitório da dor tem sido considerado como um marcador dos fenômenos de sensibilização central da dor, mas sua relação com o SNA ainda não é totalmente compreendida. Nossos achados mostraram uma redução significativa da resposta parassimpática do SNA em participantes com CDID comprometido em comparação aos participantes com CDID normal. A resposta simpática do SNA cardíaco foi preservada pelos resultados do teste de pressão ao frio.

A deterioração da regulação parassimpática cardíaca dos participantes com CDID comprometido pode estar relacionada às modificações da função do sistema nervoso central. Pacientes com lesão por efeito de chicote não observaram evidências consistentes entre o SNA parassimpático e a modulação condicionada da dor, embora tenha sido observado que pacientes com lesão crônica apresentavam correlações entre as variáveis da VFC e o comprometimento da analgesia endógena (DE KOONING *et al.*, 2015). Dados de estudos de neuroimagem mostram que a dor

crônica está associada a modificações anatômicas e funcionais em diferentes áreas do cérebro (THAYER *et al.*, 2012). Também é bem reconhecido que as áreas do cérebro envolvidas no processamento da dor incluem mais do que regiões sensoriais, mas também cognitivas e emocionais, como a amígdala, o córtex pré-frontal, a ínsula e o córtex cingulado anterior (REYES *et al.*, 2010). A relação entre áreas cerebrais cognitivas e emocionais com modulação do coração leva a mudanças nas respostas da VFC de pacientes com sensibilização central.

A duração da dor foi semelhante entre os grupos do presente estudo, apesar das diferenças observadas na resposta da VFC. A diminuição da atividade parassimpática na dor crônica tem sido clinicamente defendida, e foi recentemente confirmada por uma revisão sistemática. No entanto, os autores da revisão sistemática apontam que os resultados foram fortemente influenciados pelos dados dos pacientes com fibromialgia (TRACY *et al.*, 2016). A regulação autonômica da fibromialgia é prejudicada pela alteração do equilíbrio simpátovagal, bem como do sistema barorreflexo. O ajuste autonômico ao estresse agudo também é aliviado nessa condição patológica (LIGHT *et al.*, 2009; REYES *et al.*, 2010). Embora a fibromialgia seja uma condição de dor crônica, possivelmente mecanismos associados à regulação autonômica estão mais relacionados ao fenômeno da sensibilização central do que a duração da dor, uma vez que a cronicidade da dor não é decisiva para o desenvolvimento da apresentação clínica da sensibilização central (NOGUEIRA *et al.*, 2016). Esta hipótese é apoiada por um estudo recente que também não observou diferenças entre o SNA parassimpático no restante de pacientes agudos e crônicos com lesão cervical (DE KOONING *et al.*, 2015).

Estímulos dolorosos e muitas condições de dor estão relacionadas ao aumento da atividade simpática (GOCKEL *et al.*, 1995; LIGHT *et al.*, 2009; HAMUNEN *et al.*, 2012; MONACO *et al.*, 2012; DE KOONING *et al.*, 2015). De fato, o uso do betabloqueador diminuiu a intensidade da dor (LIGHT *et al.*, 2009) e a injeção de noradrenalina aumenta a intensidade (MARTINEZ-LAVIN *et al.*, 2002). Como em nosso estudo, todos os sujeitos apresentaram dor, e não houve comparação com a população assintomática, pode ser que a atividade simpática esteja aumentada em ambos os grupos para a presença de sintomas, seja crônica, aguda ou analgesia endógena ineficiente. A falta de valores de referência para as variáveis autonômicas dificulta a comparação entre os grupos. A dor parece agir de maneira diferente nos

dois segmentos do SNA. O sistema parassimpático está relacionado com a falha da analgesia endógena, enquanto o sistema simpático parece responder diretamente aos estímulos nociceptivos, pois o fenômeno da sensibilização central não interfere em sua ativação. Esses achados são importantes em indivíduos com dor musculoesquelética e os clínicos são encorajados a abordar o SNA em combinação com outros tratamentos.

A grande maioria dos estudos de dor modulada condicionada avalia apenas um lugar remoto para identificar o comprometimento do CDID. No entanto, realizamos dois lugares remotos distintos. Surpreendentemente, os dois locais remotos não revelaram uma resposta consistente do CDID, que pode estar relacionada à sensibilização periférica. Assim, assumimos que os pacientes com CDID ineficiente nos dois locais tinham um CDID comprometido, enquanto os pacientes com resultado contraditório tinham função normal do CDID. A variação observada na resposta do SNA corrobora a distinção entre os dois grupos. Outras investigações sobre a resposta do CPM em vários locais remotos devem esclarecer as evidências dos grupos específicos de acordo com o CDID ou a presença de fatores de confusão. Além disso, nossos achados destacam a necessidade de pesquisar a resposta do teste de dor modulada condicionada em vários locais remotos, uma vez que eles podem apresentar respostas distintas.

O teste de dor modulada condicionada tem sido criticado em relação ao reconhecimento de subgrupos de pacientes com dor (CRUZ-ALMEIDA e FILLINGIM, 2014), embora o TPF tenha excelente confiabilidade intra-sessão (Lewis *et al.*, 2012) e o teste de dor modulada condicionada esteja comprometido em pacientes com dor crônica com múltiplas condições (LEWIS *et al.*, 2012). Usamos a região dorsal distal do antebraço imerso em um balde com água fria e, razoavelmente, o segmento imerso poderia contribuir para a resposta divergente em um teste de pressão ao frio. Também incluímos pacientes com dor musculoesquelética, independentemente do dano estrutural ou região anatômica. Assim, é possível que pacientes com condições de sintomas particulares desempenhem de maneira diferente às avaliações e testes. A análise de pacientes com dor musculoesquelética em condições homogêneas é encorajada por nossos achados.

Nós reconhecemos algumas limitações. O pequeno tamanho amostral limita a generalização dos achados do estudo, apesar das semelhanças com as populações de dor musculoesquelética descritas anteriormente em relação à faixa etária, predominância do sexo feminino, sedentarismo, número de comorbidades, intensidade moderada da dor e duração da dor. Todos os participantes apresentavam dor musculoesquelética, sem considerar as características individuais de cada patologia pertencente a essa população. Além disso, não houve diferença na intensidade da dor entre os grupos, divergindo de estudos anteriores. A comparação entre os indivíduos saudáveis também pode ser um fator a ser considerado devido à falta de valores de referência, especialmente para a análise do SNA simpático. Outros fatores como nível de exercício físico, alterações emocionais e patologias viscerais podem alterar o SNA, dificultando o estabelecimento de relações como o complexo sistema de modulação da dor. Por fim, não controlamos o uso de medicação analgésica que pode afetar a resposta do teste de dor modulada condicionada, apesar dos achados contraditórios descritos em uma revisão sistemática (DE KOONING *et al.*, 2015).

3.1.7 Conclusão

Pacientes com CDID comprometido apresentaram menor variabilidade da frequência cardíaca de repouso, indicando um controle vagal cardíaco alterado. Em contraste, a resposta da pressão arterial a um estímulo simpato-excitatório foi preservada.

3.2 Manuscrito #2

3.2.1 Contribuição dos autores do manuscrito #2 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*⁴.

Iniciais dos autores, em ordem:	PV	LA	BS	NM	LN	
Concepção	X		X		X	
Métodos	X		X		X	
Programação	X		X		X	
Validação	X		X		X	
Análise formal	X		X		X	
Investigação	X				X	
Recursos	X				X	
Manejo dos dados	X	X	X	X	X	
Redação do rascunho	X	X	X	X	X	
Revisão e edição	X	X	X	X	X	
Visualização	X	X	X	X	X	
Supervisão					X	
Administração do projeto					X	
Obtenção de financiamento	X				X	

3.2.2 Título

Efeito Imediato da Terapia Manual no Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco em Indivíduos com Dores Musculoesqueléticas: um ensaio clínico randomizado placebo controlado com examinador cego

3.2.3 Objetivo

Comparar o efeito agudo das técnicas de Terapia Manual Manipulativa (TMM), Técnica mobilização fascial e Terapia Placebo sobre o Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco em indivíduos com dor musculoesquelética.

⁴ Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

3.2.4 Resultados

A população do estudo foi composta inicialmente por 60 sujeitos divididos nos três grupos de intervenção aleatoriamente, porém dois indivíduos foram excluídos da pesquisa. Um participante do grupo em que foi utilizado a técnica de mobilização fascial por apresentar linfedema e um do grupo placebo por não adaptação da fita de coleta do sinal da VFC. Desta forma 20 (vinte) participantes ficaram no grupo de terapia manual manipulativa e 19 (dezenove) em cada um dos outros dois grupos como pode ser observado nas características da população por grupo de intervenção.

Os valores iniciais das características demográficas e clínicas são apresentadas na tabela 3. Todos os grupos apresentam valores similares, exceto para a pressão sistólica e diastólica. O ANOVA unidirecional demonstrou que os participantes no grupo TMF apresentaram maiores valores com significância estatística para a pressão sanguínea sistólica ($F(2,53) = 7.063$, $p = 0.002$) e diastólica ($F(2,53) = 7.782$, $p = 0.001$) comparado aos outros dois grupos.

Tabela 3 – Características da população por grupo de intervenção

	TMM (n=20)	TMF (n=19)	Placebo (n=19)
Idade	40,25 ($\pm 16,9$)	48,11 ($\pm 11,4$)	38,32 ($\pm 12,9$)
Sexo (%) Mulher	15 (75%)	13 (68,4%)	9 (47,4%)
Atividade física	60%	47%	63%
Tempo com dor – meses	39,18 ($\pm 56,1$)	37,98 ($\pm 77,1$)	33,86 ($\pm 36,7$)
Dor crônica (> 3 meses)	65%	84%	89%
Intensidade da dor	5,9 ($\pm 2,6$)	5,21 ($\pm 2,1$)	4,95 ($\pm 1,8$)
Leve	2 (10%)	3 (15,8%)	6 (31,6%)
Moderada	13(65%)	14 (73,7%)	11 (57,9%)
Grave	5(25%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)
Predomínio de dor			
Nociceptiva	7 (35%)	9 (47,4%)	7 (36,8%)
Neuropática perif.	9 (45%)	7 (36,8%)	7 (36,8%)
Neurop. Sensi. central	4 (20%)	3 (15,8%)	5 (26,3%)

Dados qualitativos apresentados como frequência (%) e qualitativos em média (desvio padrão). Abreviações: TMM: terapia manual manipulativa. TMF técnica mobilização fascial

Os valores iniciais e pós-intervenção, na comparação intra e entre grupo, são apresentados na tabela 4. Os resultados indicam uma redução da frequência cardíaca (Inicial: $70,5 \pm 10,3$; Pós-intervenção: $65,6 \pm 10,2$; $p = 0,002$) e alta frequência (nu)

(Inicial: $32,8 \pm 10,3$; Pós-intervenção: $38,4 \pm 8,5$; $p = 0,028$) valores no grupo TMM dentro da comparação. Da mesma forma, o grupo TMF apresentou uma diminuição estatisticamente significativa dos valores da frequência cardíaca (Inicial: $68,7 \pm 8,5$; Pós-intervenção: $66,5 \pm 7,9$; $p = 0,027$) na comparação dentro do grupo. O grupo placebo não modificou, com significância estatística, a variabilidade da frequência cardíaca e os valores do teste de pressão ao frio.

A ANOVA de duas vias com medidas repetidas, usada para a comparação entre os grupos (TMM versus TMF versus placebo) e o tempo (pré e pós-intervenção), revelou uma interação significativa da IC (ms^2) ($F(2, 53) = 4,11$, $P = 0,022$) e a IC (nu) ($F(2, 53) = 4,59$, $P = 0,015$). A análise simples dos efeitos principais mostrou que o grupo TMM reduziu significativamente a pressão arterial diastólica em comparação ao grupo placebo (diferença média = $-8,5$ (IC 95%: $-15,8$, $-1,2$); $p = 0,019$). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não mostrou diferenças significativas entre os grupos de tratamento para as demais variáveis da variabilidade da frequência cardíaca e teste de pressão a frio.

Tabela 4 – Comparativo do efeito da intervenção intra-grupos.

Medidas	Inicial	Pós intervenção	Diferença Intra-grupo (IC 95%) (Após tratamento menos valor inicial); valor de P	Diferença média entre-grupos (IC 95%); valor de P ajustado			Valor de P entre-
				TMM vs Placebo	TMF vs Placebo	TMM vs TMF	
Variabilidade da Frequência Cardíaca							
Frequência cardíaca				-3,4(-8,3, 1,6); 0,245	-1,1(-4,1, 1,9); 0,710	-2,3(-6,9, 2,4); 0,515	0,116
TMM	71,9(10,6)	67,2(10,7)	-4,7(-8,7, -0,7); 0,023*				
TMF	68,7(8,5)	66,5(7,9)	-2,2(-3,7, -0,7); 0,007*				
Placebo	67,4(8,8)	66,3(8,9)	-1,1(-2,8, 0,1); 0,209				
RMSSD				7,6(-5,7, 20,9); 0,386	-0,3(-9,9, 9,2); 0,999	7,9(-3,6, 19,4); 0,239	0,079
TMM	31,3(15,9)	36,1(16,6)	4,8(-1,7, 11,3); 0,136				
TMF	33,1(16,5)	29,8(18,3)	-3,4(-9,0, 2,2); 0,222				
Placebo	35,0(17,7)	32,0(15,7)	-3,0(-8,7, 2,6); 0,275				
SDRR				5,5(-5,7, 16,8); 0,511	-0,5(-10,1, 9,2); 0,999	6,1(-2,9, 14,9); 0,252	0,163
TMM	33,2(13,3)	37,0(13,7)	3,7(-2,0, 9,5); 0,188				
TMF	32,7(12,9)	30,2(12,3)	-2,5(-7,4, 2,4); 0,304				
Placebo	33,9(15,3)	31,9(12,4)	-2,0(-7,2, 3,1); 0,424				
HF (ms ²)				221,1(-69,4,3, 511,6); 0,171	43,1(-200,7, 287,0); 0,956	178,0(-13,5, 369,5); 0,073	0,022*
TMM	336,6(244,9)	464,1(300,8)	127,9(7,3, 248,6); 0,039*				
TMF	378,5(313,0)	321,7(355,6)	-56,8(-162,0, 48,4); 0,272				
Placebo	437,9(388,9)	338,0(286,2)	-99,9(-243,8, 43,9); 0,162				
HF (nu)				9,8(0,7, 19,0); 0,033*	1,6(-8,4, 11,6); 0,968	8,2(0,4, 16,1); 0,039*	0,015*
TMM	32,4(10,1)	38,4(8,1)	6,0(1,7, 10,3); 0,009*				
TMF	37,5(13,6)	34,9(15,1)	-2,6(-8,1, 2,9); 0,340				
Placebo	38,2(16,1)	34,1(12,3)	-4,2(-10,0, 1,7); 0,155				
Teste de pressão ao frio							
Delta PAS				1,4(-7,7, 10,4); 0,972	-2,3(-8,7, 4,2); 0,748	3,6(-4,5, 11,8); 0,588	0,445
TMM	16,1(11,7)	15,2(12,8)	-0,9(-6,5, 4,8); 0,744				
TMF	20,8(12,8)	16,4(12,7)	-4,5(-7,7, -1,2); 0,010*				
Placebo	25,4(13,5)	23,2(12,2)	-2,2(-5,7, 1,2); 0,194				
Delta PAD							0,627
TMM	11,7(8,3)	11,6(10,2)	-0,1(-6,6, 6,4); 0,972	-2,9(-10,6, 4,8); 0,706	-2,3(-7,4, 2,7); 0,565	-0,6(-8,6, 7,5); 0,997	
TMF	15,1(10,3)	15,5(7,9)	0,5(-3,6, 4,5); 0,832				
Placebo	18,7(12,8)	21,5(12,0)	2,8(-0,3, 5,9); 0,075				

Valores expressos em médias (desvio padrão) para os valores iniciais e média (intervalo de confiança) para os resultados da comparação intra e entre grupos. Diferenças significantes foram testadas com o ANOVA de 2 vias com medidas repetidas., Abreviações: TMM: terapia manual manipulativa. TMF técnica de mobilização fascial. VFC: variabilidade da frequência cardíaca. RMSSD: raiz quadrada média do desvio padrão. SDRR: desvio padrão do intervalos R. HF – componente de alta frequência (high frequency). ms²: milissegundos ao quadrado. un: unidades normalizadas. TPF: teste de pressão ao frio. PAS: pressão arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica. IC 95%: intervalo de confiança de 95%, *p*: significância estatística.

A ANCOVA unidirecional mostrou um efeito significativo da intervenção no RMSSD ($F(2, 53) = 3,82, P = 0,028$, eta quadrado parcial = 0,13), IC (ms²) ($F(2, 53) = 4,76, P = 0,013$, eta quadrado parcial = 0,16) e IC (nu) ($F(2, 53) = 4,27, P = 0,019$, eta quadrado parcial = 0,14) após o controle da pressão arterial. A análise simples dos efeitos principais mostrou que o grupo TMM melhorou significativamente o RMSSD e a HF (ms²) em comparação ao grupo TMF ($p = 0,035$; $p = 0,042$, respectivamente). Da mesma forma, o grupo TMM melhorou significativamente a HF (ms²) e a HF (nu) em comparação ao grupo placebo ($p = 0,026$ e $p = 0,022$, respectivamente). Não houve diferenças significativas entre o grupo TMF e o grupo placebo na análise unidirecional da ANCOVA. A comparação dos resultados de RMSSD, HF (ms²) e HF (nu) é apresentada na Figura 4.

Figura 4. Comparação das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca utilizadas como indicador de modulação vagal cardíaca entre os grupos placebo, terapia manipulativa manual e técnica mobilização fascial.

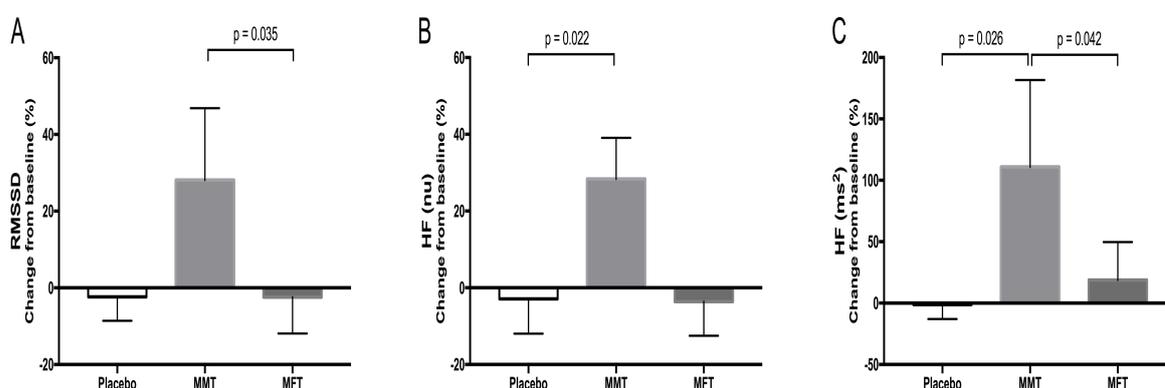


Figura 2. Os dados são apresentados como uma porcentagem calculada usando a seguinte fórmula: $(FV - IV / IV) * 100$, em que "IV" representa o valor inicial e "FV" o valor final. Valores positivos indicam melhora na variabilidade da frequência cardíaca e valores negativos indicam deterioração na variabilidade da frequência cardíaca. Modelo ANCOVA ajustado para o valor basal da pressão arterial. A) RMSSD. B) HF (nu). C) HF (ms²). Houve um efeito significativo da intervenção sobre RMSSD ($P = 0,028$), HF (nu) ($P = 0,019$) e HF (ms²) ($P = 0,013$). Abreviação: MMT: terapia manual manipulativa. MFT: Técnica mobilização fascial. RMSSD: raiz quadrada média do desvio padrão, HF: alta frequência. ms²: Milissegundos ao quadrado. nu: unidades normalizadas.

3.2.5 Discussão

Este estudo investigou o efeito imediato da Terapia Manual Manipulativa, Técnica Mobilização fascial e tratamento placebo na região torácica superior sobre o Sistema Nervo Autônomo Cardíaco em pacientes com dor musculoesquelética. Para a interpretação dos resultados, foi considerado como marcador parassimpático vagal os valores da Variabilidade da Frequência Cardíaca no domínio do tempo (RMSSD) e no domínio da frequência (HF(ms²) e HF(nu)) . Para a atividade simpática, foi considerada a diferença (delta) entre as medidas da pressão arterial. Os resultados deste estudo randomizado, com três braços, cego e controlado sugerem que a Terapia Manual Manipulativa induziu a modulação vagal cardíaca em pacientes com dor musculoesquelética em comparação com as outras duas terapias. Não houve mudança significativa nos marcadores parassimpáticos entre a Técnica Mobilização fascial e a terapia placebo. Nenhuma das três terapias produziu alteração no marcador da resposta simpática.

Seguindo as recomendações de Kingston e colaboradores (2014), realizamos o ensaio clínico apenas com pacientes, o que aproxima as implementações para a prática clínica. Alguns outros estudos com ensaios clínicos foram realizados tendo como desfecho medidas relacionadas ao SNA medido pela VFC, sendo que alguns analisaram população saudável (DE ARAÚJO, 2017; GILES, 2013; DELANEY, 2001; BUDGEL, 2006) enquanto outros monitoraram pacientes (TORO-VELASCO, 2009; ROY 2009; MATSUBARA, 2011; REIS, 2014).

A literatura aponta resultados divergentes ao analisar o efeito da manipulação na atividade parassimpática entre a população sintomática e assintomática. Ao monitorar o efeito em pacientes sintomáticos através da VFC verificaram o incremento da atividade parassimpática após a intervenção com mobilização torácica (REIS *et al.*, 2014), manipulação lombar (ROY *et al.*, 2009) e tratamento manipulativo (ZHANG e SNYDER, 2005). Estudos com população saudável identificaram diminuição da atividade parassimpática após a manipulação torácica (Budgell e Polus, 2006) e mínimo impacto no sistema cardiovascular (WARD *et al.*, 2013). Sendo assim, nosso estudo está de acordo com resultados encontrados na literatura levando-se em conta a população sintomática.

Pelo fato de a TMM aumentar a atividade parassimpática, esta técnica pode desenvolver um importante papel no tratamento das dores musculoesqueléticas crônicas, pois indivíduos com dores crônicas apresentam a atividade parassimpática diminuída (TRACY *et al.*, 2016). Desta forma a manipulação articular poderia ser usada além do objetivo de restaurar a mobilidade articular de alguma região afetada, mas também para estimular a ativação do SNA parassimpático. Contudo o efeito da manipulação articular em longo prazo não foi alvo deste estudo e o desenvolvimento de tratamentos com este objetivo devem ser melhor avaliados.

A terapia manipulativa é relacionada também por ocasionar efeito no SNA simpático, nossos achados não podem confirmar tal afirmação, pois não houve diferença entre as medidas da PA após as intervenções e nem nos resultados da PA ao estresse do TPF que foram utilizados como marcadores do SNA simpático. A análise do SNA simpático em pacientes é contraditória na literatura e dependendo do instrumento de avaliação a conclusão é diferente. Sillevis *et al.*, (2010) não encontraram relação simpática após manipulação cervical através da análise da dilatação pupilar (SILLEVIS *et al.*, 2010), enquanto diversos autores relataram o efeito simpato-excitatório da terapia manual através da avaliação da condutibilidade da pele (STERLING *et al.*, 2001; PAUNGMALI *et al.*, 2003; MOUTZOURI *et al.*, 2012; LA TOUCHE *et al.*, 2013; PERRY *et al.*, 2015) e da temperatura da pele (Sterling *et al.*, 2001; PAUNGMALI *et al.*, 2003; LA TOUCHE *et al.*, 2013). Quando realizada em indivíduos saudáveis também não foram encontradas alterações nos marcadores simpáticos através do monitoramento no período pré-ejeção (FAZELI *et al.*, 2016), nas funções cardíacas medidas através da PA e oximetria (WARD *et al.*, 2012; WARD *et al.*, 2013) e nem na concentração plasmática de adrenalina e noradrenalina (PUHL e INJEYAN, 2012), Em contrapartida, Lee *et al.*, (2011) relaciona a os níveis de cortisol e noradrenalina séricos como marcadores simpáticos e que diminuem após intervenção de calor e massagem em estudo com duração de 4 semanas (Lee *et al.*, 2011), A literatura não é conclusiva para indicar a melhor forma de se avaliar o efeito da TMM no SNA simpático sendo necessário estabelecer quais são os instrumentos mais precisos para este tipo de análise.

Matsubara e colaboradores (2011) apresentaram como resultado a técnica de massagem em pontos de acupuntura na região torácica alta em pacientes com cervicalgia o incremento da atividade parassimpática. Porém sem efeito estatístico

quando foi realizado a massagem em pontos distantes da dor. Em nosso estudo não foi encontrada diferença significativa ao utilizar a mobilização fascial. Esta diferença de resultado pode ser explicada pelo local de aplicação da intervenção, pois quando Matsubara *et al.* (2011) realizaram a intervenção longe do sintoma também não foi observado mudança na atividade autonômica. Em estudo conduzido por Toro-Velasco (2009) relacionou o efeito de técnicas miofasciais ao SNA em pacientes apresentando que a massagem suboccipital teve ativação parassimpática (Toro-Velasco *et al.*, 2009) divergindo dos resultados encontrados em nosso estudo. Uma possível explicação para esta diferença de resultado pode ser encontrada no tempo de aplicação da técnica. Enquanto em nosso estudo a mobilização fascial foi realizada em até 2 minutos, a intervenção realizada por Toro-Velasco *et al.*, (2009) teve duração de 40 minutos. Estudos que utilizaram população assintomática tiveram desfechos diferentes, onde foi encontrado tanto diminuição da atividade parassimpática (BUDGELL e POLUS, 2006) quanto aumento desta atividade (WELCH e BOONE, 2008; TAKAMOTO *et al.*, 2009). Tanto a população estudada quanto o tempo de execução da técnica podem ser fatores que influenciem o efeito sobre o SNA.

3.2.6 Limitações e considerações

O atual estudo não controlou a intensidade de dor após a intervenção. A variável dor foi medida apenas como preditora ou variável de confundimento, pois na literatura há evidências (REIS *et al.*, 2014) de que uma manobra isolada não interfere neste desfecho. Sugerimos controlar as características de dor da população a ser estudada, pois o SNA encontra-se alteração na atividade vagal em pacientes que apresentam comprometimento no controle difuso de dor.

O tamanho da população deve ser redimensionado utilizando para o cálculo amostral o TDE e o nível de significância. No atual estudo algumas variáveis foram significativas, porém com efeito pequeno enquanto outras não atingiram a significância estatística, mas com um efeito grande. Este conjunto de observações indica que uma população maior seria necessária para atingir totalmente os objetivos do estudo.

O instrumento de medida do SNA simpático não é conclusivo, sendo necessário estabelecer melhores ferramentas para analisar esta variável. Este é o

primeiro estudo a comparar o efeito de duas técnicas isoladas de terapia manual sobre o SNA em pacientes com dor musculoesquelética e outros estudos devem continuar a ser realizados com população sintomática para esclarecer os mecanismos desta terapia.

3.2.7 Conclusão

Em pacientes com dor musculoesquelética, a terapia manipulativa manual na coluna torácica superior leva a uma melhora imediata na modulação vagal cardíaca em comparação ao placebo ou à técnica mobilização fascial. Não houve efeitos sobre a função simpática cardíaca após as três intervenções. Esses resultados apoiam a efetividade da terapia manipulativa manual na função parassimpática cardíaca na dor musculoesquelética.

Capítulo 4 Considerações Finais

A dor é uma condição que tem grande impacto na sociedade. A partir deste estudo foi possível perceber que o sistema nervoso autônomo está relacionado tanto com a cronicidade quanto com o controle central da dor. Este estudo apresenta importantes aspectos tanto para pesquisadores quanto para os clínicos. Os estudos que envolvam o mecanismo da dor devem estar presentes as análises e características do funcionamento do sistema nervoso autônomo. As condições que podem interferir na atividade autonômica, como as patologias viscerais, alterações emocionais e medicações, também devem ser levadas em consideração nos estudos sobre a dor. Para os clínicos a utilização de tratamentos em que envolvam a regulação do sistema nervoso autônomo pode ser uma boa opção de conduta terapêutica.

A terapia manipulativa é uma técnica que pode influenciar o aumento da atividade autonômica parassimpática. Os nossos resultados não podem ser extrapolados para os pacientes com sensibilização central, pois esta população foi pequena neste estudo. A inclusão deste tipo de terapia nos tratamentos de dores devido à falha do mecanismo de controle inibitório com o objetivo de aumentar a atividade autonômica parassimpática ainda não pode ser considerada. Futuros estudos monitorando o efeito da terapia manipulativa no sistema nervoso autônomo em pacientes com falha do mecanismo de controle inibitório da dor podem ser conduzidos para testar se esse efeito também acontece nesta população.

Algumas limitações foram observadas em nosso estudo. Devido à falta de valores de referência da atividade autonômica, a comparação entre a população saudável também pode ser um fator a ser considerado, principalmente para a análise do SNA simpático. Analisar o efeito da intervenção sobre a intensidade de dor, assim como estudar os grupos de dor com falha do mecanismo central de controle e também considerar a cronicidade da dor, pois o sistema nervoso autônomo se comportou diferente nestas populações. A inclusão deste tipo de técnica no tratamento de pacientes com dor ainda depende de estudos monitorando o efeito a curto e longo prazos.

Referências

ABTAHI, Farhad. Towards Heart Rate Variability Tools in P-Health: Pervasive, Preventive, Predictive and Personalized. 2016. **Tese de Doutorado**. KTH Royal Institute of Technology.

AGUIRREBEÑA, I. L.; NEWHAM, D.; CRITCHLEY, D. J. Mechanism of action of spinal mobilizations: a systematic review. **Spine**, v. 41, n. 2, p. 159-172, 2016. ISSN 0362-2436.

APPELHANS, B. M.; LUECKEN, L. J. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. **Biological psychology**, v. 77, n. 2, p. 174-182, 2008. ISSN 0301-0511.

ARAÚJO, C. G. S. D.; CASTRO, C. L. B. D.; NÓBREGA, A. C. L. D. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte I. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 59, n. 1, p. 75-85, 1992.

AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart Rate Variability in Athletes. **Sports Med**, v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003.

BARAKAT, A. et al. Dysregulation of the autonomic nervous system and its association with the presence and intensity of chronic widespread pain. **Arthritis care & research**, v. 64, n. 8, p. 1209-1216, 2012. ISSN 2151-4658.

BARNES, P. L. et al. A comparative study of cervical hysteresis characteristics after various osteopathic manipulative treatment (OMT) modalities. **Journal of bodywork and movement therapies**, v. 17, n. 1, p. 89-94, 2013. ISSN 1360-8592.

BEECHER, H. K. The powerful placebo. **Journal of the American Medical Association**, v. 159, n. 17, p. 1602-1606, 1955. ISSN 0002-9955.

BENECIUK, J. M.; BISHOP, M. D.; GEORGE, S. Z. Effects of upper extremity neural mobilization on thermal pain sensitivity: a sham-controlled study in asymptomatic participants. **journal of orthopaedic & sports physical therapy**, v. 39, n. 6, p. 428-438, 2009. ISSN 0190-6011.

BENEDETTI, F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. **Physiological reviews**, v. 93, n. 3, p. 1207-1246, 2013. ISSN 0031-9333.

BIALOSKY, J. E. et al. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. **Manual therapy**, v. 14, n. 5, p. 531-538, 2009. ISSN 1356-689X.

BIRNIE, K. A. et al. Contemporary Use of the Cold Pressor Task in Pediatric Pain Research: A Systematic Review of Methods. **Journal of Pain, The**, v. 13, n. 9, p. 817-826, 2012. ISSN 1526-5900.

BOTHA, C. et al. Preliminary report: modulation of parasympathetic nervous system tone influences oesophageal pain hypersensitivity. **Gut**, p. gutjnl-2013-306698, 2014. ISSN 1468-3288.

BRIM, R. L.; MILLER, F. G. The potential benefit of the placebo effect in sham-controlled trials: implications for risk-benefit assessments and informed consent. **Journal of medical ethics**, v. 39, n. 11, p. 703-707, 2013. ISSN 1473-4257.

BUDGELL, B.; POLUS, B. The effects of thoracic manipulation on heart rate variability: a controlled crossover trial. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 29, n. 8, p. 603-610, 2006. ISSN 0161-4754.

BUDGELL, B. S. Reflex effects of subluxation: the autonomic nervous system. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 23, n. 2, p. 104-106, 2000. ISSN 0161-4754.

BUSCH, V. et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception—an experimental study. **Brain stimulation**, v. 6, n. 2, p. 202-209, 2013. ISSN 1935-861X.

CHALAYE, P. et al. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. **Pain**, v. 154, n. 8, p. 1377, 2013. ISSN 1872-6623.

_____. The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. **PAIN®**, v. 155, n. 6, p. 1064-1069, 2014. ISSN 0304-3959.

CHEROTO, A. D. C.; YAMADA, E. F. EFEITO DA TENS E DA CORRENTE INTERFERENCIAL NA DOR INDUZIDA PELO FRIO. **Revista Brasileira de Reabilitação e Atividade Física**, v. 3, n. 1, 2014.

CLAR, C. et al. Clinical effectiveness of manual therapy for the management of musculoskeletal and non-musculoskeletal conditions: systematic review and update of UK evidence report. **Chiropractic & manual therapies**, v. 22, n. 1, p. 12, 2014. ISSN 2045-709X.

COHEN, J. A power primer. **Psychological bulletin**, v. 112, n. 1, p. 155, 1992. ISSN 1939-1455.

CRUZ-ALMEIDA, Yenisel; FILLINGIM, Roger B. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management?. **Pain medicine**, v. 15, n. 1, p. 61-72, 2014.

CUI, J.; WILSON, T. E.; CRANDALL, C. G. Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during cold pressor test in humans. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 282, n. 5, p. H1717-H1723, 2002. ISSN 0363-6135.

DE ARAUJO, Francisco Xavier et al. Autonomic function and pressure pain threshold following thoracic mobilization in asymptomatic subjects: A randomized controlled trial. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, 2017.

DE C WILLIAMS, A. C.; CRAIG, K. D. Updating the definition of pain. **Pain**, 2016. ISSN 0304-3959.

DE CRAEN, A. et al. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 92, n. 10, p. 511, 1999.

DE KOONING, M. et al. Endogenous pain inhibition is unrelated to autonomic responses in acute whiplash-associated disorders. **Journal of rehabilitation research and development**, v. 52, n. 4, p. 431-440, 2015. ISSN 0748-7711.

DRISCOLL, M. D.; HALL, M. J. Effects of spinal manipulative therapy on autonomic activity and the cardiovascular system: a case study using the electrocardiogram and arterial tonometry. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 23, n. 8, p. 545-550, 2000. ISSN 0161-4754.

EINGORN, A. M.; MUHS, G. J. Rationale for assessing the effects of manipulative therapy on autonomic tone by analysis of heart rate variability. **J Manipulative Physiol Ther**, v. 22, n. 3, p. 161-5, Mar-Apr 1999. ISSN 0161-4754 (Print) 0161-4754 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10220715> >.

EVANS, D. W. Mechanisms and effects of spinal high-velocity, low-amplitude thrust manipulation: previous theories. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 25, n. 4, p. 251-262, 2002. ISSN 0161-4754.

EVANS, S. et al. Heart rate variability as a biomarker for autonomic nervous system response differences between children with chronic pain and healthy control children. **Journal of pain research**, v. 6, p. 449, 2013.

FAZELI, M. S. et al. The effect of head massage on the regulation of the cardiac autonomic nervous system: a pilot randomized crossover trial. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 22, n. 1, p. 75-80, 2016. ISSN 1075-5535.

FERNÁNDEZ-PÉREZ, A. M. et al. Muscle trigger points, pressure pain threshold, and cervical range of motion in patients with high level of disability related to acute whiplash injury. **journal of orthopaedic & sports physical therapy**, v. 42, n. 7, p. 634-641, 2012. ISSN 0190-6011.

FERREIRA, M. L. et al. Does spinal manipulative therapy help people with chronic low back pain? **Australian Journal of Physiotherapy**, v. 48, n. 4, p. 277-284, 2002. ISSN 0004-9514.

FURLAN, R. et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. **The Journal of rheumatology**, v. 32, n. 9, p. 1787-1793, 2005. ISSN 0315-162X.

GAMELIN, F. X.; BERTHOIN, S.; BOSQUET, L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 38, n. 5, p. 887, 2006. ISSN 0195-9131.

GARLAND, E. L. Pain Processing in the Human Nervous System. 2012.

GASKIN, D. J.; RICHARD, P. The economic costs of pain in the United States. **The Journal of Pain**, v. 13, n. 8, p. 715-724, 2012. ISSN 1526-5900.

GISSELMAN, A. S. et al. Musculoskeletal overuse injuries and heart rate variability: Is there a link? **Medical hypotheses**, v. 87, p. 1-7, 2016. ISSN 0306-9877.

GOCKEL, M. et al. Cardiovascular functional disorder and stress among patients having neck-shoulder symptoms. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 54, n. 6, p. 494-497, 1995. ISSN 1468-2060.

GOLDSTEIN, D. S. et al. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. **Experimental Physiology**, v. 96, n. 12, p. 1255-1261, 2011. ISSN 1469-445X.

GREENMAN, P. E.; GREENMAN, P. E. **Principles of manual medicine**. Williams & Wilkins Baltimore, 1996.

GRIMM, D. R.; CUNNINGHAM, B. M.; BURKE, J. R. Autonomic nervous system function among individuals with acute musculoskeletal injury. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 28, n. 1, p. 44-51, 2005. ISSN 0161-4754.

HALLMAN, D. M.; LYSKOV, E. **Autonomic regulation in musculoskeletal pain**. INTECH Open Access Publisher, 2012a. ISBN 9535108077.

_____. Autonomic regulation, physical activity and perceived stress in subjects with musculoskeletal pain: 24-hour ambulatory monitoring. **International Journal of Psychophysiology**, v. 86, n. 3, p. 276-282, 2012b. ISSN 0167-8760.

HALLMAN, D. M. et al. Effects of heart rate variability biofeedback in subjects with stress-related chronic neck pain: A pilot study. **Applied psychophysiology and biofeedback**, v. 36, n. 2, p. 71-80, 2011. ISSN 1090-0586.

HAMUNEN, K. et al. Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. **British journal of anaesthesia**, p. aes001, 2012. ISSN 0007-0912.

HARSTALL, C.; OSPINA, M. How prevalent is chronic pain. **Pain Clinical Updates**, v. 11, n. 2, p. 1-4, 2003.

HEMINGTON, K. S.; COULOMBE, M.-A. The periaqueductal gray and descending pain modulation: why should we study them and what role do they play in chronic pain? **Journal of neurophysiology**, v. 114, n. 4, p. 2080-2083, 2015. ISSN 0022-3077.

HRÓBJARTSSON, A.; GØTZSCHE, P. C. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 21, p. 1594-1602, 2001. ISSN 0028-4793.

IBGE, I. B. D. G. E. E. **Pesquisa Nacional de de saúde 2013**. Rio de janeiro 2013.

JOSHI, K. C. K., SENTHIL P. Role of Sympathetic Nervous System in Pain: Mechanism-Based Examination and Treatment using Physical Therapy: A Focused Review. **International Journal of Neurology and Neurosurgery**, v. 4, n. 4, 2012.

JOYNER, M. J.; WALLIN, B. G.; CHARKOUDIAN, N. Sex differences and blood pressure regulation in humans. **Experimental physiology**, v. 101, n. 3, p. 349-355, 2016. ISSN 1469-445X.

KARIM, N.; HASAN, J. A.; ALI, S. S. Heart rate variability—a review. **J. Basic Appl. Sci**, v. 7, p. 71-77, 2011.

KATZ, J. et al. Chronic Pain and the Anxiety Disorders: Epidemiology, Mechanisms and Models of Comorbidity, and Treatment. In: (Ed.). **Mental Health and Pain**: Springer, 2014. p.119-155. ISBN 2817804139.

KIENLE, G. S.; KIENE, H. The powerful placebo effect: fact or fiction? **Journal of clinical epidemiology**, v. 50, n. 12, p. 1311-1318, 1997. ISSN 0895-4356.

KINGSTON, L.; CLAYDON, L.; TUMILTY, S. The effects of spinal mobilizations on the sympathetic nervous system: A systematic review. **Manual Therapy**, v. 19, n. 4, p. 281-287, 2014. Disponível em:

< [http://www.manualtherapyjournal.com/article/S1356-689X\(14\)00065-4/abstract](http://www.manualtherapyjournal.com/article/S1356-689X(14)00065-4/abstract) >. Acesso em: 2014/10/25.

KOENIG, J. et al. Lowered Parasympathetic Activity in Apparently Healthy Subjects with Self-Reported Symptoms of Pain: Preliminary Results from a Pilot Study. **Pain practice**, v. 15, n. 4, p. 314-318, 2015. ISSN 1533-2500.

_____. Chronic pain and heart rate variability in a cross-sectional occupational sample: Evidence for impaired vagal control. **The Clinical journal of pain**, v. 32, n. 3, p. 218-225, 2016. ISSN 0749-8047.

KOENIG, J.; THAYER, J. F. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 64, p. 288-310, 2016. ISSN 0149-7634.

KOOPMAN, F. A. et al. Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis. **Journal of internal medicine**, v. 282, n. 1, p. 64-75, 2017.

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

LA CESA, S. et al. fMRI pain activation in the periaqueductal gray in healthy volunteers during the cold pressor test. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 32, n. 3, p. 236-240, 2014. ISSN 0730-725X.

LA TOUCHE, R. et al. Does mobilization of the upper cervical spine affect pain sensitivity and autonomic nervous system function in patients with cervico-craniofacial pain?: A randomized-controlled trial. **The Clinical journal of pain**, v. 29, n. 3, p. 205-215, 2013. ISSN 0749-8047.

LEE, Y. H.; PARK, B. N.; KIM, S. H. The effects of heat and massage application on autonomic nervous system. **Yonsei Med J**, v. 52, n. 6, p. 982-9, Nov 2011. ISSN 1976-2437. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22028164> >.

LEWIS, G. N. et al. Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. **Pain Res Manag**, v. 17, n. 2, p. 98-102, Mar-Apr 2012. ISSN 1203-6765 (Print)
1203-6765 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22518372> >.

LEWIS, Gwyn N.; RICE, David A.; MCNAIR, Peter J. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. **The journal of pain**, v. 13, n. 10, p. 936-944, 2012.

LICCIARDONE, J. C.; ARYAL, S. Clinical response and relapse in patients with chronic low back pain following osteopathic manual treatment: Results from the OSTEOPATHIC Trial. **Manual therapy**, v. 19, n. 6, p. 541-548, 2014. ISSN 1356-689X.

LIGHT, K. C. et al. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. **The Journal of Pain**, v. 10, n. 5, p. 542-552, 2009. ISSN 1526-5900.

LOUGEE, H.; JOHNSTON, R. G.; THOMSON, O. P. The suitability of sham treatments for use as placebo controls in trials of spinal manipulative therapy: A pilot study. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 17, n. 1, p. 59-68, 2013. ISSN 1360-8592.

MAEKAWA, K.; CLARK, G. T.; KUBOKI, T. Intramuscular hypoperfusion, adrenergic receptors, and chronic muscle pain. **The Journal of Pain**, v. 3, n. 4, p. 251-260, 2002. ISSN 1526-5900.

MALIK, M. et al. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European heart journal**, v. 17, n. 3, p. 354-381, 1996. ISSN 0195-668X.

MANSILLA-FERRAGUT, P. et al. Immediate effects of atlanto-occipital joint manipulation on active mouth opening and pressure pain sensitivity in women with mechanical neck pain. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 32, n. 2, p. 101-106, 2009. ISSN 0161-4754.

MARTELLI, D. et al. The low frequency power of heart rate variability is neither a measure of cardiac sympathetic tone nor of baroreflex sensitivity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 307, n. 7, p. H1005-12, Oct 2014. ISSN 1522-1539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063795> >.

_____. Reflex control of inflammation by sympathetic nerves, not the vagus. **J Physiol**, v. 592, n. Pt 7, p. 1677-86, Apr 2014. ISSN 1469-7793. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421357> >.

MARTINEZ-LAVIN, M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. **Current pain and headache reports**, v. 8, n. 5, p. 385-389, 2004.

MARTINEZ-LAVIN, M. et al. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study (ISRCTN70707830). **BMC musculoskeletal disorders**, v. 3, n. 1, p. 2, 2002. ISSN 1471-2474.

MATSUBARA, T. et al. Comparative effects of acupressure at local and distal acupuncture points on pain conditions and autonomic function in females with chronic neck pain. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 2011, 2011. ISSN 1741-4288. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20953433> >.

MILLAN, M. J. Descending control of pain. **Progress in neurobiology**, v. 66, n. 6, p. 355-474, 2002. ISSN 0301-0082.

MONACO, A. et al. Dysregulation of the Autonomic Nervous System in Patients with Temporomandibular Disorder: A Pupillometric Study. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, 2012.

MOUTZOURI, M.; PERRY, J.; BILLIS, E. Investigation of the effects of a centrally applied lumbar sustained natural apophyseal glide mobilization on lower limb sympathetic nervous system activity in asymptomatic subjects. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 35, n. 4, p. 286-294, 2012. ISSN 0161-4754.

NIR, R.-R.; YARNITSKY, D. Conditioned pain modulation. **Current opinion in supportive and palliative care**, v. 9, n. 2, p. 131-137, 2015. ISSN 1751-4258.

NOGUEIRA, L. A. C. et al. Central sensitization patients present different characteristics compared with other musculoskeletal patients: A case-control study. **European Journal of Physiotherapy**, p. 1-7, 2016. ISSN 2167-9169. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3109/21679169.2016.1150509> >.

PASSATORE, M.; ROATTA, S. Influence of sympathetic nervous system on sensorimotor function: whiplash associated disorders (WAD) as a model. **European journal of applied physiology**, v. 98, n. 5, p. 423-449, 2006. ISSN 1439-6319.

PAUNGMALI, A. et al. Hypoalgesic and sympathoexcitatory effects of mobilization with movement for lateral epicondylalgia. **Physical Therapy**, v. 83, n. 4, p. 374-383, 2003. ISSN 0031-9023.

PENTTILA, J. et al. Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns. **Clin Physiol**, v. 21, n. 3, p. 365-76, May 2001. ISSN 0144-5979 (Print)
0144-5979 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380537> >.

PERRY, J. et al. A randomised, independent groups study investigating the sympathetic nervous system responses to two manual therapy treatments in patients with LBP. **Manual therapy**, v. 20, n. 6, p. 861-867, 2015. ISSN 1356-689X.

PIMENTEL, A. S. et al. Polar S810 como recurso alternativo ao eletrocardiograma no teste de exercício de 4 segundos; Polar S810 as an alternative resource to the use of the electrocardiogram in the 4-second exercise test. **Arq. bras. cardiol**, v. 94, n. 5, p. 580-584, 2010. ISSN 0066-782X.

PUHL, A. A.; INJEYAN, H. S. Short-term effects of manipulation to the upper thoracic spine of asymptomatic subjects on plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine—a randomized and controlled observational study. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 35, n. 3, p. 209-215, 2012. ISSN 0161-4754.

RAISON, V. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. **Frontiers in bioscience**, v. 14, p. 5291-5338, 2009.

REIS, M. S. et al. Effects of Posteroanterior Thoracic Mobilization on Heart Rate Variability and Pain in Women with Fibromyalgia. **Rehabilitation Research and Practice**, v. 2014, p. 6, 2014.

REYES, D. P. G. et al. Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. **Psychosomatic medicine**, v. 72, n. 5, p. 462, 2010. ISSN 1534-7796.

ROATTA, S.; ARENDT-NIELSEN, L.; FARINA, D. Sympathetic-induced changes in discharge rate and spike-triggered average twitch torque of low-threshold motor units in humans. **The Journal of physiology**, v. 586, n. 22, p. 5561-5574, 2008. ISSN 0022-3751.

ROBERTSON, V. J.; BAKER, K. G. A review of therapeutic ultrasound: effectiveness studies. **Physical Therapy**, v. 81, n. 7, p. 1339-1350, 2001. ISSN 0031-9023.

ROY, R. A.; BOUCHER, J. P.; COMTOIS, A. S. Heart rate variability modulation after manipulation in pain-free patients vs patients in pain. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 32, n. 4, p. 277-286, 2009. ISSN 0161-4754.

SAAVEDRA-HERNANDEZ, M. et al. Short-term effects of spinal thrust joint manipulation in patients with chronic neck pain: a randomized clinical trial. **Clin Rehabil**, v. 27, n. 6, p. 504-12, Jun 2013. ISSN 1477-0873 (Electronic)
0269-2155 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23129812> >.

SANDERCOCK, G. R.; BROMLEY, P. D.; BRODIE, D. A. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. **Med Sci Sports Exerc**, v. 37, n. 3, p. 433-9, Mar 2005. ISSN 0195-9131. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741842> >.

SANTO, H. E.; DANIEL, F. B. Calcular e apresentar tamanhos do efeito em trabalhos científicos (1): As limitações do $p < 0,05$ na análise de diferenças de médias de dois grupos. **Revista Portuguesa de Investigação Comportamental e Social**, v. 1, n. 1, p. 3-16, 2015. ISSN 2183-4938.

SAXENA, A.; CHANSORIA, M. Myofascial Pain Syndrome. **Quadriceps Femoris Strength Training: effect of Neuromuscular Electrical Stimulation Vs Isometric Exercise in Osteoarthritis of Knee**, v. 9, n. 3, p. 3221, 2015.

SCHUSTER, A. K. et al. Decreased heart rate variability correlates to increased cardiovascular risk. 2016. ISSN 0167-5273.

SERRADOR, J. et al. Increases in sympathetic activity during cold pressor test does not cause cerebral vasoconstriction (1183.8). **The FASEB Journal**, v. 28, n. 1 Supplement, p. 1183.8, 2014. ISSN 0892-6638.

SILLEVIS, R. et al. Immediate effects of a thoracic spine thrust manipulation on the autonomic nervous system: a randomized clinical trial. **Journal of Manual & Manipulative Therapy**, v. 18, n. 4, p. 181-190, 2010. ISSN 1066-9817.

SJØGAARD, G.; LUNDBERG, U.; KADEFORS, R. The role of muscle activity and mental load in the development of pain and degenerative processes at the muscle cell level during computer work. **European journal of applied physiology**, v. 83, n. 2, p. 99-105, 2000. ISSN 1439-6319.

SKORUPSKA, E.; ATAROWSKA, M.; SAMBORSKI, W. Sympathetic Nervous System activity—a new concept of the complicated etiology of low back pain radiates distally at the extremities. **Journal of Medical Science**, v. 83, n. 1, p. 53-56, 2016. ISSN 2353-9801.

SMART, K. M. et al. The Discriminative validity of “nociceptive,” “peripheral neuropathic,” and “central sensitization” as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain. **The Clinical journal of pain**, v. 27, n. 8, p. 655-663, 2011. ISSN 0749-8047.

STERLING, M.; JULL, G.; WRIGHT, A. Cervical mobilisation: concurrent effects on pain, sympathetic nervous system activity and motor activity. **Manual Therapy**, v. 6, n. 2, p. 72-81, 2001.

STORHEIM, K.; ZWART, J.-A. Musculoskeletal disorders and the Global Burden of Disease study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 73, n. 6, p. 949-950, 2014. ISSN 1468-2060.

TAKAMOTO, K. et al. Compression on trigger points in the leg muscle increases parasympathetic nervous activity based on heart rate variability. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 59, n. 3, p. 191-197, 2009. ISSN 1880-6546.

THAYER, Julian F. et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 2, p. 747-756, 2012.

TORO-VELASCO, C. et al. Short-term effects of manual therapy on heart rate variability, mood state, and pressure pain sensitivity in patients with chronic tension-type headache: a pilot study. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 32, n. 7, p. 527-535, 2009. ISSN 0161-4754.

TRACY, L. M. et al. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. **Pain**, v. 157, n. 1, p. 7-29, 2016. ISSN 0304-3959.

VAN DER WINDT, D. A. et al. Ultrasound therapy for musculoskeletal disorders: a systematic review. **Pain**, v. 81, n. 3, p. 257-271, 1999. ISSN 0304-3959.

VANDERLEI, L. et al. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41, n. 10, p. 854-859, 2008. ISSN 0100-879X.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 24, n. 2, p. 205-17, 2009.

VERNON, H. et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of chiropractic and medical prophylactic treatment of adults with tension-type headache: results from a stopped trial. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 32, n. 5, p. 344-351, 2009. ISSN 0161-4754.

VICTOR, R. G. et al. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. **Hypertension**, v. 9, n. 5, p. 429-436, 1987. ISSN 0194-911X.

VIEIRA, P. J. et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects. **European journal of applied physiology**, v. 112, n. 4, p. 1327-1334, 2012. ISSN 1439-6319.

VOSS, A. et al. Short-term heart rate variability—influence of gender and age in healthy subjects. **PLoS one**, v. 10, n. 3, p. e0118308, 2015. ISSN 1932-6203.

WALTON, D. M. et al. Reliability, standard error, and minimum detectable change of clinical pressure pain threshold testing in people with and without acute neck pain. **J Orthop Sports Phys Ther**, v. 41, n. 9, p. 644-50, Sep 2011. ISSN 1938-1344 (Electronic) 0190-6011 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885906> >.

WARD, J. et al. Immediate Effects of Anterior Upper Thoracic Spine Manipulation on Cardiovascular Response. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 36, n. 2, p. 101-110, 2013. ISSN 0161-4754.

_____. Immediate effects of atlas manipulation on cardiovascular physiology. **Clinical Chiropractic**, v. 15, n. 3, p. 147-157, 2012. ISSN 1479-2354.

WATANABE, N.; REECE, J.; POLUS, B. I. Effects of body position on autonomic regulation of cardiovascular function in young, healthy adults. **Chiropractic & osteopathy**, v. 15, n. 19, p. 1-8, 2007.

WELCH, A.; BOONE, R. Sympathetic and parasympathetic responses to specific diversified adjustments to chiropractic vertebral subluxations of the cervical and thoracic spine. **Journal of chiropractic medicine**, v. 7, n. 3, p. 86-93, 2008. ISSN 1556-3707.

WOOLF, C. J. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. **Life sciences**, v. 74, n. 21, p. 2605-2610, 2004. ISSN 0024-3205.

ZHANG, J.; SNYDER, B. J. The effect of low force chiropractic adjustments for 4 weeks on body surface electromagnetic field. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v. 28, n. 3, p. 159-163, 2005. ISSN 0161-4754.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

EFEITO DA TERAPIA MANUAL MANIPULATIVA NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO EM INDIVÍDUOS COM DOR MUSCULOESQUELÉTICA

Nome do Voluntário: _____

Você está sendo convidado a participar de um estudo que envolve a análise do efeito da terapia manual manipulativa sobre a dor e também se tem relação com o sistema nervoso autônomo.

OBJETIVO DO ESTUDO: Esta pesquisa tem como objetivo verificar se a técnica de terapia manipulativa tem efeito sobre a dor e também se tem relação com o sistema nervoso autônomo. **COMO SERÁ FEITO O ESTUDO?** Se você aceitar participar do estudo, será feita a avaliação inicial e você vai responder um formulário com informações pessoais, nível de atividade física e sobre as características da sua dor. Após a avaliação inicial, será colocada uma fita sobre o seu tórax para medir os batimentos do seu coração e então será iniciado o estudo. Será realizado teste para o limiar da dor ao frio sendo monitoradas as respostas cardíacas ao teste antes e depois da técnica de terapia manipulativa. Você será sorteado para participar de um dos três grupos do estudo. Cada grupo será realizada uma técnica diferente de terapia manipulativa. Um grupo com técnica de manipulação articular, outro grupo com a técnica de mobilização fascial e o terceiro grupo será realizada uma técnica sem efeito terapêutico (placebo). **DESCONFORTOS E RISCOS:** As técnicas de terapia manual podem ocasionar dor local durante a sua execução, mas que param logo em seguida. Durante o teste do limiar de dor ao frio pode acontecer algum desconforto maior e você poderá parar o teste sem nenhum prejuízo. **BENEFÍCIOS:** O principal benefício esperado é a melhora da dor e normalização do sistema nervoso autônomo. Após o estudo você será encaminhado para o setor de fisioterapia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle para iniciar o tratamento fisioterapêutico. **RESPONSÁVEIS:** A pesquisa será coordenada pelo fisioterapeuta Pedro Teixeira Vidinha Rodrigues e por Leandro Calazans Nogueira. Os procedimentos serão realizados por profissionais fisioterapeutas qualificados nas técnicas de terapia manual. **CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS:** Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros poderão ser consultados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos. **CUSTOS:** Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação no estudo. Você não terá aumento do custo pessoal para participar dessa pesquisa, pois será realizada dentro do próprio setor de fisioterapia do hospital. **BASES DA PARTICIPAÇÃO:** É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode se recusar a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais tem direito. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, você será encaminhado para o início do tratamento de fisioterapia. **EM CASO DE DÚVIDAS:** Caso você tenha qualquer dúvida sobre esta pesquisa, pergunte ao profissional de saúde que está lhe atendendo. Se você concordar em participar e desejar ter outras informações poderá contatar os responsáveis pela pesquisa no setor de fisioterapia do hospital universitário Gaffrée e Guinle ou pelo telefone (21) 2569-5925. Se tiver dúvidas com relação a seus direitos como participante do estudo, também pode contar com um contato imparcial entrando em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro – RJ, Tel.: (21) 3882-9797 (ramal 1015), e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br.

Responda as perguntas a seguir, circulando a resposta SIM ou NÃO:

- 1- O senhor (a) leu o termo de consentimento? SIM / NÃO
- 2- Foram respondidas todas as suas perguntas sobre o estudo? SIM / NÃO
- 3- O senhor (a) se sente completamente esclarecido (a) sobre o estudo? SIM / NÃO

Se concorda em participar deste estudo, por favor assine o seu nome abaixo:

Participante ou seu responsável legal

Responsável por obter o consentimento

Apêndice 2 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Nome _____

Sexo _____

DN _____ Idade _____ Peso _____ Altura _____ IMC _____

Escolaridade _____ Estado civil _____

Profissão _____ Ativo _____

Diagnóstico Médico _____

CNS: _____

Prontuário: _____

Você pratica algum tipo de atividade física? () Sim () Não

Você é portador de diabetes? () Sim () Não

Você é portador de alguma disfunção hormonal ou doença reumática? () Sim () Não

Qual é a intensidade da sua dor no momento?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor					Dor				

Qual é a frequência semanal da sua dor? _____

Há quanto tempo você sente essa dor? _____

A sua dor vai e vem? () Sim () Não

A sua dor piora com algum movimento específico? () Sim () Não Qual?

Você consegue dizer o local exato da dor? () Sim () Não

Por favor, localize a sua dor no desenho abaixo, Você deve pintar as regiões que apresenta dor,

A sua dor parece que está queimando, parece uma facada ou um choque elétrico? () Sim () Não

Você sente dormência e/ou formigamento? () Sim () Não

Você sente dor à noite? () Sim () Não

A dor lhe atrapalha para dormir? () Sim () Não

Tem alguma posição que você fica que diminui essa dor? () Sim () Não

Questões familiares influenciam na sua dor? () Sim () Não

Questões sociais influenciam na sua dor? () Sim () Não

Problemas relacionados ao trabalho influenciam na sua dor? () Sim () Não

Você apresenta outras doenças? () Sim () Não Quais? _____

Classificação da Dor

() Nociceptiva

() Neuropática

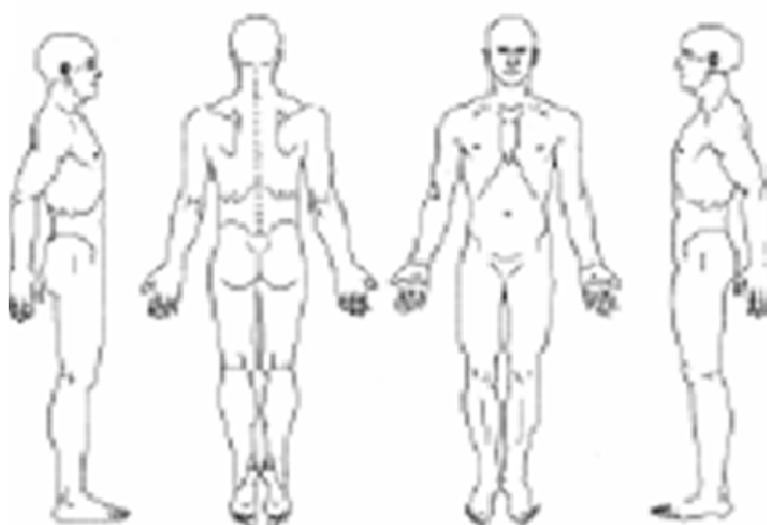
() Sensibilização Central

Para ser preenchido pelo Examinador

Presença de dor remota? () Sim () Não Onde? _____

Teste de Tensão Neural Positivo? () Sim () Não Qual? _____

Existe Alteração no dermatomo? () Sim () Não Qual? _____



Anexo 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA TERAPIA MANUAL MANIPULATIVA NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO CARDÍACO EM INDIVÍDUOS COM DOR MUSCULOESQUELÉTICA: UM ESTUDO CONTROLADO E RANDOMIZADO

Pesquisador: PEDRO TEIXEIRA VIDINHA RODRIGUES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 46245215.9.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.316.869

Apresentação do Projeto:

O projeto aborda a terapia manual manipulativa (TMM) quando utilizada para o tratamento de dores crônicas.

Objetivo da Pesquisa:

o objetivo é analisar o efeito das técnicas de Terapia Manual Manipulativa (TMM) sobre o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e limitar de dor a pressão em indivíduos com dor musculoesquelética.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram bem avaliados no projeto e no TCLE. Há risco de desconforto ou dor durante o processo, porém a suspensão com a suspensão da participação o desconforto e as dores cessam.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo está bem organizado, porém há uma pendência no TCLE

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A edição do TCLE não considerou a regra de eliminar espaços entre as frases.

Recomendações:

O projeto está aprovado porém solicita-se que, no TCLE, sejam retiradas as margens de

Endereço: Av. Paris, 304 TEL: (21)3882-9797 (Ramal : 1015)
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3882-9797 E-mail: comitedeetica@unisuum.edu.br

Anexo 2 – REGISTRO PLATAFORMA REBEC

Saúde
Ministério da Saúde

REGISTRO BRASILEIRO DE
Ensaaios Clínicos

USUÁRIO: Pedrovidinha | SUBMISSÕES: 001 | PENDÊNCIAS: 000 | Perfil Painel | SAIR

PT | ES | EN

NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO

HOME / ENSAIOS REGISTRADOS

Todos abaixo [Download selecionados no formato XML OpenTrials](#)

<input type="checkbox"/>	Título O efeito da terapia manual na coluna sobre o sistema nervoso autônomo em pacientes com dor muscular e articular	Identificador primário RBR-3z77p9
		Situação de recrutamento Recrutando
		Data de registro 12 de Ago. de 2016 às 09:33

Anexo 2 – MANUSCRITO #1

Pain Physician 2018; 21:E409-E418 • ISSN 2150-1149

Cross-sectional Study

Patients with Impaired Descending Nociceptive Inhibitory System Present Altered Cardiac Vagal Control at Rest

Pedro Rodrigues, MD¹, Leticia Corrêa, MD¹, Marcelle Ribeiro, MD², Bruno Silva, PhD², Felipe Reis, PhD³, and Leandro Nogueira, PhD^{1,3}

From: ¹Rehabilitation Science Postgraduation Program, Augusto Motta University Centre (UNISUAM), Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ²Department of Physiology, Federal University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil; ³Department of Physical Therapy, Federal Institute of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Address Correspondence: Leandro Nogueira, PhD Instituto Federal do Rio de Janeiro Campus Realengo, Rua Carlos Wenceslau, 343, Realengo. CEP 21715-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil E-mail: leandro.nogueira@ifrrj.edu.br

Disclaimer: There was no external funding in the preparation of this manuscript. Conflict of interest: Each author certifies that he or she, or a member of his or her immediate family, has no commercial association (i.e., consultancies, stock ownership, equity interest, patent/licensing arrangements, etc.) that might pose a conflict of interest in connection with the submitted manuscript.

Manuscript received: 12-12-2017
Revised manuscript received: 01-30-2018

Accepted for publication: 02-20-2018

Free full manuscript: www.painphysicianjournal.com

Background: Patients with chronic musculoskeletal pain have a higher chance of presenting impairment in cardiovascular autonomic modulation, which may have implications for cardiovascular events. The autonomic nervous system plays an important role in pain modulation. However, it is unclear whether patients with inefficient descending nociceptive inhibition have poorer cardiovascular autonomic modulation.

Objective: To compare the cardiovascular autonomic modulation of patients with musculoskeletal pain who had normal versus impaired functioning of descending nociceptive inhibitory system (DNIS).

Study Design: A cross-sectional study.

Setting: Physiotherapy outpatient service.

Methods: Fifty-six patients with musculoskeletal pain were included. Conditioned pain modulation was assessed by the difference of algometric values held in the dorsal forearm and tibialis anterior muscle, before and after a thermal pain stimulus was employed via the cold pressure test (CPT). Patients with inefficient DNIS in both sites were classified as impaired responders (n = 14). The others were classified as normal responders (n = 42). Cardiac autonomic modulation was monitored at rest by heart rate variability (HRV). The blood pressure response to the CPT was used as a proxy of sympathetic responsiveness.

Results: Most of the patients were women (60%) and had chronic pain (75%). The groups had similar demographic characteristics. Patients with impaired DNIS showed lower HRV [RMSSD ($P = 0.020$), SDRR ($P = 0.009$), HF (ms^2) ($P = 0.027$), LF (ms^2) ($P = 0.004$), and total power ($P = 0.002$)]. The blood pressure response to CPT was similar between groups (systolic pressure, $P = 0.813$; diastolic pressure, $P = 0.709$).

Limitation: Physical activity level, emotional changes, and visceral pathologies can alter the autonomic nervous system and may represent potential confounders. The low number of patients may have biased the results.

Conclusion: Patients with impaired DNIS presented lower resting HRV, indicating an altered vagal control of the heart. In contrast, the blood pressure response to a sympathoexcitatory stimulus was preserved.

The study was approved by the Research Ethics Committee of Augusto Motta University Centre (CAAE number: 46245215.9.0000.5235), and all patients signed the Informed Consent Form.

Key words: Musculoskeletal pain, autonomic nervous system, heart rate, chronic pain, diffuse noxious inhibitory control, blood pressure, sympathetic nervous system, parasympathetic nervous system

Pain Physician 2018; 21:E409-E418

Pain has become a public health problem since its cost is higher than cardiovascular diseases, cancer, and diabetes (1). Many patients seeking treatment for pain have its origin in the musculoskeletal system, which affects about 1.7 billion people in the world (2). Thus, understanding the mechanisms of musculoskeletal pain is vital to offer proper treatment (3). Pain processing depends on the interaction of multiple neurobiological processes across the central and peripheral nervous systems (4). Also, the function of the descending nociceptive inhibitory system (DNIS) has a critical role in patients with musculoskeletal pain (5).

The impairment in DNIS is notably observed in patients with pain in remote areas from the initial injury (i.e., widespread pain). Widespread hyperalgesia is associated with less effective endogenous pain modulation (6). Impaired DNIS has been reported in many clinical conditions (5), including acute and chronic pain states (7). The inefficiency of the DNIS may contribute to the development and maintenance of central sensitization (5). Nonetheless, widespread hyperalgesia and central sensitization phenotypes are not present in every patient with chronic pain (6,8). Thus, the identification of subgroups of patients with pain is crucial for pain management and those with musculoskeletal pain with impaired DNIS may represent a potential subgroup for a tailored mechanism-based treatment.

The causes of DNIS impairment are still under debate, but alterations in the autonomic nervous system may play a role, due to anatomical, experimental, and clinical evidence. The anatomic reason is that several areas in the central nervous system involved in DNIS overlap with areas that directly influence brainstem autonomic neurons (i.e., anterior cingulate cortex, insular cortex, and amygdala) (9). Experimental evidence has consistently shown that a sustained pain stimulus alters both pain processing and autonomic regulation (10). In addition, patients with chronic musculoskeletal pain have a higher chance of presenting cardiovascular events (11). Indeed, patients classified with chronic pain, using a broad definition, demonstrated lower resting heart rate variability (HRV) and higher prevalence of hypertension diagnosis compared to pain-free controls (12). Noteworthy, however, the presence of altered cardiovascular autonomic modulation, especially in patients with the DNIS inefficiency, has not been demonstrated. And, if confirmed, the impairment in cardiovascular autonomic modulation could have relevant clinical value, since it would depict a subgroup

of patients with pain, with a higher chance to develop cardiovascular events (13,14).

This study aimed to compare the cardiovascular autonomic modulation among patients with musculoskeletal pain, with and without efficient DNIS. The efficiency of the DNIS was assessed via the conditioned pain paradigm with the cold pressor test (CPT), which is the most common method used for conditioned pain modulation (CPM) assessment (15). The cardiovascular autonomic modulation was assessed via 1) the analysis of the resting HRV, which provides indices of parasympathetic control of heart rate, and 2) blood pressure (BP) response to the CPT, which is a proxy of the sympathetic responsiveness to the stressor stimulus. Accordingly, we hypothesised that patients with inefficiency of the DNIS could have lower resting HRV and higher BP increase in response to the CPT than those counterparts who pursue efficient DNIS.

METHODS

Study Design

This study has a cross-sectional design, and it is reported in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) requirements (16).

Study Patients

Patients with musculoskeletal pain of the outpatient physiotherapy of Gaffrée and Guinle University Hospital, were enrolled when they sought treatment between November 2015 and May 2016. The study included patients who met simultaneously the following criteria: have musculoskeletal pain in some body segment and age above 18 years, regardless of gender and the clinical diagnosis. Musculoskeletal pain is defined as pain perceived in a region of the body with muscular, ligament, bone, or joint origin (17). The study excluded patients who had a surgical procedure in the spine, pregnant women, patients with rheumatologic diagnosis in the acute inflammatory phase, tumors, pacemaker carrier, cardiac arrhythmia or transplanted heart, cardiovascular medicine use, have ingested foods and drinks containing caffeine on the day of the experiment, had consumed alcoholic drinks in the last 24 hours, being illiterate or could not complete the self-reported questionnaires.

The study was approved by the Research Ethics Committee of Augusto Motta University Centre (CAAE number: 46245215.9.0000.5235), in accordance with

the Helsinki Declaration of 1975. All patients who met the eligibility criteria signed the informed consent form prior to the study procedures.

Procedures

Patients were referred for initial evaluation consisting of the clinical history and physical examination. The acquisition of sociodemographic and clinical information was performed by an instrument containing demographic data (full name, gender, age, address, educational level, occupational, marital status) and characteristics of musculoskeletal pain (pain location, pain intensity, pain duration) and physical exercise behaviour.

Pain intensity was measured using the Numeric Pain Rating Scale (NPRS) from 0 to 10 where 0 is no pain and 10 is the worst pain possible. The duration of pain was recorded in months and patients were classified with chronic musculoskeletal pain if they had pain for more than 3 months according to the International Association for the Study of Pain definition. The physical exercise behaviour was self-reported and it was defined as a form of physical activity that is planned, structured, repetitive, and aims to improve or maintain physical fitness (18). The completion of the questionnaires was supervised by an examiner (E1) for clarification in case of uncertainties.

After completing the survey, patients were referred for evaluation of cardiac autonomic modulation. First, the patients underwent the cardiac autonomic modulation monitoring at rest by HRV, as a proxy of the vagal control of the heart. Then, the CPT was conducted and the BP response was measured, which was considered a proxy of the sympathetic activation. The CPM evaluation was conducted after the CPT. The evaluation of cardiac autonomic modulation was carried out by an examiner (E1), while the CPM evaluation was obtained by another examiner (E2).

Measuring Instruments

HRV was recorded as beat-by-beat intervals (RR interval) sampling at a rate of 1000 Hz (Polar RS800cx; Polar, Finland). Patients were initially instructed to rest in the supine position for 10 minutes. After this initial period, the HRV was recorded by a 10-minute period in the same position. The RR interval was transferred to a computer by an interface with an infrared device for signal emission (Polar, Finland) and recorded in the software Polar ProTrainer 5 - Version 5.40.170 (Polar, Finland). Data were exported from Protrainer 5 software

in ascii format (.txt) and analyzed in Kubios software, version 2.2 (University of Eastern Finland). The HRV was analyzed in the time and frequency domain. The time domain analysis was performed by the standard deviation of the RR interval (SDRR) and the square root of the mean squared differences of successive RR intervals (RMSSD) measured in ms. RMSSD was used as an index of cardiac vagal modulation, since it is less affected by respiration, and thus, is a suitable outcome measure for outpatient studies (19). The frequency domain analysis was performed from the high-frequency (HF) component ranging between 0.15 and 0.4 Hz. The absolute and normalized power of the HF band of HRV was used as another indicator of cardiac vagal modulation.

The BP response to the CPT was used as a proxy of sympathetic responsiveness. The BP at rest was measured in the supine position using a mercury sphygmomanometer (RD 202 model, Unitec). Then, the patient was asked to immerse the nondominant hand in a container with cold water, with a temperature between 1°C and 4°C, monitored by a thermometer (5130 model, Incoterm), for up to 1 minute. The volunteer was instructed to remain with the hand immersed in water without making muscle contractions, changes in the segment, or decubitus. The withdrawal of the hand from water was allowed when the patient could no longer tolerate the painful stimulus. The BP measurement was performed with the inflation of the cuff after 40 seconds from the start of the test, or at the moment that the individual interrupted the test. Room temperature, humidity, lighting and noise were maintained constant during the entire procedure. The difference between the final and initial BP (Δ) was used as a measure of cardiac sympathetic activation and larger differences are due to increased sympathetic activation (20).

The CPM was measured by the conditioning stimulus of pain during the CPT. The CPM is an appropriate method to assess the diffuse noxious inhibitory control (21). The conditioning stimulus was the immersion of the hand and forearm in a bucket of ice water. The pressure pain threshold (PPT) was measured using a digital pressure algometer (model Force Ten FDX, Wagner Instruments, Greenwich, USA). Pressure algometry has been extensively used in healthy individuals and patients with different medical conditions (22-24), and it is recommended for clinical practice because of its low cost, high reliability (22,25), and good repeatability (26). Previous studies demonstrated adequate clinimetric properties to assess neck muscles (23,25),

first dorsal interosseous muscle of the hand (22), tibialis anterior muscle (25), and patients with myofascial pain (27). This test was performed before and after one minute of the CPT, and the thresholds were compared. Tibialis anterior muscle and the distal part of the dorsal forearm, which had not been immersed in water, were chosen to be evaluated due to the lack of relation with patients' musculoskeletal complaints. The operation of the pressure algometer and measurement of PPT were explained to patients prior the assessment. In addition, a familiarization procedure was carried out with the pressure algometer by applying pressure to the dominant forearm to ensure that the test had been understood. The force was gradually increased (rate of 1 kilograms-force/s) until the feeling of pressure from the initial subject was changed to pain. The PPT was recorded in kilograms-force (Kgf) when the patient gave the verbal command of pain.

Classification of the efficiency of the DNIS. There were 2 strategies used to refine the identification of the efficiency of the DNIS because of the absence of the uniform protocols for conducting CPM (28) and the lack of standards for the calculation of DNIS (29): (1) the evidence of impaired DNIS in 2 sites; (2) the error of the measurement using a digital pressure algometer. Then, only patients with the inefficiency of the DNIS in both locations (the tibialis anterior muscle and the distal part of the dorsal forearm) were classified as impaired responders while the other patients were classified as normal responders. An upper and a lower limb sites were used to avoid the inclusion of the patients with peripheral sensitization according to recent recommendations for CPM (28). Also, the efficiency of the DNIS was assessed by calculating the difference between the PPT values in CPT (final value – initial value). Negative values represented an inefficiency of the DNIS, and positive values were considered a normal response of the DNIS. We considered the standard error of measurement because it provides an estimation of the error associated with the measurement expressed in the unit of the instrument. Thus, positive values less than 11% were considered an inefficiency of the DNIS since the intrarater standard error of measurement of the tibialis anterior muscle has a value of 11% (25).

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using SPSS version 20.0 (IBM Corporation, Armonk, New York). The demographic and clinical variables of the study population were presented as mean and standard deviation

for continuous variables. Categorical variables were presented as absolute values and frequencies. Proportions of gender and physical exercise behaviour between groups were compared using the Chi-square test, whereas continuous variables were compared between groups with unpaired t-test. The normal distribution of the majority of the variables of the cardiac autonomic modulation was verified by the Shapiro-Wilk test. The comparison between groups according to the efficiency of the DNIS was performed by the unpaired t-test due to the parametric distribution of the variables. A significance level less than 5% ($P < 0.05$) was considered for all analyses.

RESULTS

Of the 58 patients who were included in the study, 56 completed all the assessments. One patient was excluded because of the presence of lymphedema in the arm that would be immersed in cold water, and for safety, the data collection of this subject was interrupted before the nociceptive stimulus of the CPT. In addition, the assessment of another patient was not complete due to technical problems with the heart rate monitor. In general, the sample showed a predominance of women (60%), physically active (55%), and classified as chronic pain (75%). Three patients presented more than one musculoskeletal diagnoses, 2 patients presented systemic hypertension; 2 patients presented gastric disease history; one patient presented diabetes mellitus; one patient presented hepatic disease history; one patient presented vascular disease history; one patient presented colitis history, and one patient presented dermatological problems. No significant differences were found between groups for age, gender, body mass index, physical exercise behavior, pain duration, and pain intensity measured by the NPRS between the groups. The study patient's characteristics are shown in Table 1.

Efficient DNIS was observed in 71% of patients in the forearm and 43% in the tibialis anterior. Table 2 provides the means and standard deviations of the PPT for both sites at baseline, after the CPT and the within-group change scores. The PPT in both sites was not significantly different among groups at baseline. The unpaired t-tests revealed that both the mean PPT values and within-group change at both testing sites of patients with impaired DNIS were significantly lower than those with normal DNIS ($P < 0.01$ each).

The normal DNIS group presented greater HRV than the impaired DNIS group. The unpaired t-test showed

Patients with Impaired DNIS Present Altered Vagal Control

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients with musculoskeletal pain ($n = 56$).

Characteristics	Impaired DNIS (n = 14)	Normal DNIS (n = 42)	P value
Age (years)	47.57 (15.17)	41.33 (13.51)	0.186
Gender (Women), n (%)	11 (78.6)	24 (57.1)	0.151
Body mass index	26.22 (2.93)	25.99 (4.17)	0.826
Physical Exercise (Yes), n (%)	7 (50.0)	25 (59.5)	0.533
Comorbidities, n (%)	4 (30.8)	8 (19.0)	0.549
Pain duration (months)	28.75 (51.99)	39.69 (61.04)	0.520
Pain Intensity	5.57 (2.06)	5.33 (2.28)	0.719
Heart Rate (bpm)	73.42 (12.41)	67.91 (7.78)	0.137
Systolic BP (mmHg)	124.43 (12.8)	121.1 (16.83)	0.444
Diastolic BP (mmHg)	80.00 (9.35)	78.95 (13.14)	0.747

Note: Data are presented as mean (SD) for continuous variables and as frequency counts (%) for categorical variables. Significant differences between groups were tested using the unpaired t-test for continuous variables or the Chi-square test for categorical variables. Abbreviations: DNIS, descending nociceptive inhibitory system. Bpm, beats per minute.

Table 2. PPT values for the dorsal forearm and the tibialis anterior sites of patients with musculoskeletal pain ($n = 56$).

Characteristics	Impaired DNIS (n = 14)	Normal DNIS (n = 42)	P value
Baseline			
Dorsal forearm algometry (kgf)	3.63 (2.45)	3.62 (1.57)	0.993
Tibialis anterior algometry (kgf)	5.11 (3.05)	5.51 (2.19)	0.653
After CPT			
Dorsal forearm algometry (kgf)	3.64 (2.93)	6.15 (2.30)	0.009*
Tibialis anterior algometry (kgf)	4.63 (3.04)	7.41 (3.30)	0.008*
Within-group change			
Dorsal forearm algometry (kgf)	0.01 (0.80)	2.53 (1.27)	< 0.001*
Tibialis anterior algometry (kgf)	-0.48 (1.17)	1.89 (1.92)	< 0.001*

Note: Data are presented as mean (SD). Significant differences between groups were tested using the unpaired t-test. *Represents significant P-values ($P < 0.05$). Abbreviations: DNIS, descending nociceptive inhibitory system. Kgf, kilogram-force.

statistically significant differences for the RMSSD ($P = 0.02$), SDRR ($P = 0.009$), LF (ms^2) ($P = 0.004$), HF (ms^2) ($P = 0.027$), and total power ($P = 0.002$) (Fig. 1). There was no statistically significant difference for the other HRV variables (HF(n.u.), LF(n.u.), LF/HF) (Fig. 2) and for the BP response to the CPT (Fig. 3).

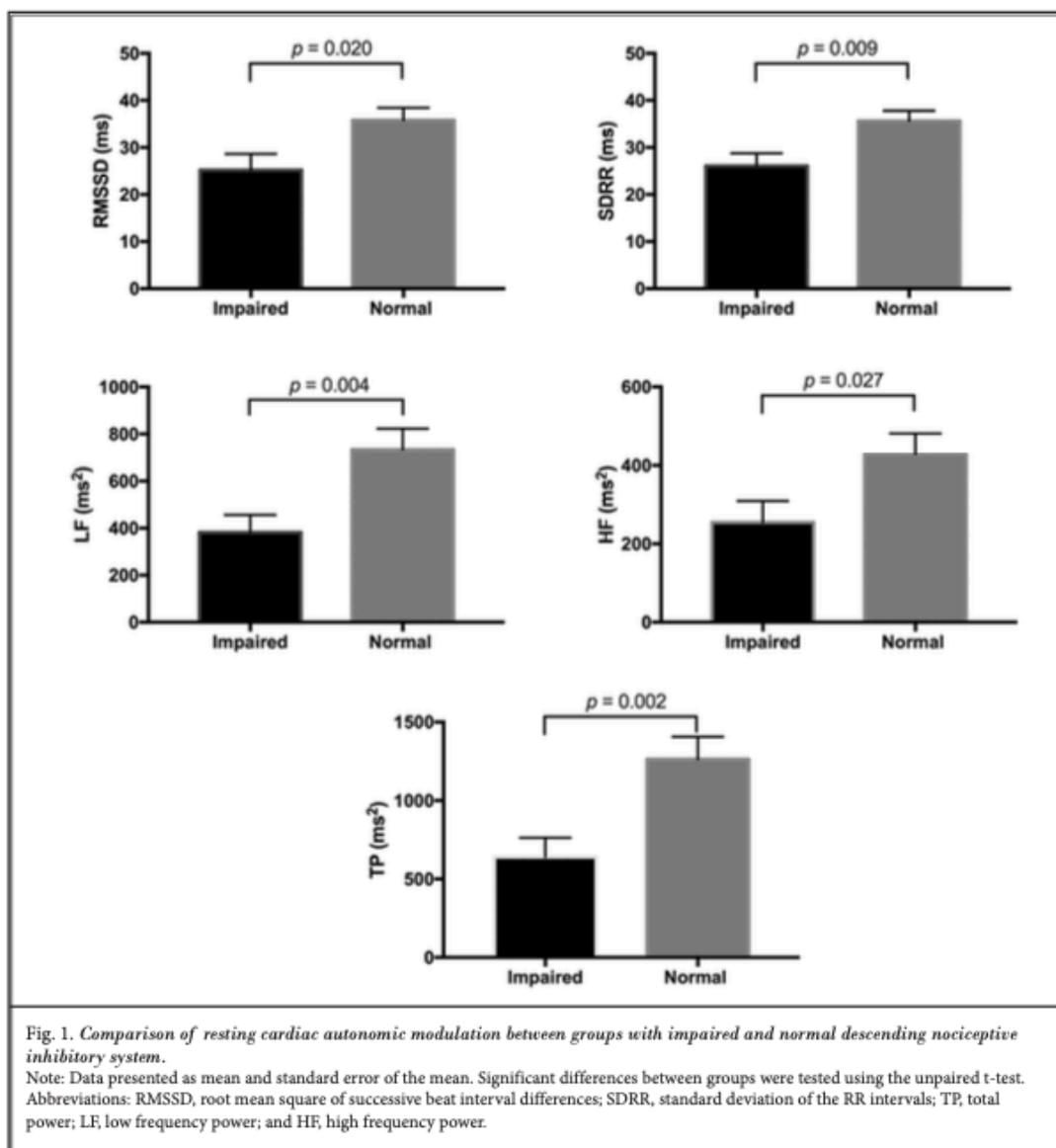
DISCUSSION

This study compared the cardiac autonomic response among patients with musculoskeletal pain with normal and impaired DNIS. The impairment of the DNIS has been considered as a marker of central pain sensitization, but its relation with the autonomic nervous system control of the heart has still not been fully understood. Our findings showed a significant reduction of the resting cardiac parasympathetic control in patients with impaired DNIS compared to patients with normal DNIS. Conversely, there was similar BP response elicited by the CPT, which is a proxy of the sympathetic responsiveness.

The deterioration of the cardiac parasympathetic regulation of the patients with impaired DNIS may be related to the central nervous system function modifica-

tions. In patients with a whiplash injury, no association was observed between the parasympathetic branch and the CPM, although it was observed that patients with chronic injury showed correlations between HRV variables and the impairment of the endogenous analgesia (30). Data from neuroimaging studies demonstrate that chronic pain is associated with anatomical and functional modifications in different brain areas (31). It is also well recognized that brain areas involved in pain processing include more than sensory regions, but also cognitive and emotional areas such as amygdala, prefrontal cortex, insula, and anterior cingulate cortex (32). Therefore, it is plausible that alterations in the cognitive and emotional brain areas are related to HRV changes in patients with central sensitization.

The duration of pain was similar between the groups of the current study despite the differences observed in the HRV response. A decreased parasympathetic modulation in chronic pain has been clinically advocated, and it was recently confirmed by a systematic review. However, the authors of the systematic review pointed out that the results were strongly influenced by the data of patients with fibromyalgia (3). Autonomic



regulation of fibromyalgia is impaired by changing the sympathovagal balance, as well as the baroreflex system. Autonomic adjustment to acute stress is also impaired in this pathological condition (32,33). Although fibromyalgia is a chronic pain condition, possibly mech-

anisms associated with autonomic regulation are more related to central sensitization phenomenon than the duration of pain since pain chronicity is not decisive for the development of clinical presentation of central sensitization (8). This hypothesis is supported by a recent

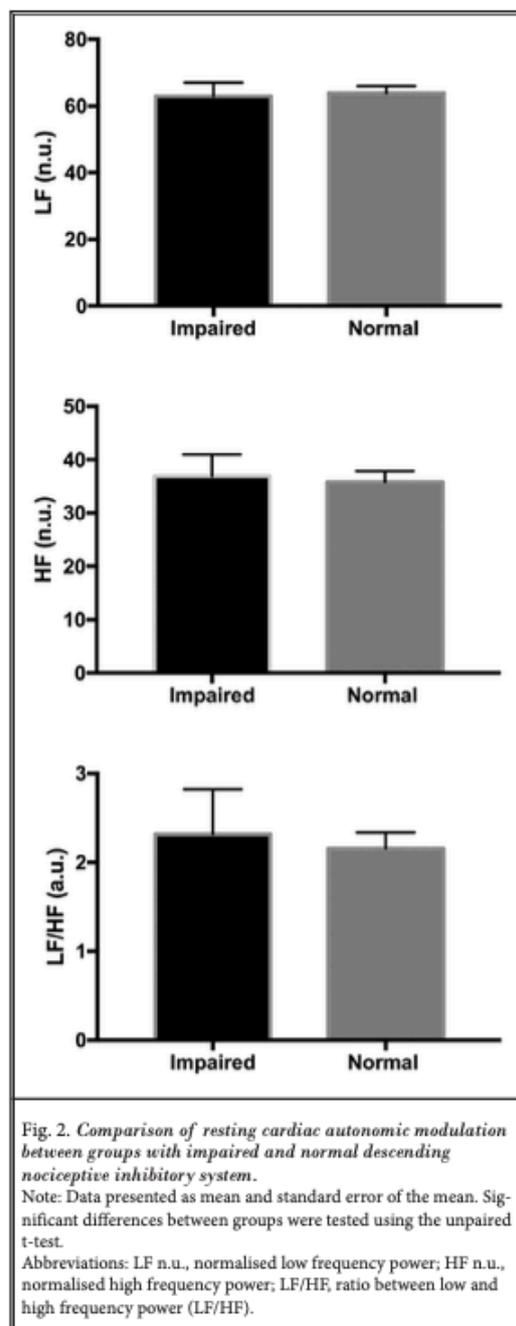
Patients with Impaired DNIS Present Altered Vagal Control

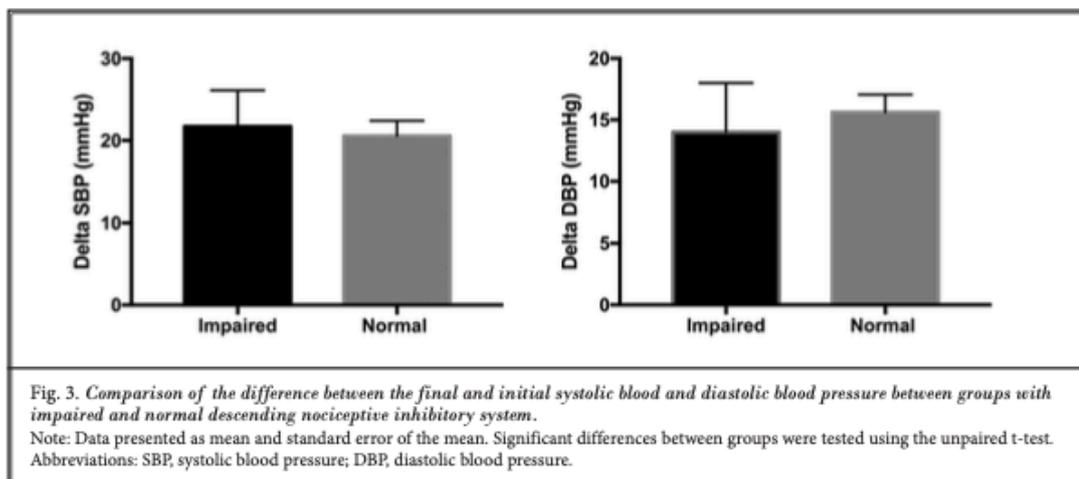
study that also did not observe differences between the parasympathetic cardiac modulation at rest in patients with acute and chronic pain after a whiplash injury (30).

Painful stimuli and many pain conditions are related to enhancing of sympathetic activity (30,33-36). Indeed, the use of beta-blockade decreased pain intensity (33) and noradrenaline injection increased it (37). Since in our study all patients had pain, and there was no comparison with the asymptomatic population, it may be that the sympathetic activity was increased in both groups due to the symptom presence regardless of whether or not the pain was chronic, acute, or present inefficient endogenous analgesia. The lack of reference values for the autonomic variables makes it difficult to compare the groups with healthy data in the literature. The pain seems to act differently in the 2 segments of the autonomic nervous system. The parasympathetic system is related to the endogenous analgesia failure whereas the sympathetic system appears to respond directly to nociceptive stimuli because the central sensitization phenomenon does not interfere with its activation. These findings are important in individuals with musculoskeletal pain, and thus, clinicians are encouraged to consider alterations in the autonomic nervous system in addition to other traditional aspects, in the treatment of patients with pain, particularly those with inefficient DNIS.

The vast majority of the CPM studies assess one remote site solely to identify the DNIS impairment. However, we have assessed 2 distinct remote sites. Surprisingly, the 2 remote sites did not reveal a consistent response of the DNIS and this may be related to peripheral sensitization. Hence, we assumed that the patients with the inefficient DNIS at the 2 sites had an impaired DNIS while patients with contradictory results had normal functioning of DNIS. The variation observed in the HRV corroborates the distinction between the 2 groups. Further investigation on the response of the CPM in various remote sites should clarify the evidence of the specific groups according to the DNIS or the presence of confounders. Moreover, our findings highlight the requirement to research the CPM response in various remote sites since they can present distinct responses.

The CPM has been criticized concerning the recognition of pain patient subgroups (38), although the CPT has an excellent within-session reliability (21) and the CPM is compromised among chronic pain patients with multiple conditions (15). We used the distal dorsal forearm immersed in a bucket with cold water. Reason-





ably, the segment immersed could contribute to the divergent response on the CPT. Moreover, we included patients with musculoskeletal pain regardless of structural damage or anatomic region. Thus, it is possible that patients with particular conditions may perform dissimilarly. The analysis of patients with musculoskeletal pain in homogenous conditions is encouraged by our findings.

We acknowledge some limitations. The small sample size limits the generalizability of the study findings albeit with similarities to the musculoskeletal pain populations previously described regarding middle-age adults (39), female predominance (39), overweight (40), sedentary lifestyle (41), moderate level of the pain intensity (42,43), and pain duration (43). All patients had musculoskeletal pain without considering the individual characteristics of each disease belonging to this population. Furthermore, there was no difference in the intensity of pain between the groups, diverging

from previous studies. The comparison with healthy individuals may also be a factor to be considered due to lack of reference values especially for the analysis of the sympathetic nervous system. Other factors such as physical exercise level, emotional changes, and visceral pathologies can alter the autonomic nervous system, making it difficult to directly establish relationships such as the complex system of pain modulation. Ultimately, we did not control the use of analgesic medication which may affect the CPM response despite the contradictory findings described in a systematic review (44).

CONCLUSION

Patients with impaired DNIS presented lower resting HRV, indicating an altered vagal control of the heart. In contrast, the BP response to a sympathoexcitatory stimulus was preserved.

REFERENCES

- Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain* 2012; 13:715-724.
- United States Bone and Joint Initiative. The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States (BMUS). Rosemont, IL 2014. Available from: www.boneand-jointburden.org/.
- Tracy LM, Ioannou L, Baker KS, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Giummarra MJ. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain* 2016; 157:7-29.
- Garland EL. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Prim Care* 2012; 39:561-571.
- Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Mohr Drewes A. Assessment and manifestation of central sensitization across different chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2018; 22:216-241.
- Schliessbach J, Siegenthaler A, Streitberger K, Eichenberger U, Nuesch E, Juni P, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. The prevalence of widespread central hypersensitivity in chronic pain patients. *Eur J Pain* 2013; 17:1502-1510.
- Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): Its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:611-615.
- Nogueira LAC, Chaves ADO, Wendt ADS, Souza RLS, Reis FJJ, Andrade FGD. Central sensitization patients present different characteristics compared with other musculoskeletal patients: A case-control study. *Eur J Physiother* 2016; 18:1-7.
- Schlereth T, Birklein F. The sympathetic nervous system and pain. *Neuromolecular Med* 2008; 10:141-147.
- Sclocco R, Beissner F, Desbordes G, Polimeni JR, Wald LL, Kettner NW, Kim J, Garcia RG, Renvall V, Bianchi AM, Cerutti S, Napadow V, Barbieri R. Neuroimaging brainstem circuitry supporting cardiovagal response to pain: A combined heart rate variability/ultrahigh-field (7 T) functional magnetic resonance imaging study. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2016; 374(2067).
- Ryan CG, McDonough S, Kirwan JP, Leveille S, Martin DJ. An investigation of association between chronic musculoskeletal pain and cardiovascular disease in the Health Survey for England (2008). *Eur J Pain* 2014; 18:740-750.
- Bruehl S, Olsen RB, Tronstad C, Sevre K, Burns JW, Schirmer H, Nielsen CS, Stubhaug A, Rosseland LA. Chronic pain-related changes in cardiovascular regulation and impact on comorbid hypertension in a general population: The Tromsø study. *Pain* 2017; [Epub ahead of print].
- Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Mortality and coronary heart disease among men studied for 23 years. *Arch Intern Med* 1971; 128:201-214.
- Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94:2850-2855.
- Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *J Pain* 2012; 13:936-944.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007; 335:806-808.
- Martelli D, Yao ST, McKinley MJ, McAllen RM. Reflex control of inflammation by sympathetic nerves, not the vagus. *J Physiol* 2014; 592:1677-1686.
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; 100:126-131.
- Penttila J, Helminen A, Jartti T, Kuusela T, Huikuri HV, Tulppo MP, Coffeng R, Scheinin H. Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: Effects of various respiratory patterns. *Clin Physiol* 2001; 21:365-376.
- Mourot L, Bouhaddi M, Regnard J. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects. *Physiol Res* 2009; 58:83-91.
- Lewis GN, Heales L, Rice DA, Rome K, McNair PJ. Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. *Pain Res Manag* 2012; 17:98-102.
- Chesterton LS, Sim J, Wright CC, Foster NE. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain* 2007; 23:760-766.
- Ylinen J, Nykanen M, Kautiainen H, Hakkinen A. Evaluation of repeatability of pressure algometry on the neck muscles for clinical use. *Man Ther* 2007; 12:192-197.
- van Leeuwen RJ, Szadek K, de Vet H, Zuurmond W, Perez R. Pain pressure threshold in the region of the sacroiliac joint in patients diagnosed with sacroiliac joint pain. *Pain Physician* 2016; 19:147-154.
- Walton DM, Macdermid JC, Nielson W, Teasell RW, Chiasson M, Brown L. Reliability, standard error, and minimum detectable change of clinical pressure pain threshold testing in people with and without acute neck pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2011; 41:644-650.
- Ylinen J. Pressure algometry. *Aust J Physiother* 2007; 53:207.
- Park G, Kim CW, Park SB, Kim MJ, Jang SH. Reliability and usefulness of the pressure pain threshold measurement in patients with myofascial pain. *Ann Rehabil Med* 2011; 35:412-417.
- Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, Landau R, Marchand S, Matre D, Nilsen KB, Stubhaug A, Treede RD, Wilder-Smith OH. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *Eur J Pain* 2015; 19:805-806.
- Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain* 2009; 144:16-19.
- De Kooning M, Daenen L, Roussel N, Cras P, Buyl R, Ickmans K, Struyf F, Nijs J. Endogenous pain inhibition is unrelated to autonomic responses in acute whiplash-associated disorders. *J Rehabil Res Dev* 2015; 52:431-440.
- Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers Iii JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36:747-756.

32. Reyes DPGA, Garrido S, Pulgar A, Martín-Vázquez M, Duschek S. Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosom Med* 2010; 72:462-470.
33. Light KC, Bragdon EE, Grewen KM, Brownley KA, Girdler SS, Maixner W. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. *J Pain* 2009; 10:542-552.
34. Monaco A, Cattaneo R, Mesin L, Ciarracchi I, Sgolastra F, Pietropaoli D. Dysregulation of the autonomous nervous system in patients with temporomandibular disorder: A pupillometric study. *PLoS One* 2012; 7:e45424.
35. Gockel M, Lindholm H, Alaranta H, Viljanen A, Lindquist A, Lindholm T. Cardiovascular functional disorder and stress among patients having neck-shoulder symptoms. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:494-497.
36. Hamunen K, Kontinen V, Hakala E, Talke P, Paloheimo M, Kalso E. Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2012; 108:838-844.
37. Martínez-Lavin M, Vidal M, Barbosa R-E, Pineda C, Casanova J-M, Nava A. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study [ISRCTN70707830]. *BMC Musculoskelet Disord* 2002; 3:2.
38. Cruz-Almeida Y, Fillingim RB. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? *Pain Med* 2014; 15:61-72.
39. Palazzo C, Ravaud JF, Papelard A, Ravaud P, Poiraudou S. The burden of musculoskeletal conditions. *PLoS One* 2014; 9:e90633.
40. Blumel JE, Arteaga E, Mezones-Holguin E, Zuniga MC, Witis S, Vallejo MS, Tserotas K, Sanchez H, Onatra W, Ojeda E, Mostajo D, Monterrosa A, Lima S, Martino M, Hernandez-Bueno JA, Gomez G, Espinoza MT, Flores D, Chedraui P, Calle A, Bravo LM, Benitez Z, Bencosme A, Baron G, Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin A. Obesity is associated with a higher prevalence of musculoskeletal pain in middle-aged women. *Gynecol Endocrinol* 2017; 33:378-382.
41. Mork PJ, Vik KL, Moe B, Lier R, Bardal EM, Nilsen TI. Sleep problems, exercise and obesity and risk of chronic musculoskeletal pain: The Norwegian HUNT study. *Eur J Public Health* 2014; 24:924-929.
42. Uri O, Elias S, Behrbalk E, Halpern P. No gender-related bias in acute musculoskeletal pain management in the emergency department. *Emerg Med J* 2015; 32:149-152.
43. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10:287-333.
44. Goubert D, Danneels L, Cagnie B, Van Oosterwijck J, Kolba K, Noyez H, Meeus M. Effect of pain induction or pain reduction on conditioned pain modulation in adults: A systematic review. *Pain Pract* 2015; 15:765-777.