

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

PAULA FERNANDA SAVIO RIBEIRO

EFEITO DA TERAPIA MANUAL NO PROCESSAMENTO DA DOR EM PESSOAS COM
OSTEOARTRITE DE JOELHO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

SÃO CARLOS

2023

PAULA FERNANDA SAVIO RIBEIRO

EFEITO DA TERAPIA MANUAL NO PROCESSAMENTO DA DOR EM PESSOAS COM
OSTEOARTRITE DE JOELHO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia musculoesquelética.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Approbato Selistre

São Carlos

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Reitora: Prof.^a Dr.^a Ana Beatriz de Oliveira

Vice-Reitora: Prof.^a Dr.^a Maria de Jesus Dutra dos Reis

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Diretora: Prof.^a Dr.^a Isabela Aparecida de Oliveira Lussi

Vice-Diretor: Prof.^a Dr.^a Maria da Graça Gama Melão

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

Coordenadora: Prof.^a Dr.^a Valéria Amorim Pires di Lorenzo

Vice-Coordenadora: Prof.^a Dr.^a Tatiana de Oliveira Sato

Savio Ribeiro, Paula Fernanda

Efeito da terapia manual no processamento da dor em pessoas com osteoartrite de joelho: uma revisão sistemática / Paula Fernanda Savio Ribeiro -- 2023.
33f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos

Orientador (a): Luiz Fernando Approbato Selistre

Banca Examinadora: Melina Nevoeiro Haik, Glaucia Helena Gonçalves

Bibliografia

1. Osteoartrite de joelho. 2. Terapia Manual. 3. Processamento da dor. I. Savio Ribeiro, Paula Fernanda. II. Título.

Dedico esta dissertação ao Professor Luiz Fernando e à minha
colega de pesquisa e amiga Adriane Aguayo.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao **Professor Luiz Fernando Approbato Selistre** e à **Adriane Aguayo Alves** por me apoiarem e estarem ao meu lado durante toda a jornada neste projeto.

Aos meus colegas do Laboratório de Análise da Função Articular (LAFAr) e do Núcleo de Pesquisas Musculoesqueléticas (NuPeM) pela troca de aprendizados e pelo companheirismo.

Aos meus amigos **Mannaim**, por estar sempre vigilante com a minha saúde mental e pelos cafezinhos, **Bianca**, que sempre me incentiva a ser forte e paciente para alcançar meus objetivos, **Mariana**, que mesmo longe está sempre perto e **Izabella**, que está sempre disposta a me escutar e me fazer rir.

A minha sogra **Marta**, colega de profissão e apoiadora presente.

Ao meu marido **Hermano**, por estar sempre por perto, e me oferecer apoio incondicional.

Por fim, agradeço à minha família, que mesmo longe sempre me apoia e incentiva, em especial minha mãe **Bel**, meu pai **Paulo** e meu irmão **Rafael**, minhas maiores riquezas.

Epígrafe

“Na vida, não existe nada a temer, mas a entender.”
Marie Curie

Resumo

Introdução: Estudos mostram que pessoas com osteoartrite de joelho (OAJ) são sensibilizadas, o que ocorre devido a um alto *input* nociceptivo local que leva à hiperexcitabilidade central e alterações nociplásticas, como redução da eficácia das vias inibitórias de dor. Para avaliar as respostas perceptivas a estímulos sensoriais e caracterizar a função ou disfunção somatossensorial são usados um conjunto de testes sensoriais quantitativos (TSQ), que avaliam a hipersensibilidade local e generalizada, a somação temporal e a modulação da dor condicionada. A terapia manual tem sido utilizada como tratamento para a osteoartrite de joelho, pois se mostra eficaz para reduzir a dor, a rigidez articular e a função física, também parecem provocar melhora na modulação da dor, aumentar limiares de dor e reduzir a somação temporal, mas precisamos entender às intervenções que produzem melhor esse efeito. **Objetivo:** Essa revisão teve o objetivo de sintetizar as evidências sobre a terapia manual em pessoas com OAJ, avaliadas através do TSQ em comparação com placebo ou outras intervenções. **Métodos:** A revisão sistemática foi realizada nas bases de dados CENTRAL, Embase, CINAHL, PEDro e Medline e a qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da escala PEDro. **Resultados:** A busca retornou 3732 estudos, dos quais 46 foram selecionados para leitura completa e destes, apenas 3 atingiram os critérios necessários para análise. Foram encontrados apenas 3 estudos que utilizaram terapia manual e que avaliaram limiar de dor à pressão. Dois estudos compararam um grupo de terapia manual e um grupo placebo, enquanto outro estudo dividiu os participantes em três grupos, sendo dois com terapia manual e um com eletroterapia. Não foram encontrados estudos que utilizaram outras formas de avaliação, como modulação da dor condicionada ou somação temporal. Os estudos encontrados possuíam métodos muito diferentes de intervenção, e apenas um estudo mostrou alteração significativa no limiar de dor à pressão. **Conclusão:** Podemos concluir que os achados foram insuficientes para mostrar que há alteração no processamento da dor após o uso de terapia manual nessa população.

Palavras-chave: osteoartrite, joelho, teste sensorial quantitativo, tsq, limiar, terapia manual

Abstract

Introduction: Studies show that people with osteoarthritis of the knee (KOA) are sensitized, which occurs due to a high local nociceptive input that leads to central hyperexcitability and nociplastic changes, such as reduced effectiveness of pain inhibitory pathways. To assess perceptual responses to sensory stimuli and characterize somatosensory function or dysfunction, a set of quantitative sensory tests (QST) are used, which assess local and generalized hypersensitivity, temporal summation, and conditioned pain modulation. A manual therapy has been used as a treatment for knee osteoarthritis, in addition to being effective in reducing pain, joint capacity and physical function, it also seems to improve pain modulation, increase pain thresholds and reduce summation temporal, but we need to understand the interventions that cause this effect. **Objective:** This review aimed to synthesize current documents on manual therapy in people with KOA, assessed by the QST compared to placebo or other interventions. **Methods:** A systematic review was carried out in the CENTRAL, Embase, CINAHL, PEDro and Medline databases and the methodological quality of the studies was assessed using the PEDro scale. **Results:** The search found 3732 studies, of which 46 were selected for full reading and of these, only 3 met the necessary criteria for analysis. Only 3 studies were found that used manual therapy and that evaluated the pressure pain threshold. Two studies compared a manual therapy group and a placebo group, while another study divided participants into three groups, two with manual therapy and one with electrotherapy. No studies were found that used other evaluation forms, such as conditioned pain modulation or temporal summation. The studies found very different intervention methods, and only one showed a significant change in the pressure pain threshold. **Conclusion:** We can conclude that the findings were insufficient to show a change in pain processing after using the therapy manual in this population.

Keywords: osteoarthritis, knee, quantitative sensorial test, qst, threshold, manual therapy.

Sumário

Agradecimentos	5
Resumo	7
Abstract	8
Sumário	9
Introdução	10
Objetivo	13
Métodos	13
Critérios de elegibilidade	13
Resultados	16
Discussão	22
Conclusões	25
Agradecimentos	25
Referências Bibliográficas	26
Apêndice A - Palavras utilizadas na Pesquisa Bibliográfica - Medline	32

Introdução

A osteoartrite de joelho (OAJ) é considerada uma doença crônico-degenerativa, caracterizada por sintomas clínicos e alteração do tecido sinovial (JANG S. et al. 2021) causando perda de função e aumento da rigidez articular (ROBINSON, P. et al., 2018). A OAJ é uma das 50 causas mais comuns de dor e incapacidade na população, afetando 3,54% da população mundial (VOS, T. et al., 2013). Estudos demonstraram que, mesmo no caso de doença articular progressiva, o nível de dor relatado não está diretamente relacionado à gravidade observada no exame radiográfico (BEDSON, J., CROFT, P.R, 2008; FINGLETON C. et al., 2015).

Essa diferença entre o nível de dor e a gravidade da doença pode ser melhor compreendida a partir de estudos em animais que mostraram a ativação de um mecanismo de sensibilização da atividade nociceptiva nas articulações (SCHAIBLE H.G. et al., 2002). A articulação lesionada e inflamada leva à sensibilização periférica que posteriormente se estende à sensibilização generalizada (MARTINDALE J.C. et al., 2007) e pode ser mantida por neuroplasticidade neural (PELLETIER, R. et al., 2015).

Nas pessoas com OAJ, essa sensibilização se deve a processos mecânicos de sustentação de peso e processos patológicos da própria articulação, que causam alterações nociplásticas nas vias de dor (ARENDDT-NIELSEN L., 2017). Ou seja, através do intenso *input* nociceptivo causado pela sensibilização periférica (HUNTER, D.H. et al., 2008), há um aumento da hiperexcitabilidade do sistema nervoso central e uma redução da eficácia das vias descendentes de modulação da dor (EGSGAARD L.L. et al., 2015).

Para avaliar a hiperexcitabilidade do sistema nervoso central e periférico, testes sensoriais quantitativos (QST) têm sido usados para medir mecanismos específicos de dor e sensibilização em indivíduos com OAJ (SUOKAS A.K. et al., 2012). Este é um grupo de procedimentos não invasivos que avaliam respostas perceptivas a estímulos sensoriais quantificáveis e aplicados sistematicamente que procuram caracterizar de forma útil a função ou disfunção somatossensorial e ajudar na avaliação de perda ou ganho de função sensorial (CRUZ-ALMEIDA Y., FILLINGIM R. B., 2014).

As três medidas de QST mais comuns são 1)hipersensibilidade local e remota, medida por algometria ou por estímulos térmicos, 2)somação temporal, medida por um estímulo repetido, e 3) modulação da dor condicionada, medida por um estímulo doloroso inibidor da dor (ARENDDT-NIELSEN L., 2017).

A somação temporal é resultado do aumento da função sináptica no SNC por estímulos nociceptivos, que se espalham para outros neurônios do corno dorsal por plasticidade neuronal. Este mecanismo pode ser observado a partir do aumento da sensação dolorosa após um estímulo repetido de baixa frequência (WOOLF, C.J. et al., 2011). Em pacientes com OAJ, a somação temporal mostrou forte relação com a intensidade da dor, mas não com a gravidade radiográfica, reforçando a presença de sensibilização central nessa população (ARENDDT-NIELSEN L., 2017).

Outro sinal da presença de hiperexcitabilidade central ou periférica é a redução do limiar de dor à pressão, caracterizada por uma experiência sensorial exacerbada a partir de um estímulo periférico, que pode ser causada pelo aumento do aprendizado neuronal ou redução da passagem de vias descendentes da dor em pontos locais, ou remotos (WOOLF, C.J. et al., 2011). Indivíduos com OAJ geralmente têm um limiar de dor à pressão reduzido e uma somação temporal aumentada, o que sugere uma alteração no processamento da dor (NEOGI, T. et al., 2013). Nessa população, os locais comumente testados são: patela, regiões lateral e medial do joelho, músculos quadríceps e tibial anterior, próximos ao joelho, para verificar hipersensibilidade local. Além disso, locais remotos ao joelho, como o antebraço e o trapézio, são testados para verificar a hipersensibilidade generalizada (ARENDDT-NIELSEN L., 2017).

A modulação da dor condicionada pode ser avaliada a partir da redução da dor de um estímulo teste doloroso após um estímulo tônico doloroso, também chamado de estímulo dor-inibe-dor (ARENDDT-NIELSEN L., 2017). Em pacientes com dor crônica, a inibição da dor nem sempre funciona de forma eficiente, ou seja, as vias facilitatórias da dor prevalecem sobre as inibitórias (ARENDDT-NIELSEN L., YARNITSKY D., 2009; LEWIS G.N. et al., 2012).

O tratamento da OAJ inclui o manejo da dor e o aumento da funcionalidade, além de evitar deformidades na articulação e a atrofia muscular (TSOKANOS, A. et al., 2021). Atualmente, muitas intervenções são utilizadas para o tratamento da OAJ, como massagem, estimulação elétrica transcutânea, terapia por ondas de choque, taping, ultrassom, termoterapia, laser de baixa potência, pulsoterapia eletromagnética e mobilização passiva com movimento, todas de baixa qualidade da evidência (DOORMAAL, M.C.M. et al., 2020).

Uma diretriz recente do American College of Rheumatology (ACR) recomenda o uso de terapia manual associada ao exercício no tratamento da osteoartrite do joelho, pois destaca que um número limitado de estudos avaliou de forma abrangente a terapia manual nessa população (KOLASINSKI S. et al., 2020).

Para reforçar o uso da terapia manual, uma revisão sistemática de 2015 com meta-análise descobriu que o uso da terapia manual como tratamento para OAJ reduz efetivamente a dor, a rigidez articular e a função física em pacientes tratados com pelo menos 4 semanas de terapia manual (XU, Q. et al. 2015). A terapia manual, em geral, parece ter bons resultados a curto prazo em pessoas com OAJ, enquanto os efeitos a longo prazo são difíceis de determinar, pois há poucos estudos disponíveis (TSOKANOS, A. et al., 2021).

O modelo abrangente de Bialosky et al., (2009) sugere que após um estímulo mecânico, o tecido sofre uma cascata de efeitos neurofisiológicos, com mecanismos periféricos, medulares e supraespinhais. O mecanismo periférico atua na resposta inflamatória, enquanto o mecanismo espinhal gera uma descarga aferente, um *pool* de atividade de motoneurônios e alterações na atividade muscular. Já o mecanismo supraespinhal, está relacionado a estruturas responsáveis pela sensação dolorosa, como o córtex cingulado anterior, amígdala, medula rostral ventromedial e substância cinzenta periaquedutal (BIALOSKY J. et al., 2009).

Nesse modelo, Bialosky et al., 2009 também consideram que dentro do mecanismo supraespinhal algumas variáveis subjetivas podem estar relacionadas, como a expectativa do paciente em relação ao tratamento, o uso de placebo e fatores psicossociais, que podem interferir no resultado da aplicação da terapia manual (BIALOSKY J. et al., 2009).

Os efeitos da terapia manual devem-se aos estímulos mecânicos, que conseguem desencadear uma cascata de eventos neurofisiológicos no corpo humano (BIALOSKY J. et al., 2009), evidenciados por um aumento do limiar de dor à pressão imediatamente após a aplicação deste tipo de intervenção em pessoas saudáveis, com dor induzida experimentalmente ou em indivíduos com dor musculoesquelética (CORONADO et al., 2012; MILLAN et al., 2012). Este efeito pode ocorrer na terapia manual aplicada à coluna vertebral, causando um efeito analgésico remoto (VOOGT, L. et al., 2014) e também tem um efeito analgésico local, com modulação da dor, quando aplicada nas articulações (BIALOSKY J. et al., 2009).

Penza et al. (2017) comparou o efeito de duas técnicas de terapia manual na somação temporal por calor em pessoas saudáveis. Eles consideraram o efeito imediato da mobilização e manipulação da coluna lombar de voluntários em comparação com um grupo que não recebeu nenhuma intervenção. Houve redução na somação temporal da dor causada pelo calor semelhante entre os grupos de mobilização e manipulação, sendo superiores ao grupo controle. Da mesma forma, uma revisão sistemática recente (ARRIBAS-ROMANO et al. 2020) encontrou evidências de que o exercício e a terapia manual são capazes de reduzir a

excitabilidade neuronal do corno dorsal da medula espinhal, enquanto outras intervenções como acupuntura, educação do paciente, e a eletroterapia falharam em fornecer o mesmo resultado.

Parece haver evidências de que o uso da terapia manual, combinada ou não com outras técnicas de tratamento, pode contribuir para mudanças no processamento da dor em pacientes com OAJ, mas até o momento não havia nenhum estudo de revisão que sintetizasse as evidências atuais para essa população.

Objetivo

O objetivo desta revisão foi sintetizar as evidências sobre o efeito da terapia manual nas medidas de processamento da dor em pessoas com OAJ em comparação com placebo ou outras intervenções.

Métodos

Uma revisão sistemática foi realizada com base nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (LIBERATI, A. et al., 2009), registrado no PROSPERO com a referência CRD42022297096, para evitar o risco de viés de publicação.

Critérios de elegibilidade

Desenho dos estudos incluídos

A revisão incluiu ensaios clínicos controlados e randomizados publicados até dezembro 2021 e que utilizaram a terapia manual isoladamente ou em associação com outra técnica de tratamento, como exercícios ou educação em dor.

Participantes

Adultos de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com diagnóstico clínico e/ou radiográfico de OAJ e dor há pelo menos 6 meses. Foram excluídos artigos que avaliaram outras formas de artrite, como artrite reumatoide e dor nas articulações sem diagnóstico de osteoartrite (APRIL T. K. et al., 2019). Também foram excluídos estudos que avaliaram pacientes com dor no joelho por outras patologias, como fraturas, tumores, doenças inflamatórias e infecciosas e cirurgias anteriores no joelho.

Intervenção

Foram incluídos estudos que utilizaram como intervenção alguma técnica de terapia manual, tais como: compressão, massagem, técnicas de osteopatia, mobilização articular passiva, mobilização com movimento, entre outras.

Comparação

A terapia manual poderia ter sido realizada em comparação com um placebo, um grupo controle ou qualquer outra intervenção.

Resultados avaliados

Consideramos estudos que avaliaram a somação temporal, o limiar de dor térmico, o limiar de dor à pressão, o limiar de dor por vibração e a modulação da dor condicionada.

Base de dados

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados:

1. [Cochrane Central Register of Controlled Trials \(CENTRAL\) na Cochrane Library](#);
2. [Ovid MEDLINE 1966](#);
3. [Ovid Embase 1980](#);
4. [CINAHL](#);
5. [PEDro](#).

Seleção de estudos e análises

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases. Na primeira fase, dois avaliadores (P.F.S.R. e A.A.A.) leram os títulos e resumos dos artigos considerados relevantes para a revisão. Na segunda fase, os artigos considerados relevantes foram lidos na íntegra pelos mesmos avaliadores.

Em caso de dúvida sobre a pertinência do artigo para a revisão e não havendo consenso, um terceiro revisor (L.F.A.S.) foi consultado independentemente da fase de seleção. Artigos duplicados foram excluídos.

As palavras-chave de busca foram divididas em grupos e são apresentadas no Apêndice A.

- Osteoartrite;

- Processamento da dor;
- Terapia manual;
- Ensaio clínico randomizado.

Qualidade metodológica

A qualidade metodológica foi avaliada pelos dois pesquisadores (P.F.S.R e A.A.A.) de forma independente, com base na escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database), que tem boa validade e confiabilidade, com uma forte correlação com a ferramenta Cochrane de risco de viés. (SANTOS I. et al., 2019) A escala PEDro é composta por 11 itens de avaliação, oito dos quais relacionados ao risco de viés (alocação aleatória e cega, comparabilidade de linha de base, sujeitos e/ou avaliadores cegos, acompanhamento adequado e intenção de análise do tratamento). Os outros dois itens estão relacionados ao relatório estatístico e avaliam a comparação entre os grupos. Todos os itens destinam-se a avaliar a qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados. O item número 1 não é pontuado, pois se refere à validação externa (SANTOS I. et al., 2019).

A pontuação total varia de 0 a 10 pontos, sendo a maior pontuação considerada a de menor risco de viés e melhor relatório estatístico (YAMATO T.P. et al., 2017 e SANTOS I. et al., 2019). Um terceiro revisor (L.F.A.S.) foi consultado em caso de discordância.

Extração de dados

Os dados foram extraídos dos estudos por meio de um formulário e de acordo com as características de cada amostra, como idade, sexo e duração dos sintomas. Em seguida, as características relacionadas à intervenção foram coletadas, como a modalidade de intervenção, a duração da sessão e o número total de sessões.

Apenas os dados de processamento da dor obtidos por meio do QST foram coletados, extraídos e analisados. A extração de dados foi realizada por dois pesquisadores independentes, e um terceiro revisor foi consultado em caso de discordância. Quando os dados não estavam disponíveis ou eram pouco claros nos manuscritos, tentamos contato com os autores. A descrição das intervenções foi baseada no modelo para descrição e replicação da intervenção (TIDier) (ALVAREZ, G. et al., 2016) sendo apresentada nas tabelas 1 e 2.

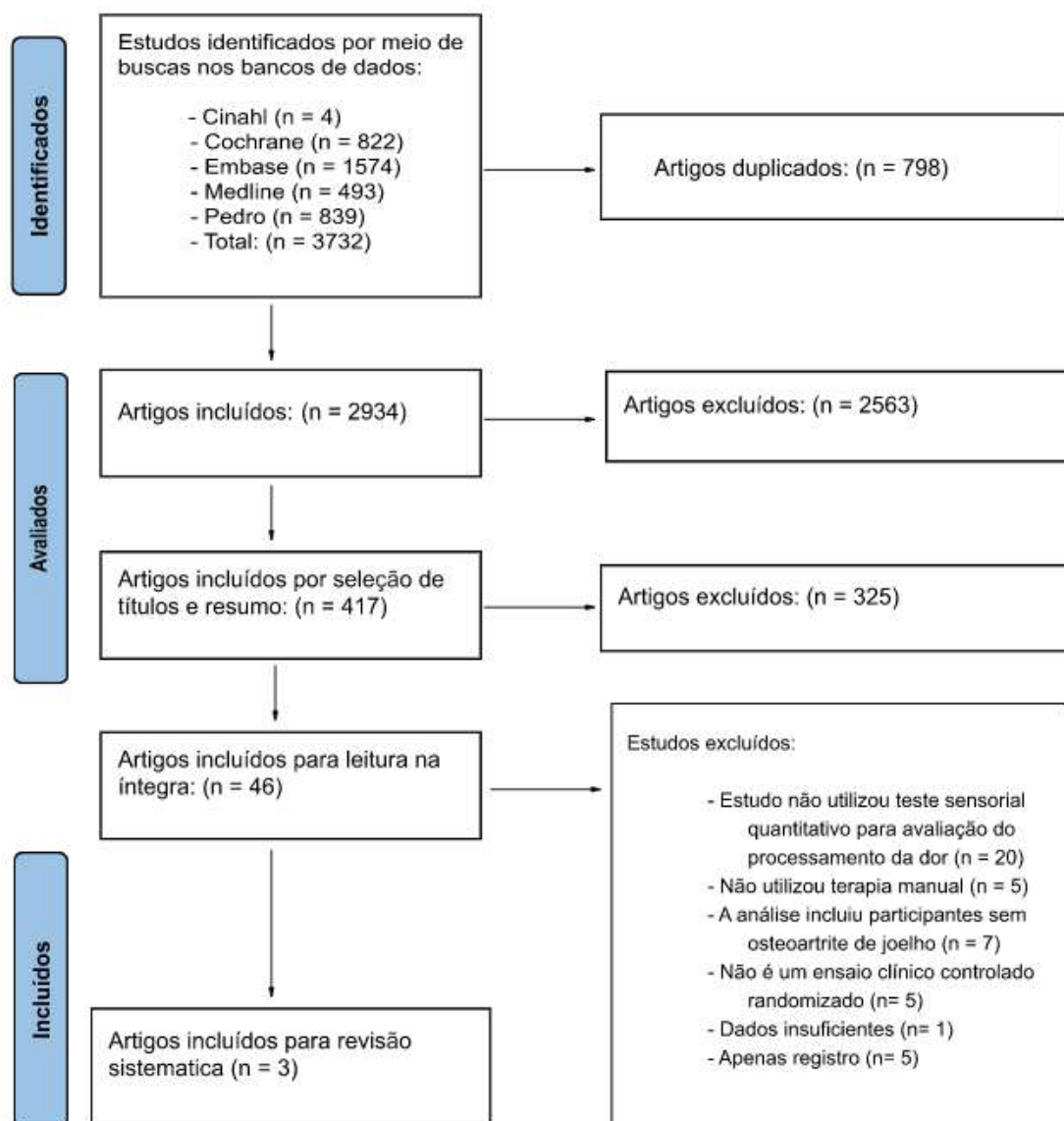


Figura 1. Diagrama de fluxo

Resultados

Resultados da busca

A busca retornou 3732 artigos, considerando as 5 bases de dados: CINAHL (4), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL - 822), Embase (1574), Medline (493) e PEDro (839), conforme demonstrado na Figura 1. Leitura do título e do resumo, foram selecionados 46 estudos para leitura na íntegra, dos quais, 3 artigos atenderam aos critérios de inclusão do estudo (MUTLU E. et al., 2018; TANAKA, 2018; e ALKAWAJAH H. e ALSHAMI A., 2019). Os principais motivos para exclusão de artigos foram: estudo do

processamento da dor não foi via qst (n = 20), não usou de terapia manual (n = 5), análise incluiu participantes sem osteoartrite de joelho (n = 7), não é um ensaio clínico controlado randomizado (n = 5), informações incompletas (n = 1) ou apenas registro (n = 5). Um resumo dos estudos incluídos, com o protocolo de terapia manual utilizado, está descrito na tabela 1.

Qualidade metodológica

A Tabela 4 apresenta um resumo da qualidade das evidências dos artigos incluídos. Dois estudos (ALKAWAJAH H. e ALSHAMI A., 2019; TANAKA R. et al., 2018) possuem avaliador cego, o que contribuiu para que esses estudos tivessem alta qualidade metodológica.

No estudo de Mutlu E. et al. (2018), esse cegamento não foi feito, e o mesmo aconteceu com a intenção de tratar, o que deixou esse estudo com uma qualidade metodológica inferior aos demais.

Tabela 4. Qualidade metodológica pela escala PEDro.

Estudo, ano	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	Pontuação total
Mutlu, 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	7/10
Alkhawajah, 2019	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9/10
Tanaka, 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9/10

1. Critérios de elegibilidade; 2. Alocação aleatória; 3. Dotação oculta; 4. Comparabilidade da linha de base; 5. Sujeitos cegos; 6. Sujeitos cegos; 7. Avaliadores cegos; 8. Acompanhamento adequado; 9. Análise de intenção de tratar; 10. Comparações entre grupos; 11. Estimativas pontuais e variabilidade.

Características dos estudos incluídos

Estudos que atenderam a todos os critérios foram incluídos na revisão, e destes, todos foram randomizados, porém, um deles não teve controle de grupo (MUTLU E. et al., 2018), mas o resultado da intervenção pode ser comparado com o resultado da terapia manual.

Estudos incluídos

Em dois dos estudos (TANAKA R. et al., 2018; ALKAWAJAH H. e ALSHAMI A., 2019), os participantes foram divididos em um grupo de intervenção com técnicas de terapia manual e um grupo placebo. Outro estudo (MUTLU E. et al., 2018) separou os participantes em três grupos, dois com terapia manual e um com eletroterapia, que incluiu aplicação de ultrassom terapêutico e TENS. Todos os grupos desde o estudo também realizaram um protocolo de exercícios que incluiu fortalecimento, alongamento, aeróbico e amplitude de movimento (ADM).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Autor, ano	População	Grupo / Intervenção (N; Tipo)	Média de idade (SD)	Nº Participantes	Sexo masculino	Sexo feminino	Medidas	Ferramentas (TSQ)	Ponto remoto	Ponto local	Duração da intervenção	Periodização	Momento da avaliação	Acompanhamento
Kaya Mutlu, et al. 2018	OAJ bilateral grau 2 ou 3.	MWM (N=21); PJM (N=21); ET (N=22)	MWM: 54,19 (7,34); PJM: 56,29 (6,64); ET: 57,77 (6,24)	64	8	56	WOMAC; ALF test; LDP	LDP com algômetro de pressão portátil	Calcânhar medial (aprox. 1–2 cm lateralmente ao maléolo medial)	Aspecto medial do joelho do participante (aproximadamente 1–2 cm mediolateral ao tubérculo medial do fêmur)	1 mês	3 vezes (50 minutos cada)	curto prazo e longo prazo	1 ano
Tanaka et al. 2018	Diagnóstico positivo de OAJ	MT (N=16); Grupo de controle (N=16)	MT: 80,8 (9,7); Controle: 81,3 (6,3)	32	3	29	VAS; LDP	LDP com algômetro TAM-1, NEUTONE TRY-ALL	Não aferido	Porção anterior e distal da face medial da coxa dos participantes.	5 minutos	Não aferido	Imediato	não realizado
Alkhawajah e Alshami, 2019	OAJ unilateral ou bilateral grau 2 ou mais	MWM (N=20); MWM sham (N=20)	MWM: 56,5 (7,6); MWM sham: 56,6 (8,5)	40	15	25	VAS; LDP	LDP com um algômetro de pressão digital	Deltoide médio, a 10 cm do acrômio do ombro ipsilateral	O local mais doloroso na face medial do joelho	2 horas	Não aferido	Imediato e curto prazo	2 dias

MWM= Mobilização com movimento; PJM= mobilização articular passiva; ET= eletroterapia; OAJ = osteoartrite do joelho; LDP= Limiar de dor à pressão; EVA: escala visual analógica; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; ALF = Aggregated Locomotor Function.

Tabela 2. Achados dos estudos

Autor - Ano	Detalhes da intervenção (intensidade, tempo, carga)	Quem forneceu	Resumo dos resultados	Modelos de entrega da intervenção	Comparação
Mutlu, et al. 2018	Os MWMs consistiam em um deslizamento manual sustentado da tíbia (medial, lateral ou rotação) durante a flexão e extensão ativa do joelho. Os participantes do grupo PJM receberam distração do joelho e deslizamentos dorsais, ventrais e patelares em todas as direções, aplicados a uma taxa de duas a três oscilações por segundo por 1 a 2 minutos. Cada direção foi repetida três a seis vezes. Os participantes do grupo ET receberam TENS e ultrassom terapêutico. Todos os participantes receberam o mesmo programa de exercícios padronizados que incluiu exercícios aeróbicos, ADM ativo, força e exercícios de alongamento.	Fisioterapeuta com 10 anos de experiência	Redução da dor em repouso, durante a atividade e à noite nos grupos MWM e PJM, sem alteração significativa no limiar de dor à pressão	Presencial	MWM: ativo; PJM: passiva; TE: eletroterapia local, passiva.
Tanaka et al. 2018	Os participantes do grupo intervenção receberam 5 minutos de massagem (estimulação compressiva contínua) e o grupo controle recebeu massagem simulada (toque sem compressão)	O segundo autor (T.U.) foi responsável pela intervenção, e o terceiro autor (Y.K.) mediu os resultados.	Alterações clinicamente importantes no nível de dor em repouso e durante a caminhada, mas sem aumento significativo no limiar de dor à pressão	Presencial	Grupo de terapia manual: passivo, local; Grupo simulado: passivo, local.
Alkhawajah e Alshami, 2019	No grupo tratamento, o terapeuta aplicou a força de deslizamento na tíbia com o joelho em amplitude média (3x10). No grupo sham, foram realizadas flexão e extensão ativas do joelho, com leve toque do terapeuta e sem deslizamento articular, 10 vezes em três séries.	Fisioterapeuta com 10 anos de experiência	MWM, mas não MWM sham forneceu efeito hipoalгésico um local e generalizado que persistiu por 2 dias após a intervenção	Presencial	Grupo de terapia manual: passivo, local; Grupo simulado: ativo, local.

Intervenções

Três estudos (MUTLU E. et al., 2018; TANAKA R., 2018; e ALKAWAJAH H. e ALSHAMI A., 2019) (n= 136) utilizaram o limiar de dor à pressão pré e pós-intervenção, com algômetro de pressão, para verificar se houve alteração da sensibilidade após o uso da terapia manual.

No estudo de MUTLU E. et al., (2018), foram comparados um grupo de mobilização com movimento, um grupo de mobilização articular passiva e outro grupo de eletroterapia. Para os participantes do grupo mobilização com movimento (MWM), foram realizadas 3 séries de 10 repetições que consistiram em um deslizamento tibial manual sustentado (medial, lateral ou rotação) durante a flexão e extensão ativa do joelho. No grupo mobilização articular passiva (PJM), os participantes receberam distração do joelho e deslizamentos dorsal, ventral e patelar em todas as direções, aplicados a uma taxa de duas a três oscilações por segundo durante 1 a 2 minutos.

O grupo eletroterapia recebeu TENS por 4 eletrodos ao redor do joelho, 2 na face medial e 2 na face lateral, durante 20 minutos, com frequência de 110 Hz e pulso de 50 μ , assimétrico e bifásico. Além disso, este grupo recebeu ultrassom terapêutico pulsado com frequência de 1 MHz e 0,8 W/cm e área de cabeçote de 5 cm² para uma área de tratamento de 3,5 a 5 cm².

Todos os grupos também realizaram exercícios físicos padronizados e, apesar dos relatos de melhora da dor nos grupos MWM e PJM, as alterações do limiar de dor à pressão (LDP) não foram estatisticamente significativas.

Tanaka et al. 2018, avaliou o efeito de 5 minutos de terapia manual por estímulo de compressão contínua e comparou com um grupo controle, com toque sem compressão. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos após a intervenção (p>0,05)

Alkhwajah e Alshami 2019, compararam um grupo de mobilização com movimento MWM, que recebeu 3 séries de 10 repetições de deslizamento da tíbia com o joelho, em média amplitude, e um grupo controle de toque sem compressão, com acompanhamento de 2 dias, e os resultados mostraram uma mudança significativa no grupo MWM, o que não ocorreu no grupo sham, que recebeu flexão e extensão ativa do joelho, com leve toque do terapeuta e sem deslizamento articular, 10 vezes em 3 séries.

As mudanças foram significativas imediatamente após a intervenção (p<0,001) e após 2 dias (p=0,003).

Medidas de hiperexcitabilidade central

Nenhum dos estudos incluídos mediu a hiperexcitabilidade central ou qualquer outra medida de hiperalgesia além do limiar de dor à pressão.

Discussão

O objetivo deste estudo foi analisar o efeito da terapia manual (TM) na sensibilização central de pacientes com OAJ, medida a partir do TSQ, como limiar de dor à pressão, somação temporal e modulação da dor condicionada. Apenas três estudos atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, e apenas um deles apresentou alteração significativa no limiar de dor à pressão. Embora a TM seja amplamente utilizada na prática clínica, foi necessário investigar seu efeito nas medidas de processamento da dor.

Apesar das semelhanças, que fizeram com que os estudos fossem incluídos na revisão, ainda existem diferenças importantes entre eles. Cada estudo considerou uma forma de OAJ: bilateral, unilateral ou simplesmente diagnóstico positivo. Um estudo de Oliveira et al., 2022 mostrou que indivíduos com osteoartrite bilateral possuem níveis menores de funcionalidade e maiores de sensibilização central, quando comparados com indivíduos com osteoartrite unilateral. Os autores reforçam que os estudos sobre a variação da sensibilização central nessa população ainda são escassos.

Além disso, o estudo de Tanaka, 2018, apresentou uma população com média de idade maior, e não descreveu nenhuma avaliação do estado neurológico, apesar de dizer que excluía a demência. Esse dado é relevante, pois embora estudos experimentais de sensibilidade e tolerância à dor não mostrem diferenças clinicamente significativas em idosos, acredita-se que existam alterações neuroanatômicas e neuroquímicas associadas à idade que possam interferir na sensação dolorosa (Andrade et al., 2006).

Também neste estudo (TANAKA et al., 2018), o autor optou por uma intervenção de curta duração, com apenas 5 minutos de compressão local contínua, e considerou apenas o efeito imediato desta intervenção. Uma única sessão deste tipo de terapia manual com duração de apenas 5 minutos pode não ser suficiente para ativar a cascata de efeitos neurofisiológicos proposta por Bialosky et al., 2009 e portanto, não é possível confirmar o que é apresentado no modelo abrangente.

Um estudo que corrobora com esse achado por ter um tempo de intervenção similar é o de Nunes et al., 2016, que verificou o efeito da terapia manual na recuperação de 74 atletas de corrida de triatlo após uma competição. Os participantes foram divididos entre grupo controle, que apenas descansaram na posição sentada e grupo experimental, que receberam 7

minutos de massagem no músculo quadríceps. Houve melhora significativa no grupo experimental em comparação com o grupo controle quando considerada a dor através da VAS, mas não houve diferença no limiar de dor à pressão entre os grupos.

Ainda a respeito do tempo de intervenção, outra pesquisa (MORASKA et al., 2015) aplicou 45 minutos de massagem (15 minutos de liberação miofascial para aquecer os tecidos moles das costas, ombros, tórax e pescoço; 20 minutos de liberação de pontos gatilho e 10 minutos de relaxamento e fricção circular de fibras musculares), duas vezes por semana, por 6 semanas, em indivíduos com dor de cabeça. Observou que houve alteração no limiar de dor à pressão superior ao grupo placebo, após 6 semanas de intervenção, o que pode ter acontecido pelo maior tempo de tratamento.

Os outros dois estudos, avaliaram outro tipo de intervenção. O estudo de Mutlu et al., 2018 comparou 2 técnicas de terapia manual, MWM e PJM com eletroterapia, e não encontrou alteração significativa no limiar de dor à pressão, apesar de ter observado uma melhora significativa na dor e função dos grupos PJM e MWM em comparação com EA, por meio do WOMAC e EVA em repouso, durante a atividade e à noite. Todos os grupos também fizeram exercícios. Podemos observar neste estudo que a melhora da dor e da função ocorreu independentemente da alteração no processamento da dor detectada pelo limiar de dor à pressão, mas não considera outros mecanismos, como somação temporal e modulação da dor condicionada, que poderiam indicar esse tipo de alteração e justificam, de certa forma, os resultados positivos das intervenções.

Um dos estudos (ALKAWAJAH H. e ALSHAMI A., 2019) avaliou o efeito da mobilização com movimento realizado de forma passiva em comparação com o movimento ativo da articulação. Como efeito, houve redução significativa do limiar de dor à pressão imediatamente após a intervenção, que persistiu por 2 dias, quando houve reavaliação. O tipo de técnica pode ter interferido no resultado.

Dois estudos (MUTLU E. et al., 2018; ALKAWAJAH H. e ALSHAMI A., 2019) realizaram mobilização com movimento e avaliaram pontos locais e remotos, mas apenas um deles (ALKAWAJAH H. e ALSHAMI A., 2019) apresentou diferença estatisticamente significativa tanto em pontos locais quanto remotos.

Para contribuir com essa descoberta de ALKAWAJAH e ALSHAMI (2019), um estudo (BERNAL-UTRERA et al., 2020) avaliou o efeito da MT no LDP de pessoas com dor cervical crônica inespecífica. Ele comparou um grupo de terapia manual, composto por três técnicas de terapia manual: mobilização de T4, mobilização de C2 e inibição da musculatura suboccipital, com um grupo de exercícios e um grupo simulado. Foram 3 sessões, uma por

semana. Os resultados mostraram melhora no LDP na segunda e terceira sessão em relação ao controle. Quando comparada com o grupo de exercícios, a terapia manual não apresentou diferença significativa.

Outras aplicações da mobilização com movimento parecem ter efeito de reduzir o LDP como entorses de tornozelo (GOGATE et al., 2020) e dor no ombro com restrição de movimento (TEYS et al., 2008). Podemos observar pelos estudos presentes na literatura que a mesma técnica aplicada em locais diferentes e com metodologias podem interferir no resultado do LDP após a intervenção. Portanto, são necessários mais estudos para investigar método, tempo de aplicação da técnica e locais do corpo para poder entender melhor os efeitos desse tipo de intervenção.

Apesar de o número de participantes em cada grupo não ser tão diferente, entre os três estudos considerados, há uma grande diferença de participantes do sexo masculino e feminino, sendo os homens presentes em quantidade bem menor. Os locais onde foram medidos os limiares de dor à pressão também diferem, assim como o tipo de intervenção utilizada e a modalidade de controle.

Entre as medidas de hiperexcitabilidade central e hiperalgesia consideradas critérios de inclusão, foram encontrados apenas estudos que avaliaram o limiar de dor à pressão. Nenhum estudo avaliou a soma temporal ou a modulação da dor condicionada, o que poderia trazer novas informações sobre o processamento da dor após a terapia manual.

Muitos estudos mostram a eficácia da terapia manual para reduzir a dor musculoesquelética de uma cascata de efeitos neurofisiológicos. No entanto, esta revisão não encontrou fortes evidências de que o limiar de dor à pressão é alterado após esse tipo de intervenção.

Implicações para a pesquisa

A literatura sobre as implicações da terapia manual na redução da sensibilização em sujeitos com OAJ parece trazer bons resultados, mas os métodos de aplicação das técnicas precisam ser mais padronizados e um volume maior de artigos que utilizam o QST como medida precisa ser realizado para que se tenha certeza das evidências Sobre o assunto

Limitações

Os critérios de inclusão e exclusão determinados neste estudo trouxeram resultados limitados, pois há um baixo número de estudos randomizados controlados que utilizaram testes sensoriais quantitativos para avaliar o efeito da terapia manual nessa população.

A maioria dos estudos avalia apenas os efeitos imediatos e de curto prazo da terapia manual no processamento da dor, conforme avaliado pelo TSQ. A falta de estudos que avaliem os efeitos a médio e longo prazo é uma limitação, pois não evidenciam a permanência ou não do efeito da terapia manual.

Os estudos que utilizam a terapia manual como intervenção são muito diferentes quanto à metodologia. O tempo de intervenção, como a intervenção é aplicada e o tempo de tratamento variam muito de um estudo para outro.

Conclusões

Esta revisão sistemática não encontrou um efeito positivo da aplicação da terapia manual no processamento da dor mensurado pelo limiar de dor à pressão. O baixo número de estudos e a heterogeneidade das técnicas podem ter contribuído para a ausência de resultados mais consistentes.

Como a terapia manual parece atuar de alguma forma na dor crônica de pacientes com OAJ, pesquisas futuras podem trazer análises mais completas com mais modalidades de terapia manual, além de um acompanhamento mais duradouro e não apenas imediato desse tipo de intervenção.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências Bibliográficas

ALKHAWAJAH, Hani A.; ALSHAMI, Ali M. The effect of mobilization with movement on pain and function in patients with knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled trial. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 20, n. 1, 2019.

ALVAREZ, Gerard; CERRITELLI, Francesco; URRUTIA, Gerard. Using the template for intervention description and replication (TIDieR) as a tool for improving the design and reporting of manual therapy interventions. **Manual Therapy**, v. 24, p. 85–89, 2016.

ANDRADE, Francisco Alves de; PEREIRA, Lilian Varanda; SOUSA, Fátima Aparecida Emm Faleiros. Mensuração da dor no idoso: uma revisão. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 2, p. 271–276, 2006.

ARENDDT-NIELSEN L. Pain sensitisation in osteoarthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 35 n. 107,5, p. 68-74, 2017.

ARENDDT-NIELSEN L., Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. **The Journal of Pain**, vol.10, n.6p.556-572, 2009.

ARRIBAS-ROMANO, Alberto; FERNÁNDEZ-CARNERO, Josué; MOLINA-RUEDA, Francisco; *et al.* Efficacy of Physical Therapy on Nociceptive Pain Processing Alterations in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. **Pain Medicine**, v. 21, n. 10, p. 2502–2517, 2020.

BEDSON, John; CROFT, Peter R. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: A systematic search and summary of the literature. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 9, n. 1, 2008.

BERNAL-UTRERA, Carlos; GONZALEZ-GEREZ, Juan Jose; ANARTE-LAZO, Ernesto; *et al.* Manual therapy versus therapeutic exercise in non-specific chronic neck pain: a randomized controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 1, 2020.

BIALOSKY, Joel E.; BISHOP, Mark D.; PRICE, Don D.; *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.

CORONADO, Rogelio A.; GAY, Charles W.; BIALOSKY, Joel E.; *et al.* Changes in pain sensitivity following spinal manipulation: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 22, n. 5, p. 752–767, 2012.

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.

DOORMAAL, Mitchell C.M.; MEERHOFF, Guus A.; VLIET VLIELAND, Thea P.M.; *et al.* A clinical practice guideline for physical therapy in patients with hip or knee osteoarthritis. **Musculoskeletal Care**, v. 18, n. 4, p. 575–595, 2020.

DOS SANTOS, Irlei; LUNARDI, Adriana Claudia; DE OLIVEIRA, Naiane Teixeira Bastos; *et al.* Effects of aerobic exercise on pain and disability in patients with non-specific chronic low back pain: a systematic review protocol. **Systematic Reviews**, v. 8, n. 1, 2019.

EGSGAARD, Line Lindhardt; ESKEHAVE, Thomas Navndrup; BAY-JENSEN, Anne C.; *et al.* Identifying specific profiles in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis based on serological biochemical and mechanistic pain biomarkers. **Pain**, v. 156, n. 1, p. 96–107, 2015.

FINGLETON, C.; SMART, K.; MOLONEY, N.; *et al.* Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 23, n. 7, p. 1043–1056, 2015.

GOGATE, Neha; SATPUTE, Kiran; HALL, Toby. The effectiveness of mobilization with movement on pain, balance and function following acute and sub acute inversion ankle sprain – A randomized, placebo controlled trial. **Physical Therapy in Sport**, v. 48, p. 91–100, 2021.

HUNTER, David J.; MCDUGALL, Jason J.; KEEFE, Francis J. The Symptoms of Osteoarthritis and the Genesis of Pain. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 34, n. 3, p. 623–643, 2008.

JANG, Sunhee; LEE, Kijun; JU, Ji Hyeon. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 5, p. 2619, 2021.

KAYA MUTLU, Ebru; ERCIN, Ersin; RAZAK OZDINCLER, Arzu; *et al.* A comparison of two manual physical therapy approaches and electrotherapy modalities for patients with knee osteoarthritis: A randomized three arm clinical trial. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 34, n. 8, p. 600–612, 2018.

KOLASINSKI S.L., NEOGI T., HOCHBERG M.C., *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. **Arthritis Rheumatol.** v. 72 n.2 p.220-233, 2020.

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.

LIBERATI, A.; ALTMAN, D. G; TETZLAFF, J.; *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, v. 339, n. jul21 1, p. b2700–b2700, 2009.

MARTINDALE, J. C.; WILSON, A. W.; REEVE, A. J.; *et al.* Chronic secondary hypersensitivity of dorsal horn neurones following inflammation of the knee joint. **Pain**, v. 133, n. 1, p. 79–86, 2007.

MILLAN, Mario; LEBOEUF-YDE, Charlotte; BUDGELL, Brian; *et al.* The effect of spinal manipulative therapy on experimentally induced pain: a systematic literature review. **Chiropractic & Manual Therapies**, v. 20, n. 1, 2012.

MORASKA, Albert F.; STENERSON, Lea; BUTRYN, Nathan; *et al.* Myofascial Trigger

Point-focused Head and Neck Massage for Recurrent Tension-type Headache. *The Clinical Journal of Pain*, v. 31, n. 2, p. 159–168, 2015.

NEOGI, Tuhina; FREY-LAW, Laura; SCHOLZ, Joachim; *et al.* Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 74, n. 4, p. 682–688, 2013.

NUNES, Guilherme S; BENDER, Paula Urio; DE MENEZES, Fábio Sprada; *et al.* Massage therapy decreases pain and perceived fatigue after long-distance Ironman triathlon: a randomised trial. **Journal of Physiotherapy**, v. 62, n. 2, p. 83–87, 2016.

OLIVEIRA, Leonardo Antônio Santos de; PONTES-SILVA, André; DAMASCENO, Karen Larissa Brito; *et al.* Comparison between pain intensity, functionality, central sensitization, and self-efficacy in individuals with unilateral or bilateral knee osteoarthritis: a cross-sectional study. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 68, n. 8, p. 1048–1052, 2022.

PELLETIER, René; HIGGINS, Johanne; BOURBONNAIS, Daniel. Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 16, n. 1, 2015.

PENZA, Charles W.; HORN, Maggie E.; GEORGE, Steven Z.; *et al.* Comparison of 2 Lumbar Manual Therapies on Temporal Summation of Pain in Healthy Volunteers. **The Journal of Pain**, v. 18, n. 11, p. 1397–1408, 2017.

ROBINSON, Paul D; MCEWAN, Jo; ADUKIA, Vidhi; *et al.* Osteoarthritis and arthroplasty of the hip and knee. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 79, n. 4, p. C54–C59, 2018.

SCHAIBLE, Hans-Georg; EBERSBERGER, Andrea; BANCHET, Gisela Segond. Mechanisms of Pain in Arthritis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 966, n. 1, p. 343–354, 2002.

SUOKAS, A.K.; WALSH, D.A.; MCWILLIAMS, D.F.; *et al.* Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis and Cartilage**,

v. 20, n. 10, p. 1075–1085, 2012.

TANAKA, Ryo; UMEHARA, Takuya; KAWABATA, Yuuki; *et al.* Effect of Continuous Compression Stimulation on Pressure-Pain Threshold and Muscle Spasms in Older Adults With Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. **Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics**, v. 41, n. 4, p. 315–322, 2018.

TEYS, Pamela; BISSET, Leanne; VICENZINO, Bill. The initial effects of a Mulligan's mobilization with movement technique on range of movement and pressure pain threshold in pain-limited shoulders. **Manual Therapy**, v. 13, n. 1, p. 37–42, 2008.

TOUPIN APRIL, Karine; BISAILLON, Jacinthe; WELCH, Vivian; *et al.* Tramadol for osteoarthritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, n.5, 2019.

TSOKANOS, Alexios; LIVIERATOU, Elpiniki; BILLIS, Evdokia; *et al.* The Efficacy of Manual Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. **Medicina**, v. 57, n. 7, p. 696, 2021.

VOOGT, Lennard; DE VRIES, Jurryt; MEEUS, Mira; *et al.* Analgesic effects of manual therapy in patients with musculoskeletal pain: A systematic review. **Manual Therapy**, v. 20, n. 2, p. 250–256, 2015.

Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380 p.2163-2196, 2012.

WOOLF, Clifford J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**, v. 152, n. 3, p. S2–S15, 2011.

XU, Q.; PANG, J.; ZHENG, Y.; *et al.* The effectiveness of manual therapy for relieving pain, stiffness and dysfunction in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 23, p. A387, 2015.

YAMATO, Tie Parma; MAHER, Chris; KOES, Bart; *et al.* The PEDro scale had acceptably

high convergent validity, construct validity, and interrater reliability in evaluating methodological quality of pharmaceutical trials. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 86, p. 176–181, 2017.

Apêndice A - Palavras utilizadas na Pesquisa Bibliográfica - Medline

- osteoarthritis/
- osteoarthr\$.tw.
- (degenerative adj2 arthritis).tw.
- arthrosis.tw.
- Knee/
- exp Knee Joint/
- Knee Joint/
- knee\$.tw.
- osteoarthritis\$.ti,ab,sh.
- osteoarthro\$.ti,ab,sh.
- knee\$.mp.
- (knee adj (degenerative adj2 arthritis)).tw.
- (pain\$ or ach\$ or discomfort\$).mp.
- exp Central Nervous System Sensitization/
- exp Hyperalgesia/
- exp Neural Inhibition/
- exp Pain/
- exp Pain Threshold/
- exp Pain Measurement/
- exp Hypersensitivity/
- (sensitization* or sensitisation* or desensitization* or desensitisation* or hyperalgesi* or hypoalgesi* or (central* adj3 sensitivit*) or hyperexcitab* or (pain adj6 modulat*)).mp.
- ((inhibit* or facilitat*) adj3 mechanism*).mp.
- ((nerve or neural*) adj3 inhibit*).mp.
- (pain adj3 threshold*).mp.
- algometr*.mp.
- hypersensitiv*.mp.
- summat*.mp.
- (quantitativ* adj3 sensor* adj3 test*).mp.
- Qst.mp.
- habituat*.mp.
- (cognit* adj6 modulat*).ab,ti.
- wind-up ratio.mp.
- Mechanism of pain.mp.
- exp Randomized Controlled Trial/
- exp Controlled Clinical Trial/
- exp Clinical Trial/
- exp Random Allocation/
- exp Double Blind Method/
- exp Single Blind Method/
- exp Comparative Study/
- exp evaluation studies/
- exp Follow Up Studies/
- exp Cross over studies/

- exp Research Design/
- exp Placebos/
- (clinic\$ adj25 trial\$).mp.
- ((single\$ or double\$ or treble\$ or triple\$) adj (mask\$ or blind\$)).mp.
- (control\$ or prospective\$ or volunteer\$).mp.
- (latin adj square).mp.
- placebo\$.mp.
- random\$.mp.
- (animals not (humans and animals)).sh.
- exp musculoskeletal manipulations/
- OMT.mp.
- joint mobilization.mp.
- manipulation.mp.
- muscle energy.mp.
- Mulligans.mp.
- Maitlands.mp.
- osteopath.mp.
- Massage/ or Massage.mp.
- proprioceptive neuromuscular facilitation.mp.
- Chiropractice.mp.