



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: FISILOGIA

CAROLINA KOLBERG

**EFEITO DO TRATAMENTO DE MANIPULAÇÃO ARTICULAR  
VERTEBRAL OU EXERCÍCIOS DE RESISTÊNCIA E ESTABILIZAÇÃO  
DA COLUNA NA PERCEPÇÃO DOLOROSA E MARCADORES  
PERIFÉRICOS DE ESTRESSE OXIDATIVO E NITROSATIVO EM  
INDIVÍDUOS COM CERVICALGIA E/OU LOMBALGIA.**

Tese de Doutorado.

Porto Alegre.

2013

CAROLINA KOLBERG

**EFEITO DO TRATAMENTO DE MANIPULAÇÃO ARTICULAR VERTEBRAL OU EXERCÍCIOS DE RESISTÊNCIA E ESTABILIZAÇÃO DA COLUNA NA PERCEPÇÃO DOLOROSA E MARCADORES PERIFÉRICOS DE ESTRESSE OXIDATIVO E NITROSATIVO EM INDIVÍDUOS COM CERVICALGIA E/OU LOMBALGIA.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Área de Concentração em Fisiologia, do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção de grau de Doutora em Fisiologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Wania A. Partata

Porto Alegre.

2013

**Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – Fisiologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora.**

**Título:** Efeito do tratamento de manipulação articular vertebral ou exercícios de resistência e estabilização da coluna na percepção dolorosa e marcadores periféricos de estresse oxidativo e nitrosativo em indivíduos com cervicalgia e/ou lombalgia.

**Autora:** Carolina Kolberg

**Orientadora:** Dr<sup>a</sup>. Wania Aparecida Partata

**Banca Examinadora:** Dr. Eduardo Sawaya Botelho Bracher

Dr. Carlos Severo Dutra Filho

Dr. Paulo Ivo Homem de Bitencourt Jr. (Relator)

## AGRADECIMENTOS

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Wania A. Partata, orientadora e amiga, pela dedicação ímpar e pelo apoio e incentivo ao longo destes anos;

...Ao Prof. Dr. Eduardo S. B. Bracher, exemplo de professor e profissional, e pela disponibilidade em participar da Banca;

...Ao Prof. Dr. Paulo Ivo Homem de Bittencourt, incentivador no início da minha carreira científica, e pela disponibilidade em participar da Banca e ser o relator;

...Ao Prof. Carlos Severo Dutra Filho pela disponibilidade em participar da banca examinadora;

...À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adriane Belló-Klein, pelo incentivo e por compartilhar seu laboratório; e à Tânia pelo apoio;

...Ao Prof. Dr. Alex Sander R. Araújo, pelo apoio técnico ao longo do processo;

...Às colegas Andréa Horst, Taína Scheid, Ana Paula K. Riffel, Felipe C. K. Duarte, Maira S. Moares e Jéssica A. Souza, por todo apoio durante estes anos, e pela amizade incrível de cada um(a) de vocês;

...À Clarice Rocha, por sua disponibilidade e amizade, e pelo auxílio com o dolorímetro;

...À Janine Wollmaister, personal trainer, que idealizou o programa de exercícios;

...À Patrícia Dorneles Lindenmeyer, pelo comprometimento com as coletas de sangue;

...À Annie Divie Sartori e Erica Zobot pela tabulação dos dados;

...À Cláudia Chiarel Almeida, pelas inúmeras idas ao Freezer e pelo cuidado com as amostras;

...À Secretaria do PPG Fisiologia e do Departamento, por todo o suporte;

...Aos professores do PPG Fisiologia pela contribuição na minha formação;

...Ao LAPEX (ESEF/UFRGS) pelo empréstimo do dolorímetro;

...Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, e FAPERGS pelo auxílio financeiro;

...A todos que auxiliaram no recrutamento de voluntários;

...Ao Márcio pelo carinho, paciência e incentivo, e por cuidar de mim nas horas difíceis;

...Aos meus pais, familiares e amigos pelo apoio e carinho;

...A todos os voluntários que participaram da pesquisa.

Obrigada!

**Efeito do tratamento de manipulação articular vertebral ou exercícios de resistência e estabilização da coluna na percepção dolorosa e marcadores periféricos de estresse oxidativo e nitrosativo em indivíduos com cervicalgia e/ou lombalgia.**

A lombalgia e a cervicalgia estão entre as principais dores crônicas de origem musculoesquelética. Além do aspecto físico, a dor possui aspectos cognitivos, emocionais e comportamentais e, quando crônica, pode tornar-se incapacitante. A percepção e perpetuação da dor resultam de inúmeros mecanismos de transmissão e codificação neural. Neste processo, participam diferentes moléculas e mensageiros químicos. Destacamos as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, envolvidas no processo de sensibilização central. A regulação da formação destas espécies reativas depende de sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. A manipulação articular vertebral (MAV) parece ter influência sobre mecanismos de controle envolvidos na sensibilidade dolorosa. Estudo anterior do nosso laboratório demonstrou que a MAV pode influenciar a atividade de enzimas envolvidas no equilíbrio entre pró- e antioxidantes num tratamento a curto prazo, por duas semanas. O presente estudo avaliou o efeito analgésico do tratamento de MAV de alta velocidade e baixa amplitude em indivíduos com cervicalgia e/ou lombalgia crônica após cinco semanas, sendo duas sessões por semana, e a influência deste tratamento sobre marcadores periféricos de estresse oxidativo e nitrosativo. Para avaliação da dor e incapacitação utilizou-se escala visual analógica, escala graduada de dor crônica, o formulário SF-36, o índice de disfunção relacionado ao pescoço e o questionário de Roland-Morris. Além disso, determinaram-se os limiares mecânicos de dor para as regiões cervical, lombar e dorsal. Os efeitos sobre marcadores periféricos de estresse oxidativo e nitrosativo foram avaliados pela medida do estado oxidante total, do potencial reativo antioxidante total e dos metabólitos do óxido nítrico, em plasma. As defesas antioxidantes foram determinadas em eritrócitos pela atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase (GPx). Determinou-se, também, a concentração do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) em plasma.

Devido a dificuldade em se realizar um grupo placebo com MAV, avaliou-se os mesmos parâmetros em pacientes tratados com um protocolo de exercícios físicos de resistência e estabilização da coluna, uma vez que os mesmos também demonstram efeitos positivos na redução da dor lombar e/ou cervical. A redução na percepção dolorosa e na incapacitação dos pacientes foram demonstradas logo após cinco semanas de tratamento com MAV, bem como passados trinta dias do final do tratamento. Além disso, a MAV de alta velocidade e baixa amplitude foi capaz de aumentar significativamente a atividade das enzimas antioxidantes SOD e GPx. Os demais parâmetros de estresse oxidativo e nitrosativo estudados não apresentaram alterações estatisticamente significativas. Por outro lado, o programa de exercícios utilizado neste estudo só foi capaz de reduzir a dor e incapacitação imediatamente após o tratamento, sem alterações significativas em marcadores pró- ou antioxidantes. Assim, os resultados mostram a eficácia da MAV e do exercício terapêutico na redução da dor e incapacitação de pacientes com cervicalgia e/ou lombalgia. Porém, apenas o efeito da MAV se estende por maior período de tempo. Ainda, nossos dados sugerem a existência de relação entre parâmetros oxidativos periféricos e analgesia apenas no tratamento com MAV. Contudo, estudos complementares são necessários para melhor compreensão dessa relação nos dois tipos de tratamentos.

**Palavras-chave:** manipulação vertebral; quiropraxia; antioxidantes; analgesia; incapacitação.

## **Effect of spinal manipulation treatment or a protocol of resistance and stabilization exercises on pain perception and peripheral markers of oxidative and nitrosative stress in neck or back pain patients**

Low back pain and neck pain are among the leading chronic pains of musculoskeletal origin. Besides the physical aspect, pain has cognitive, emotional and behavioral aspects, and chronic pain may become incapacitating. The perception and perpetuation of pain may result from numerous mechanisms of neural transmission. Different molecules and chemical messengers take part in this process, such as reactive oxygen and nitrogen species that are involved in the central sensitization process. Enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems regulate the formation of these reactive species. Spinal manipulation treatment (SMT) seems to influence the control mechanisms involved in pain sensitivity. A previous study by our group demonstrated that short-term SMT can change the activity of enzymes involved in the balance between pro- and antioxidants. For this reason, the present study evaluated the analgesic effect of SMT of high velocity and low amplitude (HVLA) for a longer period in subjects with neck pain and/or chronic low back pain and also the influence of this treatment on peripheral markers of oxidative and nitrosative stress. The treatment was carried out for five weeks with two weekly sessions. Pain and disability were assessed using the visual analog scale (VAS), the Chronic Pain Grade, the SF-36 form, the Neck Pain Index, and the Roland Morris questionnaire. Pressure pain thresholds for cervical, lumbar and dorsal regions were determined as well. The effects on peripheral markers of oxidative and nitrosative stress were determined by measuring the total oxidant status (TOS), total reactive antioxidant potential (TRAP), and nitric oxide metabolites in plasma. The antioxidant defenses in erythrocytes were determined by the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase and glutathione peroxidase (GPx). The concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in plasma was also investigated. Due to the difficulty in performing a placebo group with SMT, we evaluated the same parameters in patients treated with a protocol of therapeutic exercises (resistance and stabilization of the spine), since these also show positive effects in the reduction of lumbar or neck pain.

Our results indicate that SMT had analgesic effects and reduced disability, even past 30 days after end of treatment, and it significantly increased activity of antioxidant enzymes SOD and GPx. The other parameters of oxidative stress and nitrosative studied did not show statistically significant changes. On the other hand, the exercise protocol used in this study was able to reduce pain and disability only after the end of treatment, without significant changes in pro- or antioxidants markers. Thus, our results show the effectiveness of both SMT and therapeutic exercise in reducing pain and disability in patients with neck and/or back pain. However, only the effect of SMT extends for a longer period of time. In addition, our data suggest the existence of a relationship between oxidative parameters and peripheral analgesia only in SMT. Further studies are required to better understand this relationship in both treatments.

**Keywords:** spinal manipulation, chiropractic; antioxidants; analgesia; disability.



## Lista de Figuras

Figura 1. Exercícios de aquecimento realizados pelos pacientes pertencentes ao Grupo Exercício. ....	35
Figura 2. Exercícios de resistência e estabilização da coluna. ....	36
Figura 3. Distribuição da amostra ao longo do período de estudo. ....	50
Figura 4. Intensidade de dor determinada por meio da Escala Visual Analógica (EVA). Escores verificados pré e pós-tratamento e 30 dias após o término do mesmo. ....	53
Figura 5. Escores referentes aos componentes físicos e componentes mentais obtidos por meio das respostas ao questionário SF-36. ....	55
Figura 6. Comparação do Índice de disfunção relacionado ao pescoço (IDP). ....	56
Figura 7. Estratificação dos pacientes do Grupo MAV, de acordo com o Índice de disfunção relacionado ao pescoço (IDP), nos três momentos. ....	57
Figura 8. Incapacidade associada à dor crônica segundo o questionário de limitações de Roland-Morris. ....	58
Figura 9. Estado oxidante total (expresso em micromolar de peróxido de hidrogênio equivalente por litro) em plasma de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=22) ou programa de Exercícios (n=12). ....	59
Figura 10. Potencial reativo antioxidante total (expresso em unidades de Trolox por microlitro de amostra) em plasma de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=21) ou programa de Exercícios (n=12). ....	60
Figura 11. Determinação indireta da atividade da enzima superóxido dismutase (expressa em unidades de SOD por miligrama de proteína) em eritrócitos de indivíduos	

sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=22) ou programa de Exercícios (n=12). .....	61
Figura 12. Determinação da atividade da enzima catalase (expressa em picomols por minuto por miligrama de proteína) em eritrócitos de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=22) ou programa de Exercícios (n=12). .....	62
Figura 13. Determinação da atividade da enzima glutathione peroxidase (expressa em nanomols por minuto por miligrama de proteína) em eritrócitos de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=22) ou programa de Exercícios (n=12). .....	63
Figura 14. Determinação dos metabólitos do óxido nítrico, nitritos+nitratos (expressa em micromol por litro), em plasma de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=20) ou programa de Exercícios (n=12). .....	64
Figura 15. Determinação da concentração do TNF- $\alpha$ (expressa em picogramas por mililitro) em plasma de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=18) ou programa de Exercícios (n=12). .....	65

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Perfil da amostra. ....	51
Tabela 2. Percentual de queixas dos pacientes. ....	51
Tabela 3. Percentual de pacientes conforme classificação na Escala Graduada de Dor Crônica. ....	52
Tabela 4. Limiares mecânicos de dor dos pacientes (Kgf/cm <sup>2</sup> ). ....	54

## Lista de Abreviaturas e Siglas

CID 10	Classificação Internacional de Doenças
Cu,Zn-SOD	cobre,zinco superóxido dismutase
DNA	ácido desoxirribonucleico
EAO	espécies ativas de oxigênio
EGDC-BR	escala graduada de dor crônica – Brasil
EVA	escala verbal analógica
FGTAS	Fundação Gaúcha do Trabalho e Ação Social
GPx	glutathione peroxidase
GSH	glutathione reduzida
GSSG	glutathione oxidada
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	peróxido de hidrogênio
HVLA	<i>high velocity-low amplitude</i> (alta velocidade-baixa amplitude)
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i> (Associação Internacional para o Estudo da Dor)
IDP	índice de disfunção relacionado ao pescoço
IL	interleucina
iNOS	óxido nítrico sintase induzível
LTP	<i>long term potentiation</i> (potenciação de longa duração)
MAV	manipulação articular vertebral
NADPH	<i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase</i> (fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina, reduzido)

NMDA	N-metil-D-aspartato
nNOS	óxido nítrico sintase neuronal
NO	óxido nítrico
$O_2^{\bullet-}$	ânion superóxido
$OH^{\bullet}$	radical hidroxil
OMS	Organização Mundial de Saúde
RDQ	questionário de disfunção de Roland-Morris
SF-36	<i>36-Item Short-Form Health Survey (Formulário de 36 itens)</i>
SINE	Agência do Sistema Nacional de Emprego
SOD	superóxido dismutase
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	termo de consentimento livre esclarecido
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral alfa
TOS	<i>total oxidant status</i> (estado oxidante total)
TRAP	<i>total reactive antioxidant potential</i> (potencial reativo antioxidante total)

## Sumário

<b>1INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
2.1Manipulação articular vertebral.....	19
2.2Exercícios de resistência e estabilização da coluna vertebral.....	20
2.3Cervicalgias.....	21
2.4Evidências dos tratamentos de MAV e exercícios terapêuticos na cervicalgia crônica de origem musculoesquelética. ....	22
2.5Lombalgias.....	22
2.6Evidências dos tratamentos de MAV e exercícios terapêuticos na lombalgia crônica de origem musculoesquelética. ....	23
2.7Papel das espécies ativas de oxigênio na fisiopatologia da dor.....	24
<b>3HIPÓTESES.....</b>	<b>28</b>
<b>4OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
4.1Objetivo geral.....	29
4.2Objetivos específicos.....	29
4.2.1Determinação da influência dos tratamentos nos sintomas dolorosos e incapacitação.....	29
4.2.2Determinação da influência dos tratamentos sobre marcadores periféricos de estresse oxidativo e defesas antioxidantes.....	30
<b>5MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
5.1Amostra.....	31
5.2Delineamento experimental.....	32
5.3Tratamento.....	33
5.3.1Grupo MAV.....	34
5.3.2Grupo Exercício .....	34
5.4Instrumentos de avaliação da dor e incapacidade relacionados à cervicalgia e à lombalgia.....	37
5.4.1Avaliação do limiar mecânico de dor.....	39
5.5Considerações éticas.....	39
5.6Coleta e análise das amostras sanguíneas.....	40
5.6.1Coleta e preparo das amostras de sangue.....	40
5.6.2Mensuração de proteínas.....	40

5.7	Medida de dano oxidativo.....	41
5.7.1	Estado oxidante total.....	41
5.8	Determinação da capacidade antioxidante.....	42
5.8.1	Potencial reativo antioxidante total.....	42
5.8.2	Superóxido dismutase.....	44
5.8.3	Catalase.....	45
5.8.4	Glutathiona peroxidase.....	45
5.9	Determinação de metabólitos do óxido nítrico.....	46
5.10	Quantificação do TNF- $\alpha$ .....	47
5.11	Análise dos dados.....	47
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
6.1	Perfil da amostra.....	49
6.2	Influência dos tratamentos nos sintomas dolorosos e incapacitação.....	52
6.3	Influência dos tratamentos sobre marcadores periféricos de estresse oxidativo e nitrosativo, e defesas antioxidantes.....	58
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....</b>	<b>84</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>85</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>		<b>86</b>
	APÊNDICE A – Questionário de Triagem.....	103
	APÊNDICE B – TCLE.....	109
	Anexo I – Instrumentos de Avaliação da Dor e Incapacitação.....	112
	Anexo II – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	123

## 1 INTRODUÇÃO.

Dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, de caráter subjetivo, que está associada a lesões reais ou potenciais ou é descrita em termos de tais lesões (IASP, 2008). Além dos mecanismos fisiológicos de processamento do estímulo nocivo, denota aspectos cognitivos, emocionais e comportamentais (BYERS; BONICA, 2001). Mesmo nos casos em que a gravidade da lesão é semelhante, as experiências de dor individuais podem variar drasticamente. Assim, estado emocional, grau de ansiedade, atenção e distração, experiências passadas, memórias e muitos outros fatores podem aumentar ou diminuir a experiência da dor (OSSIPOV; DUSSOR; PORRECA, 2010).

De acordo com sua característica temporal, a dor pode ser classificada em aguda ou crônica. Fisiologicamente, dor crônica é aquela que dura além do tempo normal de regeneração tecidual (JACOBSON; MARIANO, 2001). Apesar de não haver consenso em relação à duração dos sintomas que caracterizam dor crônica, a *International Association for the Study of Pain* (IASP) sugere a permanência dos sintomas dolorosos por no mínimo três meses para ser considerada dor crônica (IASP, 2008).

A dor musculoesquelética está entre as causas mais frequentes de dor crônica incapacitante (GORE et al., 2012; IASP, 2010). Conforme a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde, o termo incapacidade envolve um ou mais dos seguintes aspectos: deficiências, limitações de atividade e restrições à participação (FARIAS; BUCHALLA, 2005). Em todo o mundo, a dor musculoesquelética afeta um terço da população adulta ativa e é responsável por 29% de absenteísmo no trabalho por doença (IASP 2010). Normalmente é uma consequência do esforço repetitivo, do uso excessivo e de distúrbios relacionados ao trabalho. Quando crônica, causa incapacidade e inabilidade, podendo resultar em atrofia e até perda grave da função (BORATO, 2008; SBED, 2010).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se um prejuízo anual de 550 milhões de horas de trabalho perdidas e investimentos anuais de US\$



150 bilhões em tratamentos (OMS, 2005). No Brasil, o tratamento de doenças crônicas também utiliza uma boa parte dos recursos destinados à saúde. Conforme informações do Ministério da Previdência Social, no último ano foram concedidos mais de dois milhões de auxílios-doença decorrentes de distúrbios musculoesqueléticos. Dentre esses, 46% correspondem as dorsalgias, que segundo o código de Classificação internacional de Doenças (CID 10), incluem as cervicalgias e lombalgias (BRASIL; DATAPREV, 2012). Por esta razão, o Ministério da Saúde tem como prioridade no Sistema Único de Saúde (SUS), a implementação de políticas preventivas e de promoção da saúde (2000).

A lombalgia e a cervicalgia estão entre as principais dores crônicas de origem musculoesquelética. A lombalgia e a cervicalgia estão relacionadas com alterações mecânicas, perda de força e flexibilidade e podem ter graves consequências nas atividades diárias e na saúde como um todo. Por esta razão, o tratamento adequado não deve ter como finalidade única aliviar a dor, mas também deve abordar força e movimento, de forma a melhorar a função geral e a qualidade de vida do indivíduo (MAIERS et al., 2007).

Terapia de reabilitação, exercícios e terapias alternativas podem proporcionar melhorias no quadro algico e melhora da função biomecânica, bem como ganho de qualidade de vida (DUARTE et. al. 2013). A manipulação articular vertebral (MAV), utilizada na quiropraxia, demonstra efeito significativo no alívio da dor nas disfunções musculoesqueléticas quando comparada a outros tratamentos convencionais ou a placebo (BRONFORT et al. 2004, 2008, 2010, 2012; SILVA, et. al, 2012).

Contudo, pouco se sabe dos efeitos fisiológicos da MAV. A busca por este entendimento é antiga e alguns efeitos sistêmicos da manipulação articular em processos algicos e inflamatórios já foram relatados. Estudos demonstram aumento da concentração plasmática de  $\beta$ -endorfinas (VERNON et al., 1986), aumento da concentração plasmática da substância P, do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (BRENNAN et al., 1992, 1994) e alteração da concentração plasmática do metabólito da prostaglandina F<sub>2</sub> $\alpha$  (HONDRAS; LONG; BRENNAN, 1999; KOKJHON et al., 1992). Recentemente, foi demonstrado que a MAV é capaz de reduzir a secreção de citocinas pró-inflamatórias em cultura de células sanguíneas de

indivíduos saudáveis que receberam este tratamento (TEODORCZYK-INJEYAN et al, 2006, 2008, 2010). Além disso, acredita-se que a MAV modifica o fluxo sanguíneo no local em que é realizada a manipulação e isto poderia diluir ou varrer agentes pró-inflamatórios produzidos localmente (RICHARD; BOUCHER; COMTOIS, 2008).

Os mecanismos patofisiológicos envolvidos no processamento da informação dolorosa estão relacionados com aumentos na produção de espécies ativas de oxigênio (EAO) (NISHIO et al., 2013; SALVEMINI; DOYLE; CUZZOCREA, 2006). Além disso, sabe-se que as doenças articulares estão associadas com aumentos consideráveis na produção destas espécies (AFONSO et al, 2007; REGAN; BOWLER; CRAPO, 2008; ROERIG; WOLF; GRISHAM, 2000). As EAO, como o ânion superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), o radical hidroxil ( $OH^{\bullet}$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), e o oxigênio singlete, são normalmente produzidas nos processos de respiração celular e reguladas por um sistema antioxidante enzimático e não enzimático (YU et al., 1994). Dentre os enzimáticos podem ser citadas as enzimas superóxido dismutase (SOD), que converte o  $O_2^{\bullet-}$  em  $H_2O_2$ , a catalase e a glutathione peroxidase (GPx), que convertem o  $H_2O_2$  em água. Os antioxidantes não enzimáticos podem ser exemplificados pela glutathione, ácido ascórbico, vitamina E e flavonoides (FINKEL; HOLBROOK, 2000).

Estudo prévio em nosso laboratório mostrou que o tratamento de MAV, em homens com cervicalgia mecânica, além de reduzir a dor e a incapacidade de movimento, também resultou em aumento da atividade da enzima antioxidante catalase (KOLBERG et al., 2010). O aumento sistêmico na atividade desta enzima foi demonstrado após seis sessões de MAV, distribuídas em duas semanas de tratamento. A atividade da GPx, por sua vez, não modificou de forma significativa, mas pôde-se observar uma tendência de acréscimo em sua atividade ao final do período de tratamento (KOLBERG et al., 2012). Assim, nossos resultados mostram que o tratamento com manipulação articular vertebral é capaz de ocasionar mudanças no perfil oxidativo de indivíduos com dor de origem mecânica, e que isto pode depender do tempo e da frequência de tratamento utilizado.

Por esta razão, propõe-se uma investigação dos efeitos do tratamento de MAV sobre a percepção dolorosa e a incapacitação de indivíduos com dor crônica

cervical e/ou lombar, bem como a determinação de possíveis alterações em marcadores periféricos de estresse oxidativo e nitrosativo, após cinco semanas de tratamento (sendo duas sessões semanais), bem como, determinar as concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$ . Devido a dificuldade em se realizar um grupo placebo com MAV, propõe-se ainda avaliar os mesmos parâmetros em pacientes tratados com um protocolo de exercícios físicos de resistência e estabilização da coluna vertebral, uma vez que exercícios físicos também demonstram efeitos positivos na redução da dor lombar e cervical (BRONFORT et al., 2012; HAIDEN et al., 2012).

## **2 REVISÃO DA LITERATURA.**

### **2.1 Manipulação articular vertebral.**

A manipulação articular é um termo técnico que define manobras manuais com características específicas, realizadas com o objetivo terapêutico de aliviar a dor, reduzir restrições de movimento e restituir a função biomecânica normal das articulações. O tipo mais comum de técnica de manipulação articular vertebral (MAV) é classificado como “diversificada” e consiste na aplicação de um impulso manual de alta velocidade e baixa amplitude (HVLA, do inglês *High Velocity-Low Amplitude*), direcionado a coluna vertebral. A MAV de HVLA causa uma distração rápida, porém direcionada das zigapófises articulares levemente além da sua amplitude passiva de movimento articular, dentro do espaço para fisiológico (PICKAR, 2002).

O efeito analgésico proporcionado pela manipulação vertebral foi demonstrado tanto imediatamente após a realização de apenas uma manobra

(VERNON; HUMPHREYS, 2008) quanto sendo resultante de diferentes períodos de tratamento em síndromes dolorosas (LEFEBVRE; PETERSON; HAAS, 2012). Segundo Pickar (2002), mudanças biomecânicas causadas pela MAV podem alterar o processamento sensorial central, além de evocar respostas reflexas musculares e viscerais. A disfunção biomecânica vertebral provoca a sensibilização de aferentes sensoriais, especialmente da coluna vertebral e aferentes paravertebrais. Por sua vez, a MAV estimula os proprioceptores presentes nas articulações e músculos, e com isso altera a excitabilidade dos motoneurônios e o reflexo dos músculos paravertebrais (PICKAR; BOLTON, 2012; HAAVIK; MURPHY, 2012; HAAVIK-TAYLOR; MURPHY, 2007). Além disso, supõe-se que a MAV pode causar estimulação de baixa frequência de mecanociceptores, gerando estímulo suficiente para que ocorra modulação nociceptiva, resultando em analgesia (BOAL; GILLETTE, 2004; SRBELY, 2010).

## **2.2 Exercícios de resistência e estabilização da coluna vertebral.**

Programas de exercícios de resistência e estabilização do tronco e membros parecem ser indicados no tratamento de condições musculoesqueléticas (MARSHALL; MURPHY, 2008). Neste caso, têm finalidade terapêutica. Exercícios terapêuticos podem ser definidos como uma série de movimentos específicos executados com o objetivo de treinar ou desenvolver o corpo a fim de promover a saúde física (VAN MIDDELKOOP et al., 2011). Podem ser executados como um treinamento ou de forma rotineira (ABENHAIM et al., 2000). Com o tempo, os exercícios aumentam a força dinâmica do tronco e membros e proporcionam ganho na amplitude de movimento. Desta forma, tornam-se eficazes na redução da dor musculoesquelética e incapacitação. Para tanto, é importante a combinação de frequência, intensidade, duração e modalidade na execução de um programa de exercícios (VAN MIDDELKOOP et al., 2011). Dependendo das condições adotadas, os exercícios físicos podem modificar citocinas pró- e anti-inflamatórias, ou mesmo,

resultar em alterações no perfil oxidativo, tanto de fibras musculares como sistêmico (MEEUS et al., 2010 ; SZOSTAK; LAURANT, 2011).

### **2.3 Cervicalgias.**

Estima-se que 50% a 70% dos indivíduos apresentam ao menos um episódio de dor cervical em suas vidas (HOGG-JOHNSON et al., 2008). A Força Tarefa para Dor Cervical e Desordens Associadas (*The Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders*) define a região anatômica envolvida na cervicalgia de origem neuromusculoesquelética como a região que compreende desde a linha nugal superior e protuberância occipital externa até a espinha da escápula, borda superior da clavícula e incisura supraesternal (fúrcula), com ou sem irradiação para a cabeça, tronco e membros superiores (GUZMAN et al., 2008). Na maioria dos casos, a cervicalgia não passa de um leve desconforto, não requer tratamento, nem causa impacto significativo na vida diária dos indivíduos. Entretanto, em alguns casos, a dor pode tornar-se prolongada ou recidivante, bem como debilitante (HALDEMAN; CARROLL; CASSIDY, 2008).

As cervicalgias de origem mecânica estão relacionadas com disfunções articulares e musculares. Resultam em dor, inflamação e perda de amplitude de movimento. A etiologia destas desordens é variada, incluem alterações posturais, movimentos repetitivos, processos degenerativos articulares e discos ou espasmos musculares (SILVA et. al. 2012). Segundo Yin e Bogduk (2008), a dor de etiologia articular zigapofisiária foi a mais prevalente em indivíduos com cervicalgia (55%), em segundo lugar foi a dor discogênica (16%). Não existe consenso na literatura com relação a melhor alternativa para o tratamento das algias cervicais (SILVA et al., 2012).

## **2.4 Evidências dos tratamentos de MAV e exercícios terapêuticos na cervicalgia crônica de origem musculoesquelética.**

A manipulação articular parece auxiliar no restabelecimento da normalidade funcional da região cervical e na redução da dor. Algumas evidências apontam para a eficácia terapêutica da MAV em pacientes portadores de cervicalgias agudas e crônicas de origem mecânica (LEFEBVRE; PETERSON; HAAS, 2012; VERNON et al; 2008). De acordo com estudo realizado por Ruiz-Sáez et al. (2007), a MAV da coluna cervical resulta em modificações na percepção de pressão dolorosa em pontos de tensão muscular do trapézio superior. A manipulação e mobilização são mais eficazes que relaxantes musculares ou cuidados médicos tradicionais para pacientes com algias cervicais subagudas ou crônicas (HURWITZ et al; 2002). Contudo, a MAV parece ser mais eficaz do que apenas mobilização cervical (LEAVER et al., 2007; MARTI´NEZ-SEGURA et al., 2006).

Em relação à dor cervical crônica de origem musculoesquelética, há evidências que indicam que programas específicos de exercícios suaves resultam em uma redução na dor cervical e sintomas associados (O'LEARY; FALLA; JULL, 2003). A eficácia do uso exclusivo de um programa de exercícios foi melhor demonstrado na cervicalgia aguda e subaguda, resultando em achados mais positivos que o uso exclusivo de medicação na redução da dor a curto e médio prazo (BRONFORT et al., 2012). Todavia, existe evidência do benefício de uma abordagem que combine exercícios com mobilizações ou manipulações no tratamento de dor cervical mecânica, subaguda ou crônica, com ou sem cefaleia, em curto ou em longo prazo (KAY et al., 2009).

## **2.5 Lombalgias.**

A lombalgia é o tipo de dor musculoesquelética mais comum, afetando de 30-40% da população adulta no mundo (IASP, 2010). Problemas lombares crônicos são os principais responsáveis pelos crescentes custos sociais e financeiros despendidos no tratamento de algias musculoesqueléticas (MARTIN et al., 2008). A região acometida vai desde o último bordo costal até a linha glútea, podendo acompanhar dor irradiada ou não para membros inferiores. As lombalgias podem ser classificadas como específicas ou inespecíficas (OSTELO, 2013). As específicas referem-se aos sintomas oriundos de uma condição fisiopatológica reconhecida, como exemplo, hérnia discal, fraturas, tumores, entre outras. As lombalgias inespecíficas correspondem a 90% das lombalgias e normalmente estão associadas a distúrbios biomecânicos (HOY et al., 2010). As alterações biomecânicas na coluna lombar podem levar a lesão tecidual que, por sua vez, resultam em dor e limitação nas atividades da vida diária. Muitos fatores podem influenciar o curso dos sintomas dolorosos na lombalgia, como co-morbidade, fatores ergonômicos, idade, nível de aptidão do paciente, fatores ambientais e psicossociais (HOY et al., 2012; LAWRENCE et al., 2008). O tratamento das lombalgias crônicas ainda é um desafio para os profissionais da saúde.

## **2.6 Evidências dos tratamentos de MAV e exercícios terapêuticos na lombalgia crônica de origem musculoesquelética.**

Estudos recentes indicam que a MAV é tão eficaz ou mais que exercícios domésticos, estimulação elétrica nervosa transcutânea, tração, exercício, placebo e manipulação *sham* no tratamento da dor lombar (BRONFORT et al. 2008; GOERTZ et al. 2012; LAWRENCE et al., 2008). Porém, o custo-benefício do tratamento de MAV é mais vantajoso (MICHALEFF et al., 2012). Em uma revisão sobre o tema, encontrou-se que a terapia de MAV, utilizada de 5 a 10 vezes, em um período de 2 a 4 semanas, alcançou melhora no nível de dor e função para lombalgia, tanto em curto quanto em longo prazo, e superior ou equivalente a outras intervenções

comumente usadas, como exercícios físicos, medicação e educação do paciente (DAGENAIS; CARO; HALDEMAN, 2010).

Sabe-se que em casos de lombalgia crônica, o exercício é pelo menos tão eficaz quanto outros tratamentos conservadores (KUMAR et al., 2011; LAWRENCE et al., 2008). De acordo com um estudo de revisão dinamarquês (*Danish Society of Chiropractic and Clinical Biomechanics*, 2006), recomenda-se no tratamento de lombalgia crônica o uso de um programa básico de exercícios, que possa ser facilmente modificado para atender as necessidades individuais dos pacientes. Exercícios de força, resistência, estabilização e coordenação sem carga excessiva podem ser indicados, sem a necessidade de equipamentos de alta tecnologia.

## **2.7 Papel das espécies ativas de oxigênio na fisiopatologia da dor.**

As bases bioquímicas e moleculares da dor não são parte de um sistema imutável, pelo contrário, fazem parte de um sistema altamente plástico (BASBAUM et al., 2009). Diferentes tipos de disfunções biomecânicas, articulares ou musculares, como lesões por esforço repetitivo, espasmos musculares, isquemia, trauma ou inflamação, podem resultar em ativação e sensibilização de nociceptores (TEGEDER et al., 2002). Esta mudança de excitabilidade neuronal, somada a presença de moléculas pró-nociceptivas no corno dorsal da medula espinal, promovem uma sensibilização central. O processo de sensibilização central está relacionado, fisiologicamente e clinicamente, com a hiperalgesia, a alodinia e com a perpetuação dos sintomas álgicos além do tempo normal ou esperado de recuperação tecidual (VON HEHN; BARON; WOOLF, 2012).

A sensibilização central depende de uma facilitação, semelhante a que ocorre no hipotálamo, chamada potenciação de longa duração (LTP, do inglês *Long Term Potentiation*) (WOOLF; SALTER, 2000). Na sensibilização central, a facilitação resulta de *inputs* de baixo limiar das fibras A $\beta$  ou C que geram uma ativação



sináptica, de longa duração, que pode durar até horas após o disparo rápido do nociceptor (VON HEHN; BARON; WOOLF, 2012). A sensibilização central inclui alterações pré- e pós-sinápticas, bem como um aumento na excitabilidade da membrana pós-sináptica (LATREMOLIERE; WOOLF, 2009).

Um dos principais eventos pós-sinápticos para dar início a LTP é o aumento da concentração de cálcio intracelular. Este aumento pode ser causado por fluxo de cálcio por meio de receptores ionotrópicos e canais de cálcio dependentes de voltagem, ou pela liberação dos estoques intracelulares pela ativação de receptores metabotrópicos ou receptores tipo tirosina-cinases (CHENG et al., 2010; OHNAMI et al., 2011). Isto dá início a vias de sinalização intracelular dependentes de cálcio, produzindo mudanças translacionais e transcricionais de muitas proteínas efetoras, alterando seus níveis, distribuição e atividade funcional (VON HEHN; BARON; WOOLF, 2012).

Como previamente mencionado, a presença de moléculas pró-nociceptivas neste microambiente celular, dos neurônios de entrada do corno dorsal da medula espinal, contribuem para o processo de sensibilização central. Entre essas moléculas estão as EAO e nitrogênio, essenciais não somente para a indução, mas também para a manutenção da LTP na medula espinal (LEE; CHUNG; CHUNG, 2010; NISHIO et al., 2013; ROBERTS et al., 2010).

Um dos receptores que sofre influência deste influxo de cálcio é o receptor do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) (KIM et al., 2004). A ativação deste receptor ativa a Óxido Nítrico Sintase neuronal (nNOS, do inglês *neuronal Nitric Oxide Sintase*), aumentando a formação de óxido nítrico (NO). O NO, por sua vez, tem sido implicado em múltiplos mecanismos envolvendo a sensibilização central ou periférica (DI PENTA et al., 2013; CURY et al., 2011; RYU et al., 2010). Além disso, o papel nociceptivo do NO parece depender desta excitabilidade neuronal (CURY et al., 2011).

A formação das EAO decorre do metabolismo energético celular, tanto em processos fisiológicos quanto patológicos. As EAO possuem reconhecidamente um papel nocivo quando em excesso, mas também atuam como importantes reguladores fisiológicos em vias de sinalização intracelular (FINKEL, 2011; NISHIO et al., 2013). Desta forma, a regulação endógena da formação e degradação das

EAO faz-se importante. Dentre os mecanismos de regulação, estão as defesas antioxidantes celulares que envolvem compostos não enzimáticos e enzimáticos, tais como as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathiona peroxidase (GPx) (VACULIN; FRANEK; VEIRAZKA, 2010; VALKO et al., 2007).

A SOD é específica para a dismutação de  $O_2^{\bullet-}$ . Além disso, a SOD parece ser essencial para indução e manutenção da LTP (LEE; CHUNG; CHUNG, 2010). No caso de lesão nervosa, o metabolismo aumentado leva a acréscimos na formação de  $O_2^{\bullet-}$ . (TRACHOOTHAM et al., 2008). A rápida reação do  $O_2^{\bullet-}$  com o NO gera peroxinitrito (HALLIWELL, 2012; ROBERTS et al., 2010). Biologicamente, o peroxinitrito pode causar danos a lipídios, proteínas e ao DNA (ROBERTS et al., 2010). Contudo, o  $O_2^{\bullet-}$  pode ser rapidamente dismutado pela SOD, resultando em  $H_2O_2$ . O próprio  $O_2^{\bullet-}$ , e também o  $H_2O_2$ , estão envolvidos no processamento da informação dolorosa (LEE; CHUNG; CHUNG, 2010; NISHIO et al., 2013; TAKAHASHI; MIKAMI; YANG, 2007; WANG et al. 2004).

O  $H_2O_2$  parece atuar como mensageiro intracelular modulando a neurotransmissão (KIM et al., 2010; KIM, 2011; LEE; CHUNG; CHUNG, 2010). Embora seu papel na nocicepção não esteja completamente esclarecido, o  $H_2O_2$  aparentemente afeta a liberação de cálcio intracelular, conduzindo à sensibilização neural e a padrões pró-nociceptivos em interneurônios do corno dorsal da medula espinal (NISHIO et al., 2013; RHEE et al. 2005; TAKAHASHI; MIKAMI; YANG, 2007). Por esta razão, é importante um sistema de degradação do  $H_2O_2$ , o que ocorre pela atividade das enzimas antioxidantes catalase e GPx (VALKO et al. 2007).

Desta forma, especula-se que o superóxido, o  $H_2O_2$  e o NO são as principais espécies ativas contribuindo para LTP na medula espinal. Contudo, as relações entre estes diferentes tipos moleculares e seu papel exato na sensibilização central ainda precisam ser melhor investigados (LEE; CHUNG; CHUNG, 2010).

Além disso, existem evidências crescentes do dano oxidativo como a principal força motriz da degeneração e inflamação articular (MAZZETTI et al., 2001; VO et al., 2013). Apesar de as células da cartilagem articular e do tecido discal possuírem uma baixa tensão de oxigênio, elas não são inteiramente anaeróbias e utilizam fosforilação oxidativa. Na degeneração ou inflamação articular, a fonte de EAO

provém desta fosforilação oxidativa, bem como da resposta celular a citocinas pró-inflamatórias (VO et al., 2013). Além do dano tecidual, a formação destas espécies ativas cria um microambiente de caráter pró-nociceptivo, favorável a sensibilização central. Uma das citocinas envolvidas no processo de sensibilização central, bem como na formação de espécies ativas, é o TNF- $\alpha$  (VO et al., 2013).

### **3 HIPÓTESES.**

A manipulação articular vertebral é capaz de reduzir os sintomas dolorosos observados na cervicalgia e/ou lombalgia crônicas, bem como, a incapacitação decorrente destas condições. A manipulação articular vertebral tem influência sobre marcadores fisiológicos de estresse oxidativo e defesas antioxidantes. A redução de sintomas dolorosos da coluna vertebral, de origem articular, por meio de manipulação articular vertebral pode resultar, em parte, da influência deste tratamento sobre defesas antioxidantes. A prática de exercícios de resistência e estabilização da coluna vertebral contribui para o alívio da dor, o que pode estar igualmente relacionado à modificações em medidas de estresse oxidativo.

## **4 OBJETIVOS.**

### **4.1 Objetivo geral.**

Avaliar os possíveis efeitos do tratamento com MAV ou exercícios de resistência e estabilização da coluna vertebral, durante dez sessões, sobre: 1) sintomas dolorosos e incapacitação, e 2) marcadores periféricos de dano oxidativo e nitrosativo, e defesas antioxidantes, em sangue de indivíduos com dor crônica cervical e/ou lombar.

### **4.2 Objetivos específicos.**

4.2.1 Determinação da influência dos tratamentos nos sintomas dolorosos e incapacitação.

- Determinar a intensidade de dor subjetiva dos pacientes, antes e ao final dos períodos de tratamentos e 30 dias após o término, utilizando a Escala Verbal Analógica (EVA);
- determinar os escores da Escala Graduada de Dor Crônica – Brasil (EGDC-BR), obtidos antes dos períodos de tratamentos;
- determinar os escores segundo o formulário Brasil *Short Form-36* (Brasil SF-36), obtidos antes e ao final dos períodos da tratamentos e 30 dias após o

término;

- determinar os efeitos da manipulação articular vertebral/quiropaxia sobre o Índice de Disfunção Relacionado ao Pescoço (IDP) e sobre o Questionário de Disfunção de Roland-Morris (RDQ), comparando os escores obtidos antes e ao final dos períodos de tratamentos e 30 dias após o término;
- determinar o limiar mecânico de dor, antes e ao final dos períodos de tratamentos, utilizando-se um algômetro posicionado sobre o processo transversal de L5 na coluna lombar, o processo transversal de T7 na coluna dorsal e sobre o arco posterior de C2 na coluna cervical, sempre à direita.

#### 4.2.2 Determinação da influência dos tratamentos sobre marcadores periféricos de estresse oxidativo e defesas antioxidantes.

- Determinar o estado oxidante total, em plasma, antes e ao final dos períodos de tratamentos;
- determinar o potencial reativo antioxidante total, em plasma, e a atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase, em eritrócitos, antes e ao final dos períodos de tratamentos;
- determinar a concentração de metabólitos do NO (nitritos+nitratos), em plasma, antes e ao final dos períodos de tratamentos;
- determinar a concentração de TNF- $\alpha$ , em plasma, antes e ao final dos períodos de tratamentos.

## 5 MÉTODOS.

### 5.1 Amostra.

A amostra compreendeu indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, sedentários, que fossem sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia crônicas (presente há pelo menos três meses), de origem musculoesquelética, e sem qualquer tratamento coadjuvante. Foram considerados sedentários todos aqueles indivíduos que praticassem alguma atividade física menos de duas vezes por semana, todas as semanas.

A cervicalgia e a lombalgia foram consideradas presentes quando os participantes relatavam dor localizada nas regiões anatômicas específicas, conforme delimitações preconizadas na literatura e descritas anteriormente neste estudo (páginas 21 e 23).

Os critérios considerados para exclusão de participantes foram: indivíduos que praticassem atividade física duas ou mais vezes por semana, todas as semanas; dependentes químicos (tabagistas, alcoolistas, etc); submetidos a procedimentos cirúrgicos, tatuagem ou *piercing* há pelo menos 3 meses; portadores de patologias sistêmicas; presença de hérnia de disco cervical ou lombar com comprometimento radicular, comprovada por ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada, e/ou que apresentaram ao exame neurológico sinais positivos indicativos de lesão radicular; realização de cirurgia prévia da coluna lombar; e indivíduos com suspeita de contra-indicações à terapia de manipulação vertebral, identificadas por meio de anamnese, avaliação física ou apresentação de exames de imagem, tais como: déficit neurológico progressivo; lesões destrutivas dos ossos e articulações do esqueleto axial; fraturas ou luxações em fase de consolidação; necrose avascular em ossos do esqueleto axial; instabilidade segmentar das articulações intervertebrais; síndrome da cauda equina; aneurisma

aórtico volumoso; artropatia inflamatória em fase aguda; acidentes vasculares isquêmicos; e insuficiência vértebro-basilar.

## **5.2 Delineamento experimental.**

Inicialmente, os indivíduos foram convidados a participar do estudo por meio de chamada veiculada em mídia local do Vale dos Sinos (Jornal Bem Estar; distribuição gratuita; tiragem 13 mil exemplares; maio – jul 2012) e veiculação em órgãos públicos (Agência do Sistema Nacional de Emprego – SINE e Fundação Gaúcha do Trabalho e Ação Social – FGTAS, jun 2011 – jun 2012; Prefeitura municipal de Novo Hamburgo, ago – dez 2012). Os voluntários foram instruídos a fazerem contato por telefone ou e-mail com a pesquisadora. No primeiro contato, foram informados do propósito e dos procedimentos da pesquisa, e agendados para uma entrevista de seleção. Na etapa de seleção, os voluntários responderam ao questionário de triagem (Apêndice A) e passaram por avaliação clínica que incluía anamnese e exame físico. Os voluntários selecionados foram informados dos objetivos, benefícios, riscos e metodologia adotados no estudo e convidados a assinar o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) (Apêndice B). Após a assinatura do termo de consentimento, o voluntário foi alocado em um dos grupos experimentais: Grupo MAV – Pacientes submetidos a dez sessões de tratamento com MAV; Grupo Exercício – Pacientes submetidos a dez sessões de exercícios de resistência e estabilização da coluna vertebral. A distribuição dos indivíduos seguiu a ordem de chegada, com os 25 primeiros designados para o grupo MAV, e os demais para o grupo Exercício.

Os participantes foram agendados para o tratamento do grupo ao qual foram designados, por dez sessões, duas vezes por semana. Os participantes do grupo Exercício foram agendados para duas sessões prévias ao tratamento, onde observaram e aprenderam os exercícios propostos, sem realizá-los de fato. Todos os pacientes foram submetidos à coleta de amostras de sangue antes da primeira



sessão de tratamento e um dia após a última sessão. Nos mesmos dias, os participantes responderam aos instrumentos de avaliação da dor, incapacidade e qualidade de vida (Anexo I), que foram entregues aos pacientes dentro de um envelope fechado pela pesquisadora responsável. Após o preenchimento, os questionários foram devolvidos dentro dos mesmos envelopes a pesquisadora. Os envelopes com os questionários respondidos foram entregues a examinadores cegos aos procedimentos, os quais fizeram o levantamento dos dados.

Todos os participantes foram instruídos a não fazerem uso de medicação ou qualquer outro tipo de tratamento concomitante ao período da pesquisa, a evitarem a prática de exercícios físicos e o uso de suplementos alimentares durante o mesmo período, bem como, a não fazerem uso de cafeína ou de qualquer tipo de bebida alcoólica até vinte e quatro horas antes do período das coletas. Foi solicitado jejum de oito horas precedente a coleta de sangue.

O processo de seleção e procedimentos terapêuticos adotados neste estudo foram realizados em consultório particular (Rua Araguaia, 388/01. Novo Hamburgo.), pela quiropraxista responsável - Kolberg, C. As coletas de sangue foram realizadas na mesma clínica, em condições sanitárias apropriadas e por profissional habilitado. O material coletado foi mantido resfriado e imediatamente transportado ao Laboratório de Neurobiologia Comparada, do Instituto de Ciências Básicas da Saúde, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para preparo, armazenamento e realização das técnicas de análise previstas no estudo. O descarte dos materiais biológico e químico seguiu as normas estabelecidas pela Universidade para eliminação de resíduos da pesquisa.

### **5.3 Tratamento.**

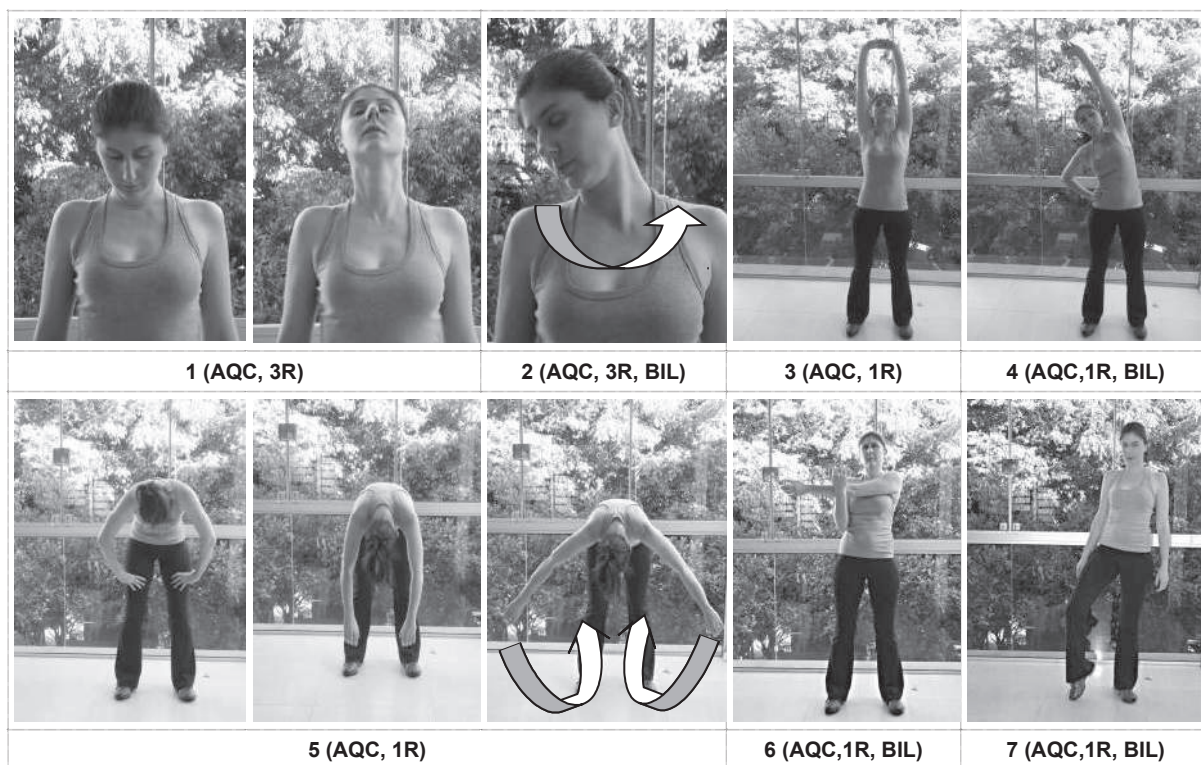
### 5.3.1 Grupo MAV

Os pacientes pertencentes ao Grupo MAV foram submetidos a dez sessões de tratamento de MAV, especificamente manipulação articular vertebral de alta velocidade e baixa amplitude, compreendendo técnicas diversificadas. Os segmentos articulares que foram tratados dependeram da condição apresentada por cada indivíduo. Os mesmos foram identificados utilizando-se palpação estática e dinâmica da coluna vertebral realizadas antes do procedimento de MAV.

### 5.3.2 Grupo Exercício

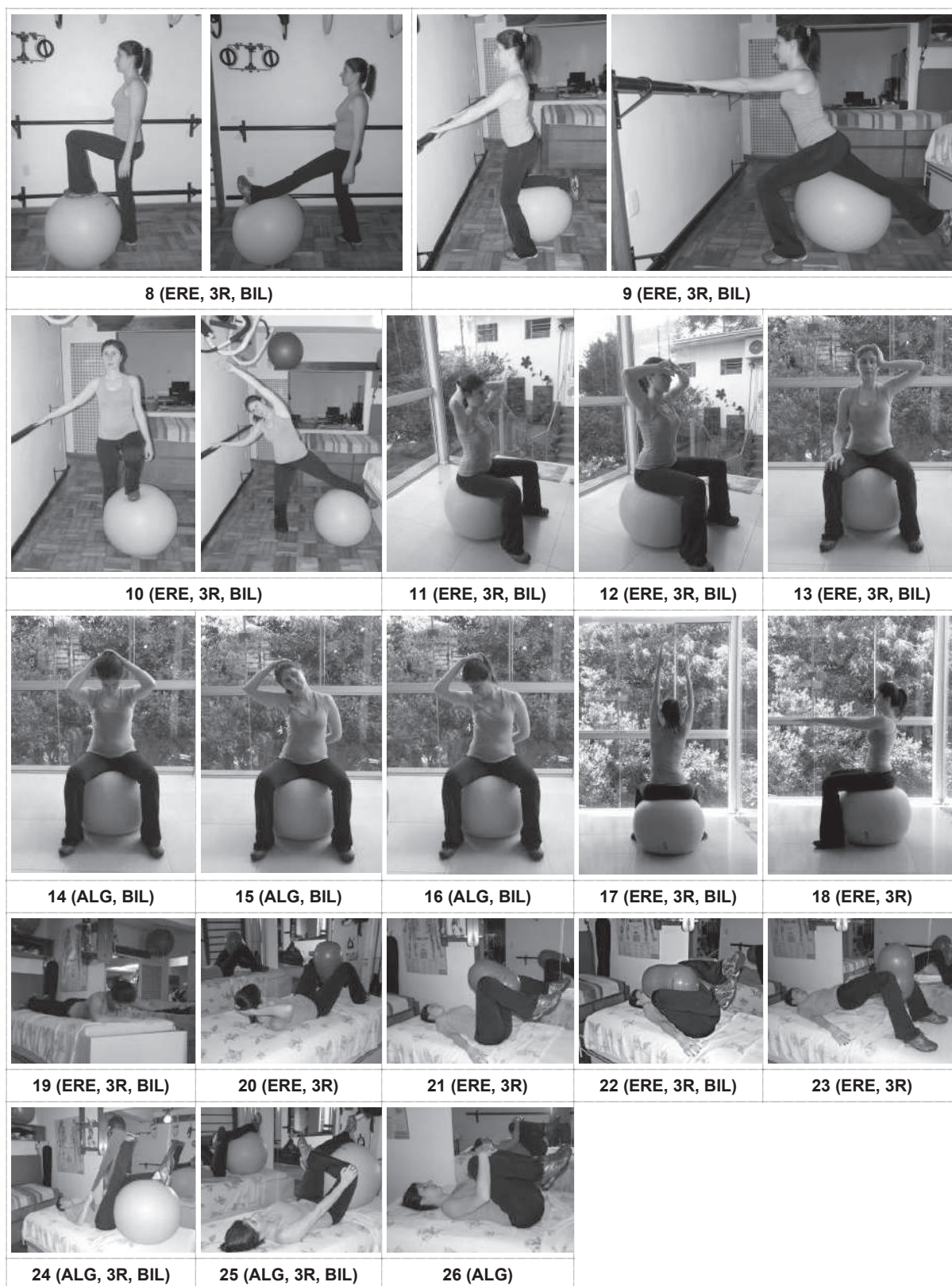
Os pacientes pertencentes ao Grupo Exercício foram submetidos a dez sessões de um programa de exercícios desenvolvido em conjunto com um Educador Físico, habilitado em Reabilitação Desportiva. O programa compreendeu exercícios de resistência e estabilização da coluna, intercalados com alongamentos, para as regiões cervical e lombar. Os mesmos foram realizados em sequência conforme numeração apresentada nas Figuras 1 e 2.

Antes de iniciar propriamente os exercícios de resistência ou estabilização, uma série de movimentos leves, sem carga ou resistência, era realizada para mobilização das articulações e músculos (Figura 1).



**Figura 1. Exercícios de aquecimento realizados pelos pacientes pertencentes ao Grupo Exercício.** AQC: aquecimento; R: número de repetições; BIL: bilateral. Numeração refere-se a sequência de execução dos exercícios.

Os exercícios de resistência e estabilização foram realizados em séries únicas de três repetições, com contração isométrica da musculatura por cinco segundos (Figura 2: 8-13 e 17-23). Os alongamentos foram intercalados aos exercícios e cada postura mantida por 20 segundos (Figura 2: 14-16 e 24-26).



**Figura 2. Exercícios de resistência e estabilização da coluna.** ERE: exercício de resistência e estabilização; ALG: alongamento; R: número de repetições; BIL: bilateral. Numeração refere-se a sequência de execução dos exercícios.

#### **5.4 Instrumentos de avaliação da dor e incapacidade relacionados à cervicalgia e à lombalgia.**

Para caracterização da intensidade e persistência da dor, e da incapacitação do indivíduo, recomenda-se a utilização combinada de questionários que avaliem a qualidade de vida relacionada a aspectos gerais da saúde, e de instrumentos específicos para a condição clínica em questão (BRACHER, 2009). Por esta razão, foi utilizada a combinação de instrumentos genéricos de avaliação, conforme segue: a Escala Graduada de Dor Crônica (EGDC), a Escala Visual Analógica (EVA) e o formulário *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36); bem como, instrumentos específicos: o Índice de Disfunção Relacionado ao Pescoço (IDP) e o questionário de incapacidades de Rolland-Morris (RDQ) (Anexo I).

A EGDC, desenvolvida originalmente em inglês (*Graduated Chronic Pain Scale*) por Von Korf (1992), foi adaptada culturalmente e validada para a população brasileira por Bracher, Pietrobon e Eluf-neto (2010). A escala avalia a auto-percepção de cinco características associadas à dor: intensidade; dias de duração da dor nos últimos seis meses; tempo de duração da dor; dificuldade para realização de atividades; e o número de dias em que a dor interfere em atividades habituais (incapacitação). É um instrumento de fácil aplicação, composto por sete questões que avaliam a intensidade da dor e incapacitação. Seis questões solicitam respostas em escalas numéricas que variam de zero a dez. Uma questão adicional avalia o número de dias em que a pessoa permaneceu afastada de suas atividades habituais devido à dor (BRACHER, 2009).

A EVA é uma maneira extremamente simples, sensível e reprodutível de acessar a dor do paciente. Consiste em uma linha de 100 mm, em que a extremidade à esquerda corresponde à ausência de dor e, à direita, à dor mais intensa possível. O paciente assinala o local que acha ser mais adequado para sua dor. O escore é obtido medindo-se a distância entre o ponto de ausência de dor até o ponto assinalado pelo paciente. Esta escala permite análise contínua da dor, é válida para dor crônica e pode ser analisada por testes paramétricos (CAVALCANTI; MADDALENA, 2003).

O SF-36 foi desenvolvido por Ware e Sherbourne (1992) com o objetivo de ser um questionário padronizado sobre o estado geral de saúde. O questionário é breve e com características psicométricas consistentes. Trata-se de uma escala “multi-item”, que mede oito conceitos em saúde: (1) capacidade funcional; (2) desempenho físico; (3) dor física; (4) função social; (5) saúde mental (estresse psicológico e bem-estar); (6) desempenho emocional; (7) vitalidade (energia e fadiga); (8) percepção geral da saúde (SEVERO, 2006). Estes itens podem ser agrupados em duas áreas, a dos componentes físicos e a dos componentes mentais, com escores que variam de 0 a 100. Escores mais elevados indicam melhor estado de saúde (LAGUARDIA, 2011). Os componentes físicos compreendem a capacidade funcional, o desempenho físico, a dor física e a saúde em geral, enquanto os componentes mentais compreendem a saúde mental, o desempenho emocional, a função social e a vitalidade. A utilização destas duas áreas de domínio do SF-36 permite maior eficácia na análise dos resultados, sem perda de informação (SEVERO, 2006). O formulário SF-36 foi adaptado para o contexto cultural brasileiro e sua confiabilidade e validade adequadas (CICONELLI et al., 1999).

O Índice de Disfunção Relacionada ao Pescoço – IDP (*Neck Pain Disability Index*) foi elaborado no *Canadian Memorial Chiropractic College* por Vernon e Mior (1991). É usado especificamente para mensurar a diminuição da capacidade na realização de atividades diárias em pacientes com cervicalgia. O IDP foi culturalmente adaptado e validado para a população brasileira (COOK, 2006). É composto por dez perguntas que mensuram dor e incapacidade, abrangendo intensidade da dor, cuidados pessoais, dores de cabeça, capacidade de concentração, trabalho, entre outras.

O questionário de incapacidades de Rolland-Morris – RDQ (*Roland-Morris Disability Questionnaire*) consiste em 24 questões que avaliam o impacto da lombalgia na realização de atividades de vida diária pertinentes ao trabalho, caminhadas, cuidados pessoais, entre outras (ROLAND, 1983). Os escores podem variar de 0 (sem queixas) a 24 (limitações graves). O questionário de Rolland-Morris foi culturalmente adaptado e validado para a população brasileira (NUSBAUM, 2001).

Para caracterização da sintomatologia dolorosa e incapacitação, a EGDC foi aplicada em todos os participantes antes de iniciado o tratamento. Os demais instrumentos foram aplicados antes e ao final do período de tratamento, e repetidos 30 dias após o encerramento do tratamento.

#### 5.4.1 Avaliação do limiar mecânico de dor.

A avaliação do limiar mecânico de dor foi realizada antes e ao final do período de tratamento. Para essa avaliação foi utilizado um algômetro (marca PDT- *Pain Diagnostic & Treatment*; 0-10 Kgf, divisões de 0.05 Kgf) posicionado sobre o processo transversal de L5 na coluna lombar, o processo transversal de T7 na coluna dorsal e sobre o arco posterior de C2 na coluna cervical, sempre à direita. O teste foi realizado pressionando-se o algômetro perpendicularmente sobre o ponto estabelecido enquanto lentamente aumentava-se a pressão. Os indivíduos foram instruídos a avisar o examinador quando o estímulo de pressão iniciasse a sensação de dor. Nesse momento era realizada a leitura da pressão exercida em kgf/cm<sup>2</sup>. Para ambientação ao teste, primeiramente o procedimento era realizado uma vez sobre a região posterior da coxa esquerda do indivíduo.

### 5.5 Considerações éticas.

Ao final do período experimental, foi oferecida aos participantes a oportunidade de receberem o mesmo tratamento recebido pelos pacientes daquele grupo do qual não fizeram parte.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (# 2008233) (Anexo II).

## 5.6 Coleta e análise das amostras sanguíneas.

### 5.6.1 Coleta e preparo das amostras de sangue.

As coletas de sangue foram realizadas na veia cubital dos voluntários, utilizando-se agulhas descartáveis e tubos individuais para coleta a vácuo (BD Vacutainer®) com anticoagulante heparina. Durante o procedimento de coleta, o primeiro volume de sangue obtido (2 mL) foi descartado, para evitar material hemolisado na amostra. Em seguida, 5 mL de sangue venoso foram rapidamente obtidos e mantidos em gelo até o preparo do sangue para armazenamento ou análise.

Ainda no mesmo dia, o sangue foi centrifugado por 20 minutos a 1000 x g em centrífuga refrigerada (Sorvall RC 5B – Rotor SM 24), o plasma foi retirado e aliquotado em tubos do tipo *Eppendorff* de 1,5 mL e armazenado à temperatura de -80° C para posterior análise. Os eritrócitos foram lavados com soro fisiológico (0,9%) e centrifugados a 1000 x g por cinco minutos, sendo o sobrenadante descartado ao final de cada centrifugação. O mesmo procedimento foi repetido por três vezes. Alíquotas foram preparadas com 50 µL de eritrócitos lavados e 500 µL de solução de ácido acético 1 mmol/L e sulfato de magnésio 4 mmol/L, sendo em seguida armazenadas em freezer a -80° C. Estas alíquotas foram utilizadas para análise de proteínas e atividade de enzimas antioxidantes.

### 5.6.2 Mensuração de proteínas.

Para mensuração de proteínas foi utilizado o protocolo descrito por Lowry et



al. (1951), que utiliza como padrão uma solução de albumina bovina na concentração de 1mg/mL, a partir da qual se constrói uma curva de calibração e calcula-se um fator de correção médio, que é utilizado para posterior cálculo da concentração de proteínas das amostras.

Foram utilizados os seguintes reagentes: Reativo de Folin Ciocalteau, diluído em água destilada na proporção 1:3; Reativo A:  $\text{NaHCO}_3$  (bicarbonato de sódio) 2% em NaOH (hidróxido de sódio) 0,1N; Reativo B1:  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (sulfato de cobre) 1%; Reativo B2:  $\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (tartarato de sódio e potássio) 2%, para preparação final do Reativo C: 50 mL de Reativo A mais 0,5 mL de Reativo B1 e 0,5 mL de B2.

As amostras submetidas à mensuração de proteínas foram glóbulos vermelhos previamente lavados e preparados para análise de atividade enzimática e amostras de plasma.

Para realização das leituras, foram colocados 20  $\mu\text{L}$  de amostra (eritrócitos ou plasma) em 780 mL de água destilada e 2 mL de reativo C, preparado no momento do ensaio. Após dez minutos, adicionou-se ao tubo de ensaio 0,2 mL de Reativo de Folin Ciocalteau. Após 30 minutos, a leitura das absorbâncias foi realizada em espectrofotômetro (SP22, Bioespectro, PR, Brazil), no comprimento de onda de 625nm.

Foram realizadas duplicatas para todas as amostras, sendo utilizada para fins de cálculo, a média das absorbâncias obtidas nas duas leituras.

## **5.7 Medida de dano oxidativo.**

### **5.7.1 Estado oxidante total.**

Segundo EREL (2005), na técnica descrita como estado oxidante total (*Total Oxidant Status*, TOS), oxidantes presentes na amostra oxidam o complexo íon-o-

dianisidina ferroso a íon férrico. A reação de oxidação é melhorada por moléculas de glicerol, que estão abundantemente presentes no meio de reação. O íon férrico, por sua vez, forma um complexo colorido com xilenol laranja quando em meio ácido. Neste caso, a intensidade da cor, que pode ser medida espectrofotometricamente, estará relacionada com a quantidade total de moléculas oxidantes presentes na amostra.

Neste estudo, o estado oxidante total foi determinado em plasma. O meio de reação foi preparado utilizando-se 225  $\mu\text{L}$  de uma solução de 150  $\mu\text{M}$  de xilenol laranja, 140 mM NaCl e 1,35 M de glicerol diluídos em ácido sulfúrico 25 mM e pH = 1,75. Neste meio, foram adicionados 35  $\mu\text{L}$  de amostra (plasma) e procedeu-se uma leitura basal à 560 nm em leitora de Elisa (Zenyth 200, Anthos, Austria). Após, foram adicionados 11  $\mu\text{L}$  de uma solução de 5 mM de sulfato de amônio ferroso e 10 mM de o-dianisidina dicloridrato em ácido sulfúrico 25 mM. Aguardou-se de 3 a 4 minutos e obtiveram-se as absorvâncias à 800nm. O ensaio foi calibrado com peróxido de hidrogênio. Para isso, uma curva padrão foi estabelecida utilizando-se diluições em série de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . A detecção mínima do ensaio é de 1,13  $\mu\text{mol}$  e máxima de 200  $\mu\text{mol}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Os resultados foram expressos em termos de micromolar de peróxido de hidrogênio equivalente por litro ( $\mu\text{mol}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  Eq/L).

## 5.8 Determinação da capacidade antioxidante.

### 5.8.1 Potencial reativo antioxidante total.

A mensuração do potencial reativo antioxidante total (*Total Reactive Antioxidant Potential*, TRAP) foi realizada de acordo com o protocolo descrito por Lissi et al. (1992). A técnica baseia-se na formação de um radical que emite luz e que pode ser detectado por contador beta (LKB *Rack Beta Liquid Scintillation Spectrometer* – 1215; LKB Produkter AB, Bromma, Sweden), com circuito de

coincidência desconectado e utilizando canal de trítio.

As medidas foram realizadas em sala escura e em frascos de vidro mantidos na penumbra para evitar fosforescência ativada pela luz fluorescente.

O meio de reação foi preparado utilizando-se 3,0 mL de uma solução de AZO, contendo 10  $\mu$ L de luminol. Após realização de uma leitura basal, adicionou-se 10  $\mu$ L de amostra (plasma). Uma curva padrão foi estabelecida utilizando-se leituras de Trolox (vitamina E hidrossolúvel), nas quantidades de 5  $\mu$ L e 10  $\mu$ L.

A técnica do TRAP se baseia na decomposição de 2,2' Azo-bis (2-amidino-propano ABAP) diidrocloreto que gera radicais livres. Esta substância tem uma ligação dupla entre dois nitrogênios, bastante instável e que, com o aumento da temperatura, resulta em termólise, gerando dois radicais livres. Em função disto, em temperaturas altas a reação é muito mais rápida. Os radicais formados pela decomposição da ABAP, por sua vez, reagem com o Luminol acrescentado ao meio de reação, gerando outro radical livre mais energético e com maior emissão de luz. Isto faz com que a detecção pelo contador seja facilitada. Porém, se no meio da reação existir a presença de substância antioxidante, esta neutraliza os radicais livres e, assim, diminui a emissão de luz. Quando toda a substância antioxidante é consumida, o Luminol volta a reagir com o radical ABAP, aumentando novamente a emissão de luz detectada pelo contador. Como antioxidante padrão, foi utilizado o Trolox, que forma radical estável.

A primeira leitura foi realizada com ABAP contendo Luminol e se determinou a formação de radicais livres. Posteriormente, realizou-se uma curva padrão utilizando o Trolox como antioxidante. Então se mediu o potencial reativo antioxidante total das amostras observando o tempo que a amostra inibia a formação dos radicais do Luminol.

Para realização destas medidas foram utilizados os seguintes reagentes: tampão fosfato 50 mmols, pH 7,4; AZO-bis (2-amidino-propano ABAP) diidrocloreto 0,5% em tampão fosfato; Luminol 1 mg/mL em NaOH 0,1 N e Trolox 8 mg% em tampão fosfato.

Os resultados foram expressos em unidades de Trolox por microlitro de amostra (U Trolox/ $\mu$ L amostra) (EVELSON, 2001; LISSI et al., 1992).

### 5.8.2 Superóxido dismutase.

A atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) foi determinada por meio da inibição que esta exerce frente à auto-oxidação da adrenalina, de acordo com Misra e Fridovich (1972). A adrenalina sofre auto-oxidação quando em meio básico, sendo mais intenso e veloz o processo em pH entre 10 e 11. A reação envolve a geração de radicais livres, especialmente o ânion superóxido, que contribui com a perpetuação da oxidação. O método avalia, indiretamente, a ação enzimática da SOD, que ao neutralizar os radicais superóxido evita a oxidação da adrenalina em adrenocromo, um subproduto colorido que pode ser medido espectrofotometricamente à 480 nanômetros.

Inicialmente realizou-se uma leitura em espectrofotômetro (SP22, Bioespectro, PR, Brazil) da auto-oxidação natural da adrenalina, em meio contendo tampão glicina, pH 11,3 e adição de adrenalina 60 mM, pH 2,0, por cerca de 90s. A leitura resultou em uma curva, cuja porção ascendente indicou a formação de adrenocromo, até o ápice da curva, a partir do qual se observou um decaimento que indicou a oxidação deste em outros compostos, com absorção máxima não mais em 480 nm, e por isso não detectáveis. As absorbâncias de interesse foram aquelas do início e fim do segmento mais acentuado da curva, representando o período mais intenso da reação.

Após, foram realizadas as leituras das amostras, mediante a adição de preparado de eritrócitos, em meio contendo tampão glicina 50 mM, pH 11,3, seguida da adição de adrenalina 60 mM, pH 2,0. Neste caso, foi observada a formação de curva semelhante à primeira, porém de menor amplitude, proporcionalmente ao teor de SOD presente na amostra.

O ensaio proporcionou uma medida indireta da atividade enzimática e, por isso, os resultados foram expressos em unidades de SOD por miligrama de proteína (U SOD/ mg prot.), que representa a quantidade de enzima capaz de inibir em 50% a velocidade de auto-oxidação da adrenalina.

### 5.8.3 Catalase.

A catalase foi quantificada conforme técnica descrita por Boveris e Chance (1973), a partir da observação, em espectrofotômetro, do decaimento na concentração de peróxido de hidrogênio do meio de reação experimental. Neste caso, a atividade da catalase foi diretamente proporcional à taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio. Inicialmente se realizou a leitura da solução de peróxido de hidrogênio em cubeta de quartzo contendo tampão fosfato 0,1 M, pH 7,4, para determinar a qualidade da solução e do reagente. A leitura das amostras foi realizada colocando-se 5  $\mu$ L de preparado de eritrócitos em cubeta de quartzo contendo 1,95 mL de tampão fosfato 0,1 M. Após, adicionou-se 50  $\mu$ L de solução de peróxido de hidrogênio 0,88 M, e se observou o gradativo decaimento nas absorbâncias medidas, ao longo de 60s, representando a ação enzimática proporcional da catalase das amostras sobre o peróxido em solução. As leituras foram realizadas no comprimento de onda de 240 nm em espectrofotômetro (T60U, PG Instruments Limited, MA, USA). Os resultados foram expressos em picomols por minuto por miligrama de proteína (pmols/min/mg prot.) (AEBI, 1984; WEBSTER; NUNN, 1988).

### 5.8.4 Glutathione peroxidase.

A enzima glutathione peroxidase (GPx) catalisa a reação de hidroperóxidos com a glutathione reduzida (GSH) para formar glutathione oxidada (GSSG) e o produto da redução do hidroperóxido. Logo, sua atividade pode ser determinada medindo-se o consumo de NADPH na reação de redução acoplada à reação da GPx. Para isso, foi medida a atividade da glutathione peroxidase presente nas amostras de preparado de eritrócitos, em espectrofotômetro (T60U, PG Instruments Limited, MA, USA) no

comprimento de onda de 340nm, em um meio de reação composto por: solução tampão fosfato 140 nmols/L, EDTA 1mmol/L (pH 7,5), NADPH 0,24 mmol/L; azida sódica 1 mmol/L, utilizada para inibir a atividade da catalase; GSH 5 mmols/L; glutatona redutase (GR) 0,25 U/mL e, por fim, hidroperóxido de terc-butil 0,5 mmol/L (FLOHÉ; GUNZLER, 1984). Os resultados foram expressos em nanomols por minuto por miligrama de proteína (nmols/min/mg de prot.).

### **5.9 Determinação de metabólitos do óxido nítrico.**

O método que determina a concentração dos metabólitos do óxido nítrico (nitritos+nitratos) baseia-se na reação das amostras com o reagente de Griess, conforme descrito por Granger et al. (1996). Para essa análise, alíquotas das amostras de plasma foram incubadas com cofatores enzimáticos e nitrato redutase, por 30 minutos, à temperatura ambiente, para conversão de nitratos em nitritos. O nitrito formado foi analisado pela reação desse composto com o reagente de Griess (Fluka, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), formando um composto medido em leitora de Elisa (Zenyth 200, Anthos, Austria) no comprimento de onda de 540 nm.

A conversão de nitratos em nitritos foi realizada utilizando TRIS 1 M, pH 7,5, NADPH 0,02 mmol/L, glicose-6-fosfato (G6P) 50 mmol/L, glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PDH) 100 U/mL e nitrato redutase (NR) 10 U/mL. Para isso, foi preparado um meio de reação contendo 50 µL de plasma, 10 µL de NADPH 0,02 mmol/L; 7µL de Tris, 23 µL de uma mistura de G6P/G6PDH e 10 µL de NR. Esse ensaio foi incubado à temperatura ambiente, sob agitação, por 30 minutos. Após o término da incubação, foi acrescentado ao meio de reação 100 µL do reativo de Griess para a determinação dos nitritos totais na amostra (nitritos originais + nitritos obtidos da conversão de nitratos). Para determinação da concentração de nitritos originais da amostra foram adicionados, separadamente na microplaca, alíquotas de 100 µL de plasma e 100 µL do reativo de Griess. Após incubação por 10 minutos sob agitação, foi realizada a leitura em comprimento de onda de 540 nm. Os

resultados foram obtidos comparando-se com uma curva padrão estabelecida utilizando-se diluições em série ( $10^{-8}$  -  $10^{-3}$  mol/L) de nitrito de sódio, sendo os resultados apresentados em micromol por litro ( $\mu\text{mol/L}$ ).

### **5.10 Quantificação do TNF- $\alpha$ .**

Alíquotas de plasma foram obtidas logo após a preparação das amostras de sangue e congeladas em freezer  $-80^{\circ}\text{C}$  até o momento do ensaio. As amostras de plasma foram centrifugadas previamente ao ensaio, por 3 minutos em minicentrífuga 6.600 RPM/2.200 x g (Benchmark, Edison, NJ). Para a quantificação do TNF- $\alpha$  em plasma foi utilizado o Kit Human TNF- $\alpha$  Elisa (EZHTNFA), marca MILLIPORE (Billerica, MA). Os resultados foram apresentados em picogramas por mililitro de amostra (pg/mL).

### **5.11 Análise dos dados**

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado por meio do recurso de análise estatística nQuery Advisor® 3.0, considerando-se probabilidade de erro beta de 0,20 (poder estatístico 80%) e nível de significância (erro  $\alpha$ ) de 0,05, variância das médias igual a 95,5 e tamanho de efeito igual a 0,15, com base na atividade antioxidante da catalase observada pela autora em estudo prévio com manipulação articular vertebral (KOLBERG et al., 2009). O tamanho da amostra sugerido foi de 20 indivíduos para cada grupo experimental.

Os resultados do estudo foram analisados utilizando-se o programa

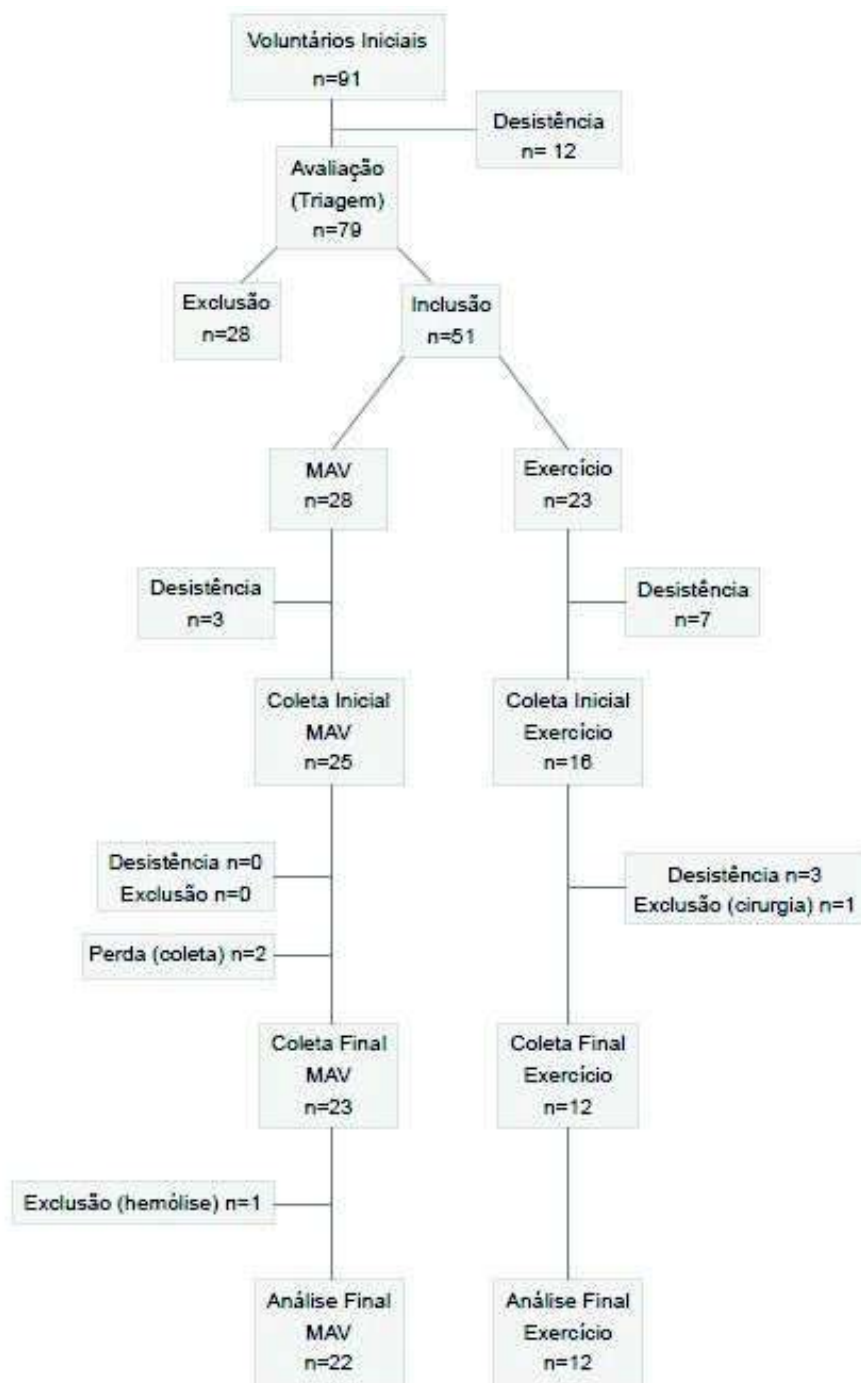
SigmaPlot versão 11.0 para *Windows*. As diferenças foram consideradas significativas para  $P < 0,05$ . Para a comparação do perfil inicial da amostra utilizou-se o teste  $t$  de Student, para dados paramétricos e distribuição normal, e o teste  $U$  de Wilcoxon-Mann-Whitney, para dados não paramétricos e sem distribuição normal. Os dados referentes à avaliação da dor e incapacitação dos pacientes nos três momentos (pré-tratamento, pós-tratamento e 30 dias após o término do tratamento) foram analisados por ANOVA com medidas repetidas (dados longitudinais), dentro de cada grupo experimental. Quando foram detectadas diferenças estatisticamente significativas, os resultados foram submetidos ao Teste de Bonferroni de Comparação Múltipla. Para comparação dos limiares mecânicos de dor e análises bioquímicas, antes e após o tratamento, utilizou-se o teste  $t$  de Student pareado.



## 6 RESULTADOS.

### 6.1 Perfil da amostra.

O estudo foi conduzido em indivíduos com dor crônica cervical e/ou lombar tratados com quiropraxia (Grupo MAV) ou com programa de exercícios de resistência e estabilização da coluna lombar (Grupo Exercício). Conforme demonstrado na Figura 3, inicialmente 91 pacientes apresentaram-se para o estudo, dos quais apenas 79 compareceram à avaliação. Após a triagem, foram eleitos para o estudo 51 indivíduos, sendo 28 alocados no Grupo MAV e 23 no Grupo Exercício. Dez voluntários desistiram de participar do estudo antes da coleta inicial, restando 25 indivíduos no Grupo MAV e 16 no Grupo Exercício. Durante o curso do tratamento, não houve desistência ou exclusão no Grupo MAV, mas três pacientes desistiram do tratamento no Grupo Exercício (2<sup>o</sup> semana) e um foi excluído (5<sup>o</sup> semana), pois passou por cirurgia estética. Na coleta final, no Grupo MAV, não foi possível extrair sangue suficiente para as análises de dois pacientes e houve hemólise do material coletado de outro paciente. Assim, ao final, a amostra total analisada foi de 34 indivíduos, sendo 22 pertencentes ao Grupo MAV e 12 ao Grupo Exercício. Desta forma, os resultados referentes ao Grupo Exercício devem ser analisados com cautela, uma vez que o número de indivíduos que compõem a amostra é menor do que o sugerido no cálculo do tamanho amostral. Pela mesma razão, não foram realizadas comparações estatísticas entre os tratamentos.



**Figura 3. Distribuição da amostra ao longo do período de estudo.**  
MAV = Manipulação articular vertebral.

Não foram relatados efeitos adversos graves por qualquer participante durante o tratamento. Alguns pacientes relataram dor leve no local do segmento vertebral manipulado ou dor leve em algum dos grupos musculares envolvidos nos exercícios. O perfil apresentado pela amostra pode ser observado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Perfil da amostra.

	Grupo MAV (n=22)	Grupo Exercício (n=12)	P
Homens/Mulheres	4/18	4/8	
Idade (MD±DP)	39,0 ± 11,3	40,3 ± 10,6	>0,05 †
IMC (MD±DP)	25,0 ± 4,2	25, ± 4,1	>0,05 †
Tempo de apresentação dos sintomas dolorosos (meses) (MEDIANA (IQ25/IQ75))	36 (24/120)	60 (24/120)	>0,05 ‡

MAV: Manipulação articular vertebral; IMC: Índice de Massa Corporal; MD: média; DP: desvio padrão da média; IQ: Interquartil 25% e 75%. † Não há diferença significativa entre os grupos ( $P>0,05$ ). Teste *t* de Student ou ‡ *U* de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Nota-se que além dos sintomas principais, cervicalgia e lombalgia, os indivíduos apresentavam outros sintomas associados, como demonstra a Tabela 2.

**Tabela 2.** Percentual de queixas dos pacientes.

	Geral (n=34) †	Grupo MAV (n=22) ‡	Grupo Exercício (n=12) ‡
Queixa Cervical	35%	45%	17%
Queixa Lombar	18%	14%	25%
Queixa Cervical e Lombar	47%	41%	58%
Queixas associadas:			
Dorsal	29%	27%	33%
Cefaléia	15%	9%	25%
Extremidades	47%	45%	50%

† Percentuais calculados considerando-se o número total de pacientes participantes. ‡ Percentuais calculados considerando-se o número de pacientes do grupo.

MAV: Manipulação articular vertebral

De acordo com a EGDC (Tabela 3), no Grupo MAV metade dos pacientes tinham dor de alta interferência, sendo que 20% destes tinham dor gravemente limitante e os demais moderadamente limitante. Quase todos os pacientes restantes tiveram dor de alta intensidade, mas de baixa interferência, e apenas um paciente teve dor de baixa intensidade. No Grupo Exercício, observamos perfil semelhante de distribuição dos pacientes de acordo com a classificação da EGDC.

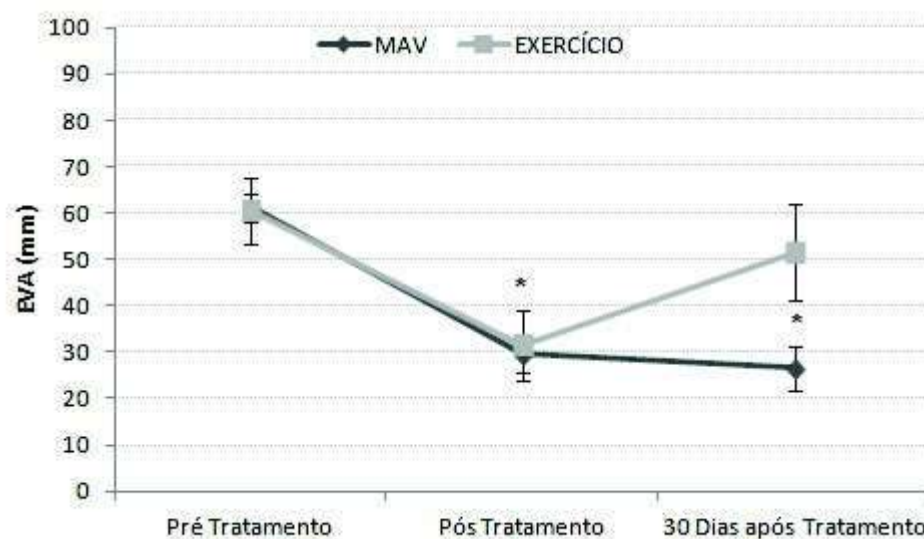
**Tabela 3.** Percentual de pacientes conforme classificação na Escala Graduada de Dor Crônica.

	Grupo MAV (n = 22)	Grupo Exercício (n=12)
<b>Dor Persistente</b>	91%	92%
<b>Classificação da Dor Crônica</b>		
GRAU 0 (Sem dor)	0%	0%
GRAU I (Dor de baixa intensidade)	5%	10%
GRAU II (Dor de alta intensidade)	45%	40%
GRAU III (Dor moderadamente limitante)	30%	30%
GRAU IV (Dor gravemente limitante)	20%	20%
<b>Interferência da Dor</b>		
Dor de baixa interferência (GRAUS I e II)	50%	50%
Dor de alta interferência (GRAUS III e IV)	50%	50%

MAV: Manipulação articular vertebral

## 6.2 Influência dos tratamentos nos sintomas dolorosos e incapacitação.

A intensidade de dor, embora subjetiva, foi verificada nos participantes por meio da EVA (Figura 4). No Grupo MAV houve melhora após o tratamento por cinco semanas, a qual se manteve após 30 dias sem tratamento (pré-tratamento:  $61,1 \pm 3,1$  pós-tratamento:  $29,6 \pm 3,9$  e 30 dias:  $26,5 \pm 4,8$ ; *media*  $\pm$  EP;  $P < 0,001$ ). No Grupo Exercício, também se observou melhora após cinco semanas de tratamento. Porém, passados trinta dias sem a realização dos exercícios houve aumento da intensidade da dor, retornando àquela relatada antes do início do tratamento (pré-tratamento:  $60,6 \pm 7,1$  pós-tratamento:  $31,4 \pm 7,4$  e 30 dias:  $51,6 \pm 10,6$ ; *media*  $\pm$  EP;  $P = 0,002$ ).



**Figura 4. Intensidade de dor determinada por meio da Escala Visual Analógica (EVA).** Escores verificados pré e pós-tratamento e 30 dias após o término do mesmo. Resultados apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. \* Indica diferença significativa em relação ao valor pré-tratamento do grupo (ANOVA com medidas repetidas, seguido do Teste de Bonferroni,  $P < 0,05$ ). MAV: Manipulação articular vertebral.

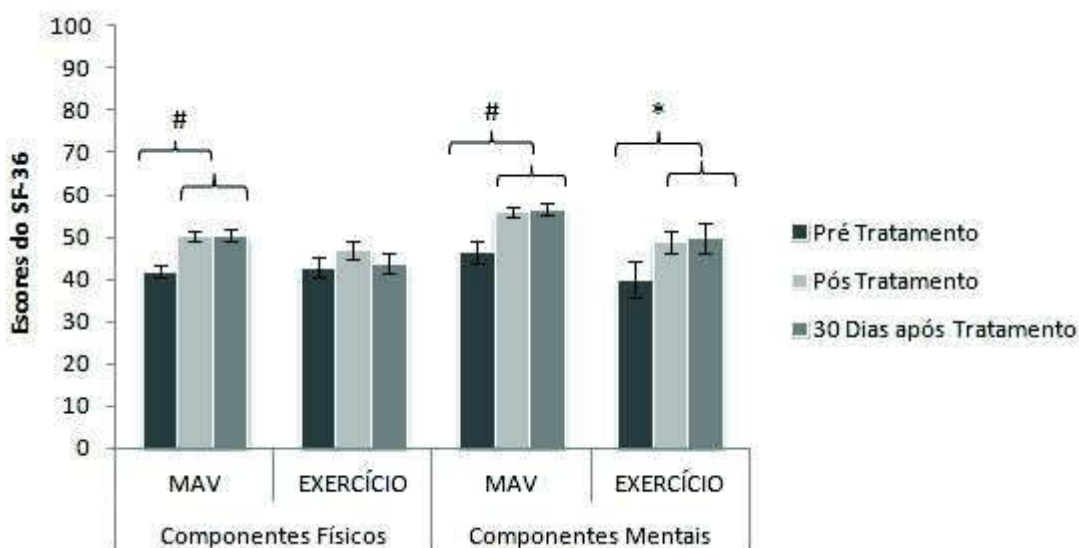
Em relação ao limiar mecânico de dor dos pacientes submetidos ao tratamento com MAV ou ao programa de Exercícios, não houve modificações significativas, exceto para a região dorsal no Grupo MAV (Tabela 4). O limiar mecânico de dor nestes pacientes aumentou (15%) após o tratamento por cinco semanas, demonstrando menor sensibilidade neste local quando comparado ao pré-tratamento ( $P < 0,05$ ). Contudo, parece haver uma tendência ao aumento dos limiares mecânicos de dor em todas as regiões no Grupo MAV, enquanto no Grupo Exercício parece haver uma tendência à redução dos limiares, o que sugere a necessidade de uma investigação mais apurada, com um número maior de amostra, deste parâmetro.

**Tabela 4.** Limiares mecânicos de dor dos pacientes (Kgf/cm<sup>2</sup>).

	Grupo MAV (n=22)		Grupo Exercício (n=12)	
	Pré Tratamento	Pós Tratamento	Pré Tratamento	Pós Tratamento
Região Cervical (C2)	2,0 ± 0,7	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,8	1,9 ± 0,5
Região Lombar (L5)	4,8 ± 1,4	5,4 ± 1,6	5,7 ± 2,2	5,5 ± 1,7
Região Dorsal (T7)	4,6 ± 1,3	5,3 ± 1,7 *	5,2 ± 1,7	5,0 ± 1,2

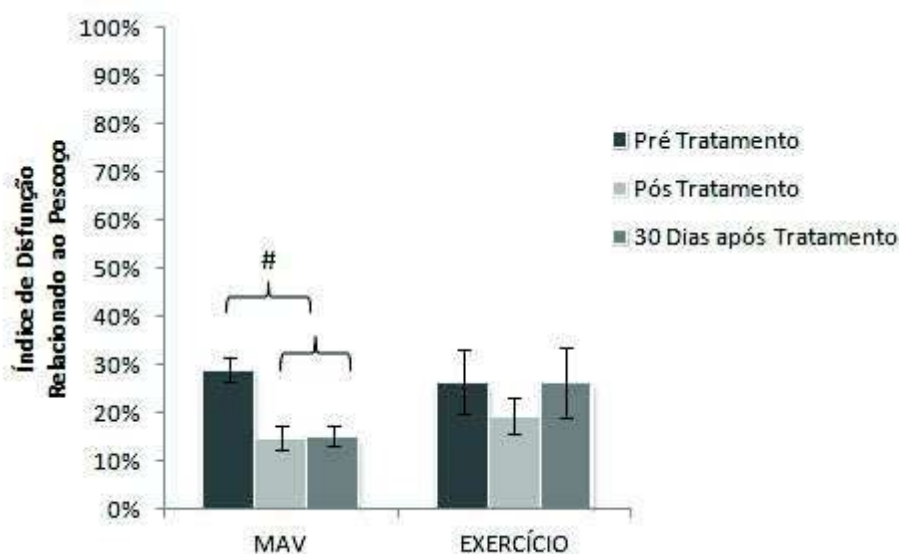
Limiar mecânico determinado por meio de um algômetro posicionado sobre o processo transverso de L5 na coluna lombar, o processo transverso de T7 na coluna dorsal e sobre o arco posterior de C2 na coluna cervical, sempre à direita. Dados apresentados como média ± desvio padrão da média. \* Indica diferença significativa em relação ao valor pré-tratamento do grupo (Teste *t* de Student pareado,  $P < 0,05$ ). MAV: Manipulação articular vertebral.

Outro aspecto importante é o estado geral de saúde e a qualidade de vida dos participantes, analisados por meio do SF-36. Com esse questionário pode-se identificar separadamente os componentes físicos e mentais que influenciam no estado geral de saúde dos indivíduos. De acordo com os escores obtidos (Figura 5), o Grupo MAV apresentou melhora nos componentes físicos ( $P < 0,001$ ), que se manteve após 30 dias sem tratamento, semelhante ao ocorrido na EVA. Os valores obtidos no Grupo MAV foram: pré-tratamento  $41,9 \pm 1,3$ , pós-tratamento  $50,3 \pm 1,1$  e 30 dias  $50,4 \pm 1,4$  (média ± EP). Interessantemente, não foi observada melhora no escore dos componentes físicos dos indivíduos que participaram do programa de exercícios. Os valores obtidos no Grupo Exercício foram: pré-tratamento  $42,8 \pm 2,4$ , pós-tratamento  $46,9 \pm 1,9$  e 30 dias  $43,8 \pm 2,4$  (média ± EP). Em relação aos componentes mentais, também se observou melhora nos escores obtidos no Grupo MAV, o que se manteve após 30 dias (pré-tratamento:  $46,5 \pm 2,5$ , pós-tratamento:  $55,8 \pm 1,3$  e 30 dias:  $56,6 \pm 1,5$ ; média ± EP;  $P < 0,001$ ). O mesmo ocorre para o Grupo Exercícios (pré-tratamento:  $40,1 \pm 4,1$ , pós-tratamento:  $48,9 \pm 2,5$  e 30 dias:  $49,8 \pm 3,7$ ; média ± EP;  $P = 0,004$ ).



**Figura 5. Escores referentes aos componentes físicos e componentes mentais obtidos por meio das respostas ao questionário SF-36.** Resultados apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. \* Indica diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento do grupo (ANOVA com medidas repetidas, seguido do Teste de Bonferroni,  $P < 0,05$ ). # Indica diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento do grupo (ANOVA com medidas repetidas, seguido do Teste de Bonferroni,  $P < 0,001$ ). MAV: Manipulação articular vertebral.

Avaliou-se também a incapacitação resultante da dor crônica cervical, neste caso, especificamente pelo IDP, e da dor crônica lombar, por meio do RDQ. Os resultados obtidos com o IDP (Figura 6) foram significativos somente no Grupo MAV ( $P < 0,001$ ), inclusive após 30 dias sem tratamento (Grupo MAV, pré-tratamento:  $29\% \pm 2\%$ , pós-tratamento:  $15\% \pm 2\%$  e 30 dias:  $15\% \pm 2\%$ ). No Grupo Exercício não foi observada alteração estatisticamente significativa em nenhum dos momentos avaliados. Os valores obtidos foram: pré-tratamento  $27\% \pm 7\%$ , pós-tratamento  $19\% \pm 4\%$  e 30 dias  $26\% \pm 7\%$  (média  $\pm$  EP).



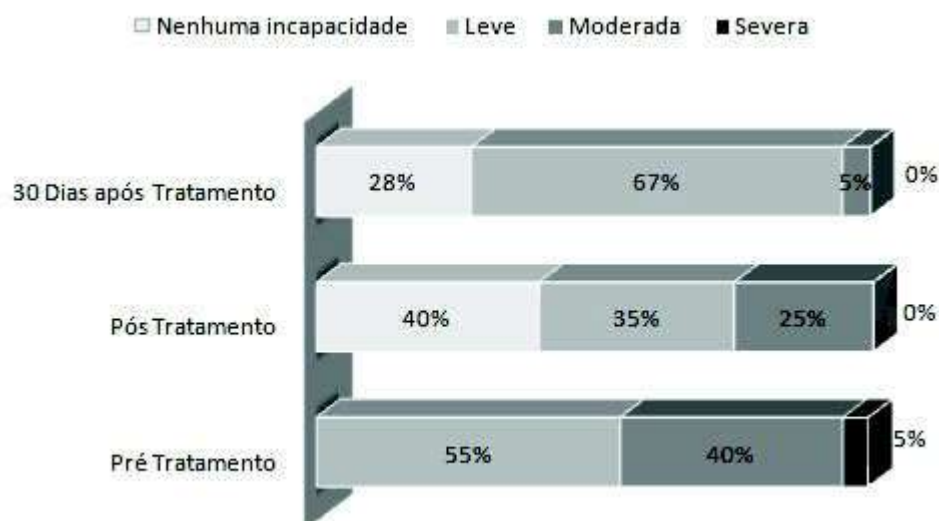
**Figura 6. Comparação do Índice de disfunção relacionado ao pescoço (IDP).** Dados apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. # Indica diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento do grupo (ANOVA com medidas repetidas, seguido do Teste de Bonferroni,  $P < 0,001$ ). MAV: Manipulação articular vertebral.

O IDP classifica os pacientes conforme o escore individual em: nenhuma incapacidade (0-7%), incapacidade leve (8-28%), moderada (29-48%) e severa (>48%). Como o Grupo MAV apresentou redução significativa nos escores com o tratamento, representamos na Figura 7 a distribuição dos pacientes conforme a classificação do IDP, antes e após o tratamento, e aos 30 dias. Ao final do tratamento, foi possível observar no grupo tratado com MAV redução no percentual de pessoas com incapacidade leve e moderada, e aumento no percentual de pessoas sem nenhuma incapacidade. Também, após o tratamento não há mais pacientes com incapacidade severa. Em 30 dias, sem tratamento, ainda é possível notar alteração na distribuição destes pacientes, havendo predomínio de pacientes com incapacidade leve, reduzido número de pacientes com incapacidade moderada e nenhum paciente com incapacidade severa.

No Grupo Exercício, 70% dos pacientes possuem dor levemente incapacitante antes do tratamento e os demais possuem incapacidade de moderada (10%) à severa (20%). Após o tratamento, 80% apresentavam incapacidade leve, 10% incapacidade moderada e 10% severa. Em 30 dias sem tratamento, 29% não apresentava incapacidade e 14% apresentavam incapacidade leve. Contudo, houve

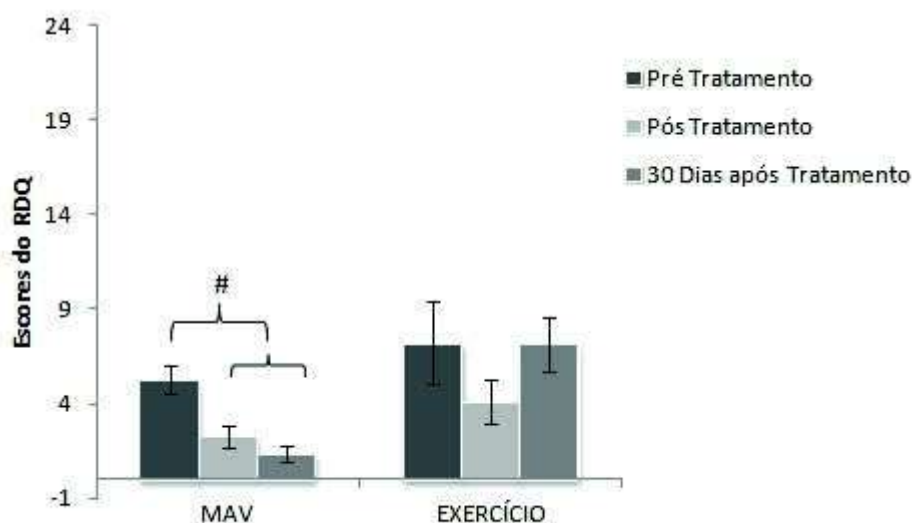


um ligeiro aumento no percentual de pacientes com incapacidade moderada (43%). Somente 14% apresentavam incapacidade severa ao final do tratamento.



**Figura 7. Estratificação dos pacientes do Grupo MAV, de acordo com o Índice de disfunção relacionado ao pescoço (IDP), nos três momentos.** Está representado o percentual de pacientes em cada classificação. MAV: Manipulação articular vertebral.

Segundo o RDQ (Figura 8), ambos os grupos não apresentavam ao início da pesquisa limitações expressivas. Apesar disso, as limitações apresentadas antes do tratamento de MAV foram reduzidas significativamente ( $P < 0,001$ ), mantendo-se baixas mesmo após 30 dias sem tratamento. No Grupo Exercício não houve alteração estatisticamente significativa. Os escores obtidos no Grupo MAV no pré-tratamento foram  $5,3 \pm 0,8$ , no pós-tratamento  $2,3 \pm 0,6$  e passados 30 dias  $1,3 \pm 0,4$ ; no Grupo Exercício os escores obtidos no pré-tratamento foram  $7,2 \pm 2,1$ , no pós-tratamento  $4,1 \pm 1,2$  e passados 30 dias  $7,1 \pm 1,4$  (valores apresentados como média  $\pm$  EP).

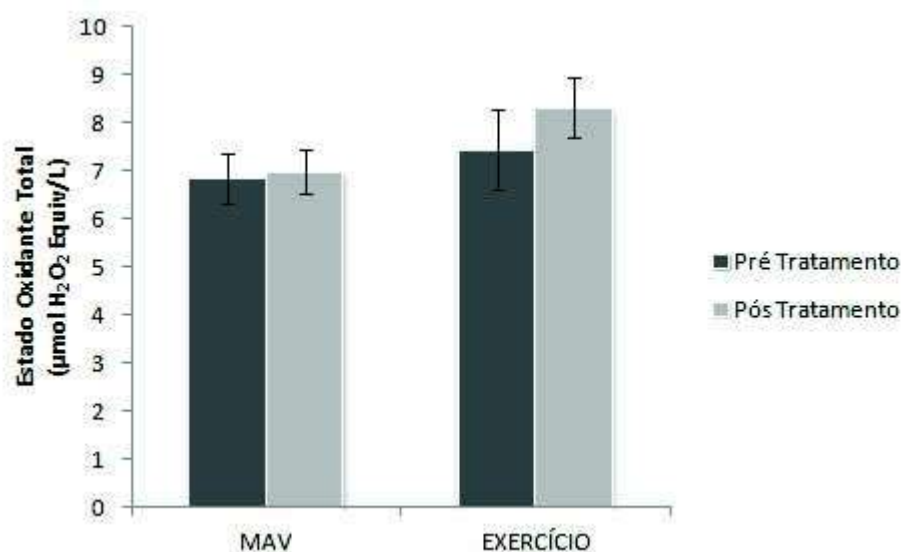


**Figura 8. Incapacidade associada à dor crônica segundo o questionário de limitações Roland-Morris.** Resultados apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. # Indica diferença significativa em relação ao valor pré-tratamento do grupo (ANOVA com medidas repetidas, seguido do Teste de Bonferroni,  $P < 0,001$ ). MAV: Manipulação articular vertebral.

### 6.3 Influência dos tratamentos sobre marcadores periféricos de estresse oxidativo e nitrosativo, e defesas antioxidantes.

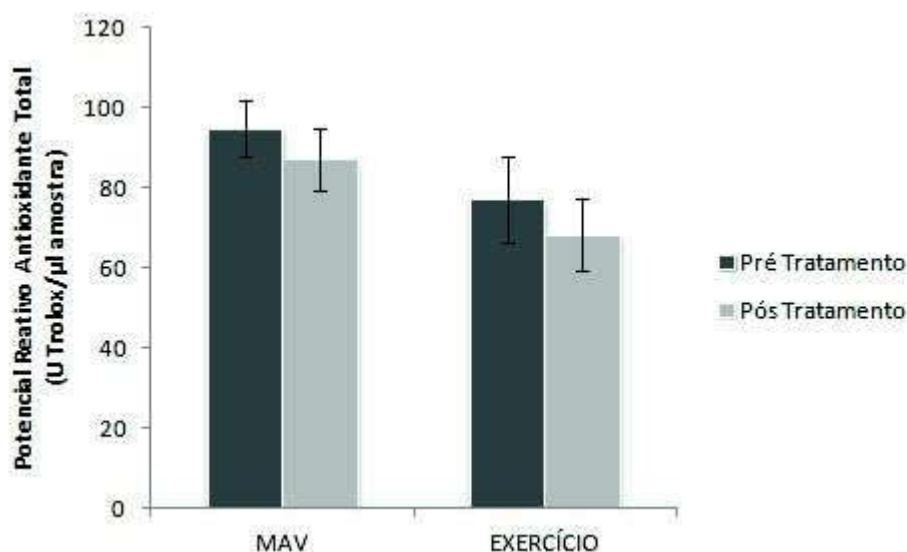
O presente estudo também teve por objetivo avaliar, em indivíduos com dor crônica cervical e/ou lombar, os efeitos do tratamento de MAV ou do programa de exercícios de resistência e estabilização da coluna vertebral sobre marcadores periféricos de dano oxidativo e nitrosativo, e defesas antioxidantes.

Em relação ao dano oxidativo os grupos apresentaram valores médios pré-tratamento semelhantes ( $6,84 \pm 0,54 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$  no pré-tratamento para o Grupo MAV e  $7,44 \pm 0,84 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$  pré-tratamento para o Grupo Exercício) (Figura 9). Os tratamentos não alteraram significativamente os valores iniciais ( $6,99 \pm 0,46 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$  no pós-tratamento para o Grupo MAV e  $8,32 \pm 0,62 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$  no pós-tratamento para o Grupo Exercício).



**Figura 9.** Estado oxidante total (expresso em micromolar de peróxido de hidrogênio equivalente por litro) em plasma de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=22) ou programa de Exercícios (n=12). Os valores representam média  $\pm$  erro padrão da média. Não foram detectadas diferenças significativas após os tratamentos ( $P > 0,05$ ; teste de *t* de Student pareado). MAV: Manipulação articular vertebral.

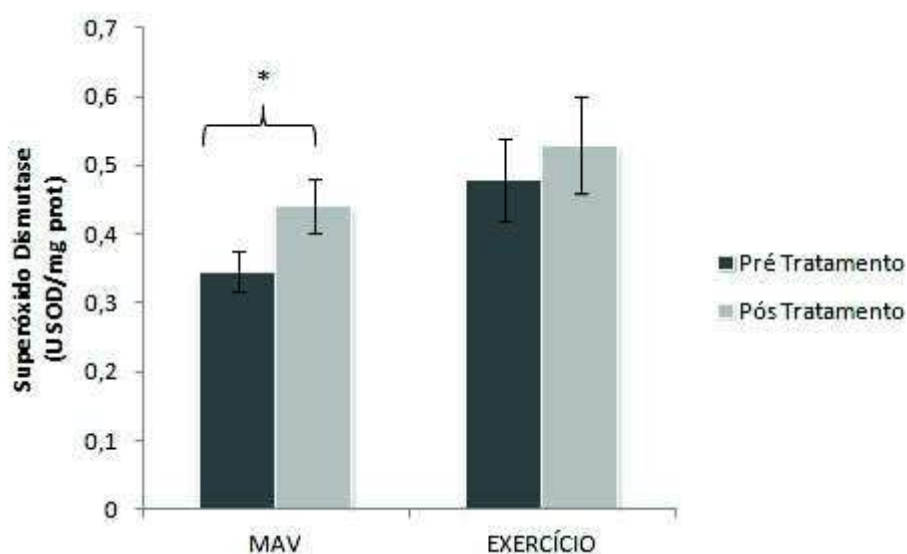
As defesas antioxidantes foram determinadas por meio do potencial reativo antioxidante total e da atividade das enzimas superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase. No Grupo MAV o valor médio do potencial reativo antioxidante total foi semelhante no pré ( $94,92 \pm 6,86$  U Trolox/  $\mu$ l amostra) e no pós-tratamento ( $87,13 \pm 7,55$  U Trolox/  $\mu$ l amostra). Da mesma forma, o Grupo Exercício também apresentou valores semelhantes no pré-tratamento ( $77,00 \pm 10,73$  U Trolox/  $\mu$ l amostra) e no pós-tratamento ( $68,42 \pm 9,10$  U Trolox/  $\mu$ l amostra) (Figura 10). A análise do potencial reativo antioxidante total foi realizada em todas as amostras exceto uma do Grupo MAV, devido à interferência de hemólise na amostra.



**Figura 10. Potencial reativo antioxidante total (expresso em unidades de Trolox por microlitro de amostra) em plasma de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=21) ou programa de Exercícios (n=12).** Os valores representam média  $\pm$  erro padrão da média. Não foram detectadas diferenças significativas após os tratamentos ( $P > 0,05$ ; teste de *t* de Student pareado). MAV: Manipulação articular vertebral.

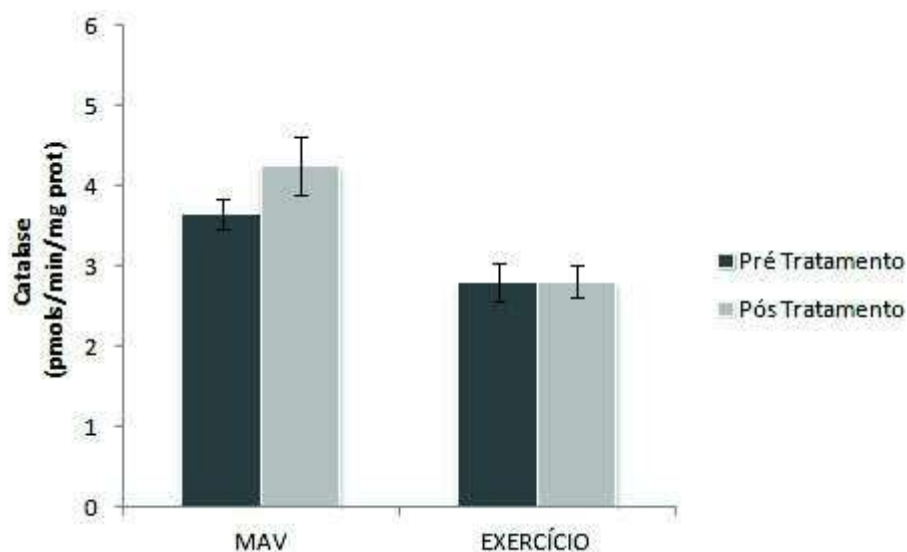
A enzima antioxidante catalase não apresentou modificações significativas com os tratamentos ao final de cinco semanas de intervenção. Por outro lado, as enzimas superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx) tiveram aumento significativo ( $P \leq 0,005$ ) com o tratamento de MAV em relação aos valores pré-tratamento.

Os valores apresentados da atividade antioxidante da SOD representam a quantidade de enzima por miligrama de amostra capaz de inibir em 50% a velocidade de auto-oxidação da adrenalina. A atividade da SOD no Grupo MAV foi aumentada em relação ao pré-tratamento (pré-tratamento  $0,34 \pm 0,03$  U SOD/mg proteína e pós-tratamento  $0,44 \pm 0,04$  U SOD/mg proteína;  $P=0,005$ ). No Grupo Exercício não houve alteração estatisticamente significativa (pré-tratamento  $0,48 \pm 0,06$  U SOD/mg proteína e pós-tratamento  $0,52 \pm 0,07$  U SOD/mg proteína) (Figura 11).



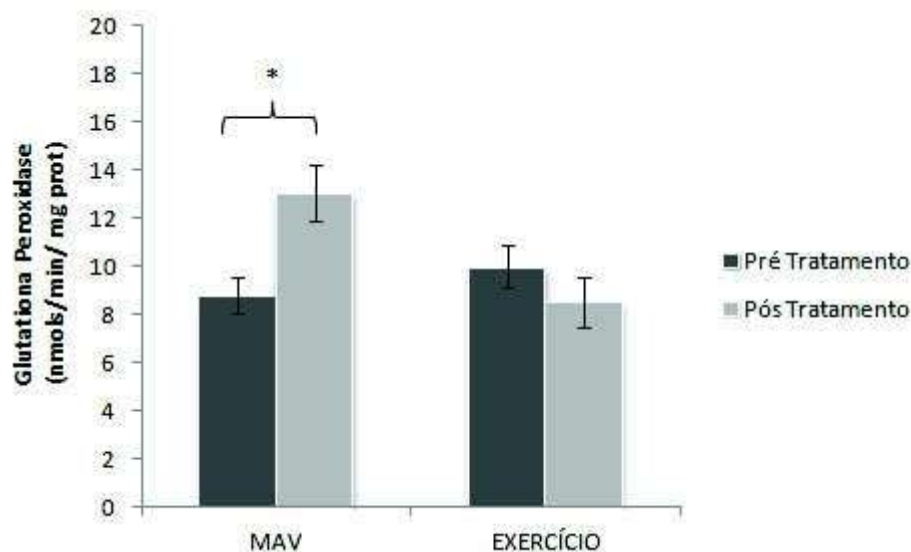
**Figura 11. Determinação indireta da atividade da enzima superóxido dismutase (expressa em unidades de SOD por miligrama de proteína) em eritrócitos de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=22) ou programa de Exercícios (n=12). Os valores representam média  $\pm$  erro padrão da média. \* Diferença estatisticamente significativa da atividade da enzima superóxido dismutase após o tratamento de MAV em relação ao pré-tratamento ( $P < 0,05$ ; teste de  $t$  de Student pareado). MAV: Manipulação articular vertebral.**

A atividade da enzima catalase não apresentou diferença significativa após o tratamento de MAV (pré-tratamento  $3,65 \pm 0,18$  pmols/min/mg de proteína e pós tratamento  $4,26 \pm 0,36$  pmols/min/mg de proteína (Figura 12). No Grupo Exercício também não houve mudanças estatisticamente significativas em relação aos valores obtidos antes do tratamento (pré-tratamento  $2,81 \pm 0,23$  pmols/min/mg de proteína e pós-tratamento  $2,81 \pm 0,20$  pmols/min/mg de proteína).



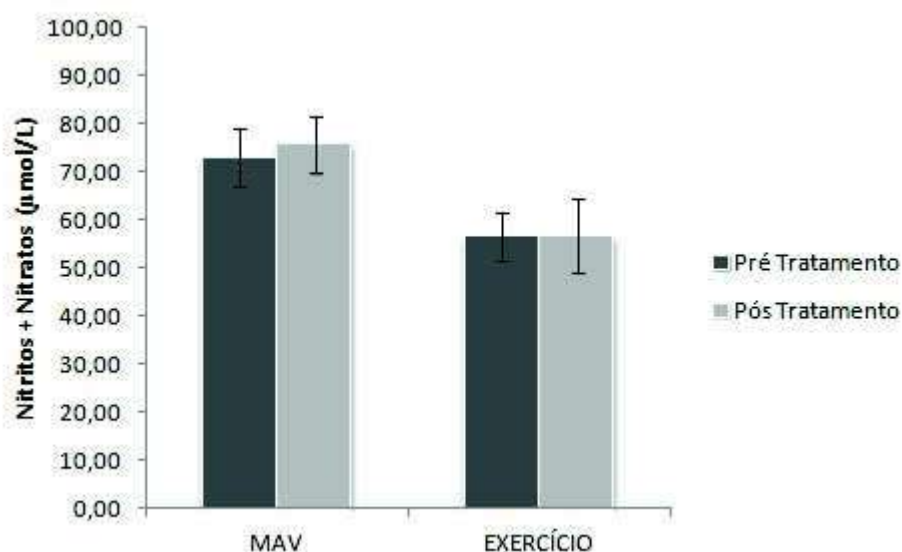
**Figura 12. Determinação da atividade da enzima catalase (expressa em picomols por minuto por miligrama de proteína) em eritrócitos de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=22) ou programa de Exercícios (n=12). Os valores representam média  $\pm$  erro padrão da média. Não foram detectadas diferenças significativas após os tratamentos ( $P > 0,05$ ; teste de  $t$  de Student pareado). MAV: Manipulação articular vertebral.**

Assim como a SOD, a atividade da enzima GPx aumentou significativamente após o período de tratamento com MAV ( $P=0,003$ ). Os valores referentes a atividade antioxidante da GPx, nesse grupo, são  $8,80 \pm 0,76$  nmols/min/mg proteína no pré-tratamento e  $13,03 \pm 1,16$  nmols/min/mg proteína no pós-tratamento. No Grupo Exercício, a atividade da GPx não alterou significativamente após o tratamento. Os valores são  $9,98 \pm 0,88$  nmols/min/mg proteína no pré-tratamento e  $8,49 \pm 1,06$  nmols/min/mg proteína no pós-tratamento (Figura 13).



**Figura 13. Determinação da atividade da enzima glutathione peroxidase (expressa em nanomols por minuto por miligrama de proteína) em eritrócitos de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=22) ou programa de Exercícios (n=12).** Os valores representam média  $\pm$  erro padrão da média. \* Diferença estatisticamente significativa da atividade da enzima glutathione peroxidase após o tratamento de MAV em relação ao pré-tratamento ( $P < 0,05$ ; teste de *t* de Student pareado). MAV: Manipulação articular vertebral.

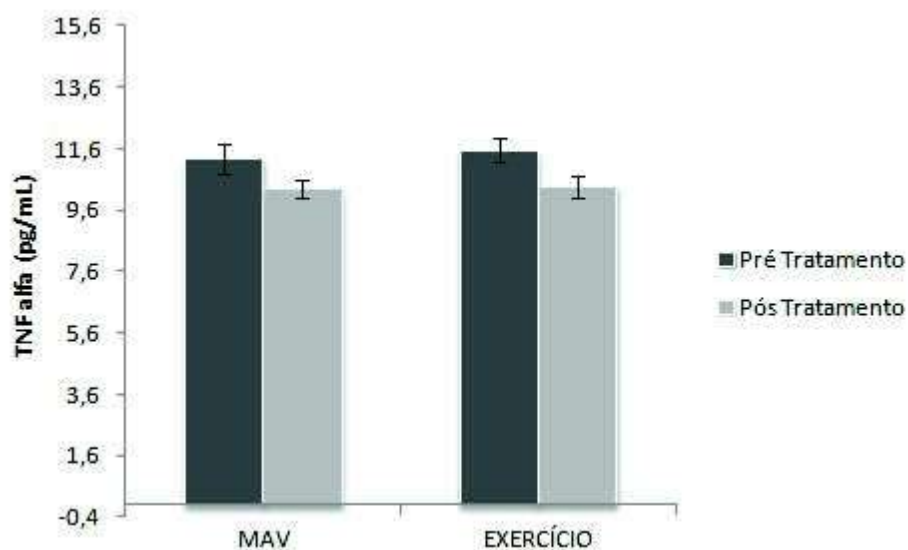
Os valores de nitritos e nitratos refletem uma medida indireta da concentração plasmática do óxido nítrico. A análise deste parâmetro foi realizada a partir dos resultados das amostras de apenas 20 componentes do Grupo MAV, pois nesta técnica a presença mínima de hemólise interfere na leitura, o que ocorreu em duas amostras do grupo. Os valores referentes aos nitrito+nitratos para o Grupo MAV foram semelhantes no pré-tratamento ( $73,00 \pm 5,93 \mu\text{mol/litro}$ ) e no pós-tratamento ( $75,90 \pm 5,84 \mu\text{mol/litro}$ ). O mesmo ocorreu no Grupo Exercício, onde os valores foram  $56,70 \pm 4,99 \mu\text{mol/litro}$ , no pré-tratamento, e  $56,80 \pm 7,71 \mu\text{mol/litro}$  no, pós-tratamento (Figura 14).



**Figura 14.** Determinação dos metabólitos do óxido nítrico, nitritos+nitratos (expressa em micromol por litro), em plasma de indivíduos sintomáticos para cervicálgia e/ou lombálgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=20) ou programa de Exercícios (n=12). Os valores representam média  $\pm$  erro padrão da média. Não foram detectadas diferenças significativas após os tratamentos ( $P > 0,05$ ; teste de  $t$  de Student pareado). MAV: Manipulação articular vertebral.

As concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$  não variaram significativamente após os tratamentos. No Grupo MAV os valores foram  $11,21 \pm 0,50$  pg/mL no pré-tratamento e  $10,54 \pm 0,29$  pg/mL no pós-tratamento. No Grupo Exercício, os valores foram  $11,56 \pm 0,39$  pg/mL no pré-tratamento e  $10,38 \pm 0,36$  pg/mL no pós-tratamento (Figura 15). Devido à disponibilidade do Kit, as determinações das concentrações de TNF- $\alpha$  foram realizadas em apenas 18 amostras do Grupo MAV e todas as amostras do Grupo Exercício.





**Figura 15.** Determinação da concentração do TNF- $\alpha$  (expressa em picogramas por mililitro) em plasma de indivíduos sintomáticos para cervicalgia e/ou lombalgia, antes e após os tratamentos, de MAV (n=18) ou programa de Exercícios (n=12). Não foram detectadas diferenças significativas após os tratamentos. Os valores representam média  $\pm$  erro padrão da média ( $P > 0,05$ ; teste de  $t$  de Student pareado). MAV: Manipulação articular vertebral.

## 7 DISCUSSÃO.

O presente estudo analisou os efeitos do tratamento de manipulação articular vertebral (MAV), de alta velocidade e baixa amplitude, na sintomatologia dolorosa e incapacitação de indivíduos com dor crônica cervical e/ou lombar, bem como os efeitos deste tratamento sobre marcadores periféricos de estresse oxidativo e nitrosativo, e defesas antioxidantes. Os mesmos parâmetros foram avaliados em indivíduos nas mesmas condições dolorosas tratados com um programa de exercícios de resistência e estabilização da coluna vertebral.

Os resultados apresentados neste estudo demonstram redução da percepção dolorosa e das incapacidades com o tratamento de MAV, tanto ao final quanto passados trinta dias após o tratamento. Estes resultados vêm de encontro ao descrito na literatura: que há evidência de alta qualidade da eficácia do tratamento com MAV na remissão de dores crônicas de origem musculoesquelética (BRONFORT et al. 2008, 2010; LEFEBVRE; PETERSON; HAAS, 2012; OSTELO, 2013; RUBINSTEIN et al, 2011). Os exercícios foram eficientes em reduzir a dor, mas não foram capazes de manter este benefício após 30 dias da sua interrupção. Em relação aos marcadores periféricos de estresse oxidativo e nitrosativo, e defesas antioxidantes, nosso principal achado foi o aumento da atividade das enzimas SOD e GPx após tratamento de cinco semanas com MAV.

As dores musculoesqueléticas, como a cervicalgia e a lombalgia de origens mecânica, são comumente associadas a lesões por esforço repetitivo e doenças ocupacionais do trabalho (CÔTE´ et al., 2008; HOY et al., 2012). Não obstante, a prevalência de dor cervical ocorre principalmente na população adulta ativa, na faixa etária dos 30 aos 50 anos, piorando o prognóstico com o avançar da idade (CÔTE´ et al., 2008; HOGG-JOHNSON et al., 2008). Por sua vez, a dor lombar é uma das alterações musculoesqueléticas mais comuns nas sociedades industrializadas, sendo o maior índice de pacientes pertencentes ao sexo feminino (ANDRADE; ARAÚJO; VILAR, 2005; HOY et al., 2012; PETERSON et al., 2012). A prevalência de dor lombar nas mulheres aumenta progressivamente dos 40 aos 69 anos de idade, enquanto nos homens o pico de prevalência ocorre um pouco antes, entre 40 e 50 anos de idade (HOY et al., 2012). A faixa etária dos pacientes deste estudo está de acordo com os dados apresentados na literatura.

A amostra estudada, independente do grupo, foi composta principalmente por mulheres. Dor cervical, do ombro, joelho e dor lombar são cerca de 1,5 vezes mais frequentes em mulheres que em homens (IASP, 2010). Fisiologicamente, as mulheres têm limiares de dor mais baixos (GAUMOND; SPOONER; MARCHAND, 2007); e, em média, apresentam queixa de dor mais intensa, mais frequente e de maior duração do que os homens em diferentes condições, inclusive experimentais (POPESCU et al., 2010). Isto pode estar relacionado a diferentes fatores. Tanto mecanismos biológicos (genes, hormônios), quanto fatores psicológicos e sócio-culturais, estão envolvidos nas diferenças sexuais em resposta à dor (POPESCU et al., 2010). Além disso, a musculatura esquelética feminina também possui desvantagem metabólica e estrutural em relação à masculina e por isso está mais propensa à fadiga e lesões por esforço repetitivo (MURIAS et al., 2013). Por outro lado, aparentemente, as mulheres externalizam mais facilmente suas dores e buscam com mais frequência cuidados de saúde (MOORE; ECLESTON; KEOGH, 2013).

As dores de origem musculoesquelética nas regiões lombar ou região cervical frequentemente aparecem combinadas ou podem estar associadas a outras queixas secundárias, como dores nas extremidades e cefaleia (HARTVIGSEN et al., 2013; *US Department of Labor*, 2012). No presente estudo, em cerca de metade da amostra estudada, a lombalgia e a cervicalgia aparecem combinadas e mais da metade da amostra, em ambos os grupos, relatam queixas secundárias, sendo a maioria dessas relacionadas às extremidades. Em um estudo realizado em pacientes com cervicalgia, 82% dos pacientes relatavam queixas secundárias, sendo a dor de cabeça e a lombalgia as mais frequentes (HANELINE et al., 2006).

Em relação à sintomatologia dolorosa, antes do tratamento, os pacientes apresentavam dor de intensidade moderada. A intensidade de dor pode ser considerada moderada quando os valores reportados pelos pacientes forem de 50 a 60% em escala numérica, ou ser considerada severa quando forem maiores que 70% (HANELINE et al., 2006). Como pôde ser observada nos resultados, a intensidade de dor verificada antes do tratamento foi, em ambos os grupos, um pouco superior a 60%, em escala analógica de 0 a 100 milímetros. Contudo, a interpretação da sensação dolorosa envolve muito além de aspectos físico-químicos de transdução e transmissão do estímulo doloroso. Para cada paciente a percepção

da dor é única, subjetiva e pessoal, pois ela é influenciada por fatores sensoriais, afetivos, cognitivos, sociais e comportamentais. O contrário também é verdadeiro. A dor afeta a maioria das dimensões da qualidade de vida, incluindo os domínios físico e psicológico, o nível de independência e a saúde em geral do indivíduo (PEDROSA et al., 2011; CROMBEZ et al., 2012). Neste estudo, a EGDC demonstrou que pelo menos 50% dos pacientes, nos dois grupos, possuíam dor de alta interferência, moderadamente à gravemente limitante. Estes resultados estão de acordo com a estimativa de que uma em cada cinco pessoas sofre de dor crônica, de intensidade moderada à grave, e que destas, uma em cada três é incapaz de manter uma vida independente (PEDROSA et al., 2011). Isto indica severas limitações.

A intensidade da dor, embora diretamente relacionada, não é o único agravante que contribui para o surgimento de limitações na vida diária ou incapacitação. A duração dos sintomas dolorosos é um dos aspectos mais impactantes na vida de um indivíduo, pois mesmo quando leve ou moderada, ao ser persistente, a dor interfere em aspectos cognitivos, psicológicos e comportamentais. Os pacientes investigados nesse estudo apresentavam dor crônica, a maioria entre 24 e 120 meses de apresentação dos sintomas. Define-se como crônico os sintomas dolorosos quando estes persistem por pelo menos três meses contínuos (IASP, 2010). Embora muitas vezes ignorada, é importante avaliar a persistência da dor junto ao tempo de apresentação dos sintomas. A EGDC possui uma questão específica para determinar se os sintomas são persistentes ou não, que leva em consideração o número de dias que o paciente apresentou dor nos últimos 180 dias. Para ser considerada persistente, a dor deve estar presente por 90 dias ou mais, o que foi demonstrado em mais de 90% dos pacientes de ambos os grupos. Podemos considerar, neste caso, que a amostra estudada apresentava dor crônica contínua ou persistente nos últimos seis meses.

Como previamente mencionada, a intensidade de dor relatada pelos pacientes antes dos tratamentos, com manipulação articular vertebral ou com o programa de exercícios, foi moderada. Após cinco semanas de tratamento, ambos os grupos apresentaram redução na EVA, para níveis considerados de intensidade leve, menores que 40 pontos (em escala de 0-100). Conforme o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica”, estabelecido pelo Ministério da Saúde (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Portaria N°1083, de 02 de outubro de 2012), a

dor na EVA deve ser maior que 4 pontos (em escala de 0 a 10) para ser clinicamente relevante e o tratamento deve reduzir em pelo menos 50% o escore de dor na EVA para ser considerado bem-sucedido. A redução na intensidade de dor dos pacientes que participaram do estudo não foi apenas estatisticamente significativa após o tratamento, mas também foi clinicamente relevante, para ambos os grupos, uma vez que houve redução de 50% em relação ao pré-tratamento.

Após o intervalo de trinta dias sem tratamento, apenas o Grupo MAV permaneceu com escores baixos de dor. No grupo que recebeu como tratamento o programa de exercícios, passado o intervalo, os escores de dor retornaram a valores próximos dos iniciais. Além disso, foram maiores que 40 pontos (equivalente a 4 pontos em escala de 0 à 10) na EVA. Isto demonstra que a MAV, dependendo da frequência e duração do tratamento, pode ter efeito positivo prolongado na dor percebida pelos pacientes. Por outro lado, a interrupção do programa de exercícios após cinco semanas de intervenção, parece ser negativa na percepção dolorosa dos pacientes. Exercícios terapêuticos são eficazes em reduzir a dor e incapacidade para lombalgia crônica, e melhorar a função em longo prazo (VAN MIDDELKOOP et al., 2011). Para tanto, parece ser necessário periodicidade na execução dos exercícios e manutenção contínua. O alívio da dor é relatado em estudos com período de duração de 6 a 12 semanas de atividade física (LEITE, et. al., 2008; PALHARES; RODRIGUES; RODRIGUES, 2002; PEREIRA; FERREIRA; PEREIRA, 2010), mas pouco se sabe dos resultados após a interrupção dos exercícios.

Diferentemente dos achados com a EVA, a avaliação dos limiares mecânicos de dor dos pacientes, para as regiões cervical e lombar, não sofreram modificações significativas com qualquer dos tratamentos. Meeus et al. (2010) não observaram diferenças significativas nos limiares de dor à pressão comparando indivíduos saudáveis e pacientes com dor lombar crônica. Os mesmos autores relatam aumento na média dos limiares de dor após exercício aeróbio submáximo. Foi constatado no presente estudo que o limiar mecânico de dor aumentou apenas para a região dorsal e com o tratamento de MAV, e não com os exercícios. Um estudo demonstra que a manipulação da coluna vertebral torácica pode ser eficaz para o tratamento da dor cervical (BRONFORT et al., 2010). O aumento do limiar de dor a pressão nesta região pode ter contribuído na redução da cervicalgia nestes pacientes.

O limiar de dor a pressão fornece uma avaliação quantitativa da percepção sensorial de estímulos mecânicos e pode indicar possíveis anormalidades no processamento nociceptivo (STERLING, 2011). No entanto, existem limitações na interpretação dos achados. A algometria não determina se o aumento da percepção da dor é o resultado de mudanças na excitabilidade neuronal ou se deriva da percepção exagerada da dor em centros cerebrais superiores (STERLING, 2011). Além disso, a algometria pode ser insuficiente para identificar a hipersensibilidade sensorial se os valores normais na população de interesse não estiverem disponíveis para efeitos de comparação (WALTON et al., 2011a, 2011b), o que ocorre neste estudo. Contudo, para Walton et al. (2011a) isto não é importante se a intenção for de controlar a mudança no limiar de dor ao longo do tempo, no mesmo paciente.

A dor crônica de origem mecânica e ocupacional, diferentemente da dor mecânica aguda que normalmente cede com o tempo, é persistente e pode causar com o tempo severa incapacidade no indivíduo (CARROLL et al., 2008). A realização de atividades diárias como vestir-se, ler, dirigir, entre outras ações cotidianas, é afetada pela condição dolorosa (VERNON, 2008). Aproximadamente 10% dos indivíduos com dor no pescoço, leve ou intensa, mas não incapacitante, pode apresentar incapacidade passados doze meses sem tratamento (CÔTE' et al., 2004). A dor lombar crônica pode ser muito debilitante, acarretando em alterações de movimento e deambulação, podendo desta forma levar o sujeito há um estado de incapacidade (KOVACS, et al., 2005; RIBERTO et al., 2011; SAUER; BURRIS; CARLSON, 2010). Os indivíduos que participaram do nosso estudo apresentavam certas limitações em função do quadro doloroso, demonstradas por meio dos escores obtidos nos questionários específicos de incapacidades para cervicalgia e para lombalgia, o IDP e o RDQ, respectivamente. Outro fator importante avaliado foi a percepção geral de saúde pelos indivíduos, acessada por meio do questionário autoaplicável SF-36.

De fato, estudos destacam que a qualidade de vida de indivíduos que apresentam quadro de lombalgia crônica é inferior a de pessoas que não referem tal algia, podendo ser reflexo de danos em aspectos funcionais e emocionais (RABINI, et al., 2007). A personalidade do indivíduo que sente algum tipo de dor pode ser alterada, pois a dor não apenas influencia na capacidade de realizar as tarefas

diárias, como também perturba a vida do sujeito em suas relações com os outros (ECCLESTON, 2013). Ao analisarmos no presente estudo os aspectos físicos e mentais, em ambos os grupos, observamos que antes do tratamento os pacientes apresentavam em média escores próximos de 40 no SF-36. Em indivíduos saudáveis considera-se 50 pontos o valor médio para os dois espectros de saúde do SF-36, o físico e o mental (WARE, 2003). Contudo, foi observado em uma amostra brasileira que indivíduos saudáveis apresentam média de 54,9 pontos para componentes físicos e 54,0 para componentes mentais, enquanto numa amostra com queixas de doenças ou condições crônicas, estes valores decaem progressivamente à medida que aumentam as queixas. Segundo os autores, as principais condições crônicas relatadas foram problemas de coluna (36%) e hipertensão (28%). Aqueles pacientes com três ou mais destas condições apresentavam 41,3 pontos e 45,7 pontos, para componentes físicos e mentais, respectivamente (LAGUARDIA et al., 2011). Estes valores são muito próximos aos encontrados no pré-tratamento para os pacientes do Grupo MAV e para o Grupo Exercício. Ao final do tratamento de MAV, os escores foram acima de 50 pontos em ambos os aspectos. No Grupo Exercício chega próximo aos 50 pontos, mas apenas para os componentes mentais.

A melhora dos componentes físicos observada no SF-36 para o grupo MAV se manteve por 30 dias após a interrupção do tratamento. Este resultado acompanha aqueles da percepção dolorosa, observada pela EVA. No SF-36, os componentes físicos certamente são mais sensíveis aos tratamentos que visam doenças físicas, ao passo que os componentes mentais são mais sensíveis a medicamentos e terapias que visam doenças mentais (LAGUARDIA et al., 2011). As modificações observadas nos componentes mentais dos pacientes, tanto com o tratamento de MAV quanto com os exercícios, demonstram que a dor crônica pode ter origem física, mas que as repercussões são globais, incluindo diferentes aspectos que se refletem inclusive na saúde mental. A melhora em componentes mentais possivelmente está associada a aspectos motivacionais desencadeados por ambos os tratamentos, e que possuem efeitos na percepção dolorosa e no comportamento do indivíduo perante a dor (VAN DAMME; CROMBEZ; ECCLESTON, 2008). Além disso, não se pode descartar o efeito placebo de qualquer tratamento quando abordamos a dor em suas múltiplas facetas

(BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2011).

Em se tratando de incapacidades devido à dor, os questionários empregados neste estudo demonstraram que as condições crônicas de dor cervical ou lombar interferiam leve ou moderadamente nas atividades de vida diária dos participantes de ambos os grupos experimentais. A incapacitação relacionada à cervicalgia foi mais perceptível do que aquela determinada pela lombalgia. Antes do tratamento constatou-se por meio do IDP incapacidade leve a moderada na maior parte da amostra e um pequeno percentual de pacientes que apresentava incapacidade severa. Após o tratamento de MAV, 40% dos pacientes não apresentavam incapacidades e a maioria dos demais apresentavam incapacidade leve, sendo que nenhum dos pacientes apresentava incapacidade severa. Passados 30 dias após o encerramento do tratamento, 26% permaneciam sem incapacitação e 67% apresentavam apenas incapacidade leve. A melhora no IDP e o benefício prolongado do tratamento de MAV reforçam os achados referentes à percepção dolorosa.

Em estudo prévio com pacientes do sexo masculino que apresentavam cervicalgia demonstrou-se que a maioria tinha incapacidade leve ou moderada antes do tratamento com MAV por duas semanas, sendo o índice de incapacidade inicial igual a 25% e final de 17% (KOLBERG et al. 2010, 2012). Resultados semelhantes foram obtidos por Hoppenbrouwers et al. (2006), em que o tratamento de MAV demonstrou ser eficaz na redução das limitações impostas pela cervicalgia (HOPPENBROUWERS et al., 2006).

No Grupo Exercício houve redução média de apenas 7% no IDP após o tratamento, que não foi estatisticamente significativa nem clinicamente relevante. Sabe-se há longa data que a reabilitação total de qualquer lesão inclui exercícios para restaurar a função articular, a flexibilidade e a força dos músculos, assim como tem papel importante para equilibrar e controlar o sistema sensorio-motor (GRIEVE, 1994). Outro fator importante é que para executar um programa de exercícios faz-se necessária uma combinação de frequência, intensidade, duração e modalidade. Acredita-se, portanto, que os indivíduos tratados com o programa de exercícios possivelmente não obtiveram melhora significativa no IDP porque o estudo compreendeu um período curto de aplicação. Isto pode ter influenciado também os



resultados de incapacidade relacionada à lombalgia.

Inicialmente, os pacientes apresentavam em torno de 20% e 29% de incapacidade relacionada à lombalgia para o Grupo MAV e para o Grupo Exercício, respectivamente. Mesmo com valores baixos iniciais, houve redução nas limitações após o tratamento de MAV, o que pode ser observado também após 30 dias do término do tratamento. Bavaresco e Bertolini (2006) concluíram que a manipulação vertebral, além de diminuir a dor gradativamente, aumenta a mobilidade e diminui a incapacidade funcional. Walker et al. (2010) também constataram melhora de curto prazo em relação a incapacidades em grupos que receberam quiropraxia, inclusive mais significativa quando comparada a outras terapias. Acompanhamento em curto prazo pode ser considerado quando a avaliação dos resultados é realizada a menos de um mês depois da randomização, em médio prazo quando acontece entre um e seis meses e longo prazo quando for acima de seis meses (WALKER et al., 2010).

Nas diretrizes desenvolvidas em conjunto pela *American Pain Society* e *American College of Physicians* (CHOU et al., 2007), a MAV foi um dos oito métodos recomendados para dor lombar crônica e subaguda, com efeito moderado. Segundo estas diretrizes, considera-se benefício pequeno: média de 5 a 10 pontos na EVA (de 100 pontos), 1 a 2 pontos no RDQ e 10 a 20 pontos no Índice de Incapacidade de Owestry; benefício moderado: média de 10 a 20 pontos na EVA, 2 a 5 pontos no RDQ e 10 a 20 pontos no Índice de Incapacidade de Owestry; e benefícios grandes: média maior de 20 pontos na EVA, maior do que 5 pontos no RDQ e maior do que 20 pontos no Índice de Incapacidade de Owestry. Desta forma, levando em consideração apenas dois destes parâmetros, a EVA e o RDQ, e que após o tratamento de MAV houve redução média de 30 pontos na EVA e de 3 a 4 pontos no RDQ, os resultados do nosso estudo confirmam que a MAV possui pelo menos benefício moderado para lombalgia crônica.

Exercícios terapêuticos são comumente usados para tratar a dor lombar crônica e estão entre as várias intervenções consideradas moderadamente eficazes (CHOU et al., 2007; HAYDEN et al., 2012). Após o período de tratamento, no Grupo Exercício, verificamos redução de 29 pontos na EVA e 3 pontos no RDQ, mas que não se manteve por 30 dias. Apesar de não ter sido uma redução estatisticamente significativa quando comparada ao pré-tratamento do grupo, se considerarmos as

determinações das diretrizes, o benefício dos exercícios foi moderado e está de acordo com o conhecimento descrito na literatura. O tamanho da amostra neste grupo provavelmente foi um dos fatores contribuintes para que essa diferença não fosse estatisticamente significativa. Além disso, o percentual de indivíduos com lombalgia no Grupo Exercício (25%) foi maior que no Grupo MAV (14%) e pode ter influenciado o resultado.

Os efeitos da MAV sobre a percepção dolorosa e a incapacitação dos indivíduos com dor crônica cervical e/ou lombar, demonstrados no presente estudo, apoiam os relatos da literatura. Porém, os efeitos fisiológicos deste tratamento não estão completamente elucidados. Considerando o envolvimento de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio na patofisiologia da dor (AFONSO et al, 2007; HADDAD, 2007; LEE; CHUNG; CHUNG, 2010; NISHIO et al., 2013; TAKAHASHI; MIKAMI; YANG, 2007), nosso estudo se propôs a avaliar o efeito da MAV e de exercícios de resistência e estabilização da coluna vertebral sobre marcadores periféricos de estresse oxidativo e nitrosativo. Para tanto, avaliou-se o estado oxidativo total e a produção de óxido nítrico, por meio de seus metabólitos nitritos+nitratos. O sistema antioxidante de defesa foi avaliado pela mensuração do potencial reativo antioxidante total e pelas atividades das enzimas antioxidantes SOD, catalase e GPx. Por fim, determinaram-se as concentrações de TNF- $\alpha$ , um importante marcador relacionado com inflamação em doenças articulares (LOBBEZOO et al., 2004; ÜÇEYLER et al., 2008).

O presente estudo demonstrou que o tratamento com MAV de indivíduos com dor crônica cervical e/ou lombar, por cinco semanas, aumenta a atividade das enzimas SOD e GPx, sem alterações sistêmicas significativas na atividade da catalase ou do potencial reativo antioxidante total. Também não se observou alterações em dano oxidativo ou metabólitos do NO no plasma, após o tratamento. O programa de exercícios de estabilização e alongamento para as regiões cervical e lombar, por cinco semanas, não alterou significativamente os parâmetros bioquímicos avaliados.

Em estudo anterior com pacientes que apresentavam dor cervical, observamos aumento da atividade da catalase após duas semanas de tratamento de MAV, distribuído em três sessões por semana, enquanto que nenhuma alteração

significativa foi observada nas atividades da SOD e GPx. Contudo, a atividade da GPx demonstrou uma tendência para aumentar neste curto período de tratamento (KOLBERG et al. 2010, 2012). Considerando isso e os resultados do presente estudo, o efeito da MAV sobre as atividades de enzimas antioxidantes parece depender da duração e da frequência do tratamento.

O dano oxidativo, por sua vez, pode ter sido controlado por diminuição nas concentrações dos precursores do peroxinitrito, o NO e o ânion superóxido (TRUJILLO; FERRER-SUETA; RADI, 2008). A enzima SOD é responsável pela dismutação do radical superóxido à  $H_2O_2$  (MATÉS, 2000), o que reduz a disponibilidade do radical superóxido para reagir com NO e formar o peroxinitrito, um potente agente oxidante (ROBERTS et al., 2010; SALVEMINI; NEUMANN, 2010). Assim, o aumento da atividade da SOD no plasma dos pacientes tratados com MAV contribui para reduzir a disponibilidade de superóxido, uma molécula com importante papel no processo de sensibilização central (LEE; CHUNG; CHUNG, 2010; NISHIO et al., 2013).

Quando o tecido nervoso sofre alguma injúria, normalmente ocorre aumento da produção de peroxinitrito (SALVEMINI; NEUMANN, 2010). Por outro lado, o  $H_2O_2$  também tem um potencial de dano elevado. Um dos papéis do  $H_2O_2$  é o de contribuir para a sensibilização central. Guedes et al. (2008) sugerem envolvimento do  $H_2O_2$  na sinalização intracelular e possivelmente no desenvolvimento da dor crônica. O  $H_2O_2$  promove a liberação de cálcio das reservas intracelulares e com isso afeta a atividade sináptica dos interneurônios do corno dorsal da medula espinal. Isto resulta na sensibilização destes neurônios e conduz a padrões pró-nociceptivos (NISHIO et al., 2013; RHEE et al., 2005; TAKAHASHI; MIKAMI; YANG, 2007). Como a GPx é uma das enzimas envolvidas na degradação do  $H_2O_2$ , é possível que o aumento da sua atividade nos eritrócitos dos pacientes tratados com MAV tenha contribuído para a analgesia desse tratamento.

No entanto, o  $H_2O_2$  e o peroxinitrito não têm apenas efeitos deletérios. Eles podem atuar como mensageiros intracelulares que modulam sistemas neurotransmissores (KIM, 2011; RHEE et al., 2005). Por esta razão, é importante manter as concentrações intracelulares destas moléculas dentro de valores fisiológicos, o que pode ser obtido com a atividade das enzimas antioxidantes. As

enzimas catalase e GPx são importantes para a desintoxicação de  $H_2O_2$  (VALKO et al. 2007). A catalase é a primeira enzima que parece estar envolvida no sistema antioxidante após lesões do sistema nervoso periférico (GUEDES et al., 2006; NAZIROĞLU, 2012). A GPx, por sua vez, parece ser importante contra o efeito pró-oxidante mais tarde (GUEDES et al., 2006).

Isto está de acordo com os nossos resultados anteriores e com os atuais. No estudo anterior demonstramos que a atividade da catalase aumentou após a terceira sessão de MAV, sendo ainda maior após seis sessões (KOLBERG et al., 2010). No entanto, descrevemos apenas uma tendência ao aumento na atividade da GPx neste mesmo período e frequência de tratamento (KOLBERG et al. 2012). No presente estudo demonstramos que a MAV, por cinco semanas de tratamento, aumentou a atividade da GPx, mas não foi observada mudança significativa na catalase, embora esta pudesse estar aumentada no início do tratamento.

Ao compararmos os valores pré e pós-tratamento da atividade da catalase no Grupo MAV, estes parecem mais elevados após o tratamento, mas não significativamente. Este achado, em conjunto com nosso primeiro estudo, nos permite sugerir que há um aumento desta enzima no início do tratamento e reforça o efeito do tempo de intervenção na atividade dessa enzima antioxidante. Além disso, nossos resultados demonstram o papel tardio da GPx no restabelecimento do equilíbrio oxidativo com o tratamento de MAV.

É possível que os efeitos do tratamento de MAV possam estar relacionados com a resposta do sistema imunitário. Estudos demonstram uma estreita relação entre o balanço oxidativo e o sistema imunitário. Algumas citocinas podem induzir a expressão da SOD. O TNF- $\alpha$  e a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) são citocinas envolvidas no processo de transdução de sinal que conduz à ativação do gene da SOD, possivelmente com o propósito de proteger os tecidos normais de danos (VO et al., 2013). A interleucina-6 (IL-6) também pode, indiretamente, favorecer a expressão da SOD, por meio do aumento de IL-1 e TNF- $\alpha$  (CHANDRASEKAR; COLSTON; FREEMAN, 1997). Alguns estudos sugerem aumento de citocinas pró-inflamatórias no sangue de pacientes com dor de origem mecânica no pescoço ou na coluna lombar (ROY; BOUCHER; COMTOIS, 2010; TEODORCZYK-INJEYAN et al., 2011). O tratamento de MAV, por sua vez, parece reduzir algumas destas citocinas pró-

inflamatórias (ROY; BOUCHER; COMTOIS, 2010; TEODORCZYK-INJEYAN et al., 2006; 2008; 2010). Indivíduos tratados com uma única sessão de MAV apresentaram uma atenuação dependente do tempo na produção das citocinas inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , o que foi determinado em sobrenadante de cultura de células de amostras de sangue destes pacientes (TEODORCZYK-INJEYAN; INJEYAN; RUEGG, 2006).

Em nosso estudo, não se observaram modificações significativas nas concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$  após a MAV. Os valores obtidos tanto no pré- quanto no pós-tratamento estavam na faixa de normalidade determinada para indivíduos saudáveis (abaixo de 15,6 pg/mL, conforme manual do KIT EZHTNFA, MILLIPORE). Contudo, a atividade da SOD aumentou significativamente nos eritrócitos dos pacientes. Isso sugere que o acréscimo na atividade desta enzima não deve estar relacionado, na situação experimental estudada, com o aumento da sua expressão gênica. Porém, é necessário cautela na interpretação destes dados, pois a expressão e a atividade da SOD podem ser reguladas por diferentes fatores e de forma independente (VO et al., 2013).

No processo inflamatório dos tecidos, não apenas as espécies reativas de oxigênio estão aumentadas, mas também há maior produção de NO (ROBERTS et al., 2012). O NO é sintetizado a partir da L-arginina, e pode agir como um importante regulador da vaso regulação, da transmissão neuronal, da resposta imunitária e da apoptose celular (WU et al., 2003). A produção excessiva de NO, após a indução da enzima óxido nítrico induzível (iNOS), tem sido proposta como um fator importante envolvido no dano tecidual (WU et al., 2003). Curiosamente, Mazzetti et al. (2001) encontraram altos níveis de metabólitos do NO em condrócitos estimulados com IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , e estes níveis foram maiores em condrócitos de pacientes com osteoartrite do que de pacientes com artrite reumatoide. Outro estudo demonstrou que os níveis de NO foram significativamente maiores num grupo com lombalgia crônica antes de um programa de exercícios físicos (MEUUS et al., 2010). Além disso, os níveis de metabólitos do NO foram maiores em indivíduos com dor cervical de origem mecânica comparados com controles saudáveis, o que provavelmente está relacionado com a ativação de mediadores pró-inflamatórios (TEODORCZYK-INJEYAN et al., 2011).

As concentrações de metabólitos do NO encontradas no nosso estudo antes dos tratamentos assemelham-se aquelas demonstradas por Teodorczyk-Injeyan et al. (2011). Estes autores encontraram variações de 12-106  $\mu\text{mol/L}$  em soro de pacientes com dor, maiores que em indivíduos saudáveis, de 9-28  $\mu\text{mol/L}$ . Os nossos resultados em plasma variaram de 47-161  $\mu\text{mol/L}$  no Grupo MAV e 42-88  $\mu\text{mol/L}$  no Grupo Exercício, no pré-tratamento. Estes resultados confirmam que o NO está elevado no sangue de indivíduos com dor crônica de origem mecânica e pode contribuir para os sintomas de dor. No entanto, é importante ressaltar que nenhuma alteração significativa foi observada em metabólitos do NO após o tratamento de MAV ou com o programa de exercícios. Parece que esses tratamentos não induzem qualquer alteração na formação de NO, a qual deve estar, possivelmente, aumentada pela presença de dor.

De fato, o NO tem sido implicado em múltiplos mecanismos envolvendo sensibilização central e periférica (CURY et al., 2011; DI PENTA et al., 2013; RYU et al., 2010). Contudo, o NO parece ter efeito controverso, pode tanto mediar a nocicepção como induzir um efeito analgésico. O papel do NO parece estar relacionado com diversos fatores do microambiente celular como, por exemplo, a excitabilidade neuronal (CURY et al., 2011). Respostas mal adaptadas podem ocorrer em neurônios sensoriais ao longo de toda a via nociceptiva no sistema nervoso central, resultando em formação e manutenção das concentrações de NO, observadas em situações de dor espontânea e hipersensibilidade (GOECKS et al., 2012; SCHEID et al., 2013) A manutenção das concentrações de NO nos pacientes analisados em nosso estudo podem ser consequência destas respostas mal adaptativas. Frente a manutenção dos níveis desta molécula, o aumento da atividade da SOD, observado em resposta ao tratamento de MAV, pode estar contribuindo para a redução do  $\text{O}_2^{\bullet-}$  e desta forma de peroxinitrito.

Outra hipótese plausível para a influência da manipulação articular na regulação entre pró- e antioxidantes poderia ser a modificação do fluxo sanguíneo regional e diluição de agentes pró-oxidantes formados localmente. Um estudo utilizando termografia digital demonstrou que ocorre resfriamento da temperatura cutânea no momento e imediatamente após a manipulação articular instrumentalmente assistida, seguida de retorno rápido da temperatura nos próximos minutos (RICHARD; BOUCHER; COMTOIS, 2008). Esta alteração de temperatura

ocorre pela variação da perfusão do tecido e pode ser útil para remover metabólitos inflamatórios residuais a partir do local da lesão. Além disso, devido a sua capacidade de reação com o peroxinitrito e também com o NO, a hemoglobina é considerada um dos principais antioxidantes na circulação (ROMERO et al., 2003). De fato, a oxi-hemoglobina é capaz de reagir com o NO à meta-hemoglobina e nitrato, regulando as concentrações desta molécula no sangue (ARTEEL; BRIVIBA; SIES, 2000). Também o peroxinitrito pode ser eliminado por isomerização, pela catalisação por algumas proteínas heme, como a oxi-hemoglobina e a metamioglobina (RADI et al., 2000; ROMERO et al., 2003). Cabe ressaltar que a atividade da Cu,Zn-SOD no endotélio parece estar envolvida na liberação do NO (WOLIN, 2000). Assim, é preciso considerar a hipótese de participação das interações endoteliais em nossos resultados.

Em relação aos exercícios, sabemos que níveis baixos e fisiológicos das EAO são necessários para a produção de força normal no músculo esquelético, mas que em altas concentrações podem resultar em disfunção contrátil, fraqueza e fadiga muscular (POWERS; JACSON, 2008). De fato, o exercício intenso e prolongado pode resultar em dano oxidativo para as proteínas e lipídios nos miócitos recrutados (POWERS et al., 2011). Assim, para manter a homeostase redox nas fibras musculares, os miócitos possuem mecanismos de defesa antioxidantes (POWERS; JACSON, 2008).

Em uma vasta revisão da literatura, Powers e Jacson (2008) fazem uma análise do perfil oxidativo e da atividade antioxidante na contração do músculo esquelético. Os autores relatam que o aumento da atividade da SOD no músculo esquelético varia em função da intensidade e duração do exercício. Exercícios mais intensos, mais frequentes e/ou mais duradouros normalmente resultam em aumento mais pronunciado na atividade desta enzima. A GPx também aumenta em fibras musculares esqueléticas que são ativamente recrutadas durante o exercício regular, especialmente em exercícios submáximos de resistência. Em comparação com exercícios de baixa intensidade, tanto exercícios de alta intensidade quanto moderados produzem um aumento maior na atividade da GPx muscular. Além disso, sessões de treinamento de exercícios de longa duração (mais que 60 min/dia) são superiores aos exercícios de curta duração (até 30 min/dia) no aumento da atividade da GPx muscular. Por outro lado, conforme estes autores, a expressão da catalase

no músculo esquelético em resposta ao exercício crônico é controversa. Além da influência de intensidade e duração dos exercícios físicos nas mudanças observadas nas atividades das enzimas antioxidantes, também as diferenças de tipos de fibras musculares devem ser consideradas. As mudanças nas atividades das enzimas antioxidantes são observadas em exercícios físicos de performance e são mais evidentes em fibras musculares altamente oxidativas (tipo I e tipo IIA). No exercício submáximo de resistência, as fibras altamente oxidativas são mais recrutadas em comparação a fibras menos oxidativas e, portanto, a atividade destas enzimas é aumentada (POWERS; JACSON, 2008).

Nos exercícios aeróbicos parece haver aumento mais significativo de enzimas oxidativas, enquanto que no treinamento de força ocorre aumento da concentração de enzimas glicolíticas (SILLEN et al., 2013). De fato, programa físico cardiovascular consistindo em 60 min de exercícios aeróbicos e de força, realizados 3 vezes por semana, por seis semanas consecutivas, demonstrou redução significativa na concentração plasmática de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (indicador de estresse oxidativo), bem como aumento da atividade da superóxido dismutase em hemolisados de eritrócitos, mas sem mudança significativa na atividade da catalase (ELEUTÉRIO-SILVA et al. 2013).

Nossos resultados demonstraram que os exercícios terapêuticos propostos para o tratamento de pacientes com dor crônica cervical e/ou lombar não induzem dano oxidativo ou aumento na atividade das enzimas antioxidantes (SOD, GPx e catalase). Provavelmente, estes resultados estão relacionados com a intensidade e duração dos exercícios. O programa de exercícios estipulado para o nosso estudo consistiu na manutenção de determinadas posturas, por curto período, o que exige contrações musculares isométricas dos músculos envolvidos. Além disso, foi realizado baixo número de repetições e intercalaram-se alongamentos entre os exercícios de resistência e estabilização da coluna. Outro fator importante é que o programa completo tinha duração de até 30 minutos e era realizado apenas duas vezes por semana. Estes fatores certamente contribuíram para os nossos resultados, que diferem do encontrado em exercícios de performance ou aeróbicos. Também devemos considerar o tipo de fibras recrutadas. Embora em exercícios de resistência e estabilização da musculatura postural sejam utilizadas principalmente fibras oxidativas lentas (tipo I), não notamos o aumento sistêmico das enzimas SOD



ou GPx. Contudo, não podemos descartar possíveis alterações desses parâmetros nas fibras musculares.

Muitos estudos fazem relação do exercício físico com a produção de radicais livres, focando nos efeitos danosos de oxidantes no músculo (por exemplo, a peroxidação lipídica). No entanto, atualmente defende-se efeitos biológicos positivos de radicais livres. Reid et al. (2001a, 2001b) defende a existência de um estado redox celular ideal, fisiologicamente regulado, no qual existem condições ideais para a produção de força muscular. Assim, um desvio do equilíbrio redox ótimo levaria a uma perda da produção de força, dano oxidativo e fadiga muscular. De fato, nesta condição, o aumento das EAO e do NO têm efeito deletério. Parecem modificar vias de sinalização celular e ativar sistemas proteolíticos que afetam a manutenção da massa muscular (POWERS; JACSON, 2008). Como não observamos aumento no estado oxidante total, nem aumento em metabólitos do NO, após o tratamento com o programa de exercícios estipulado, podemos sugerir que estes, especificamente, não levam ao dano muscular e fadiga. Sabemos que a fadiga muscular leva a aumentos da resposta inflamatória, alterações metabólicas e alterações do pH no tecido lesionado, o que predispõe o indivíduo a dor muscular, muitas vezes, de início tardio. Não realizamos um registro da EVA 24h após cada sessão de exercícios, o que seria interessante para descartar este tipo de dor. Contudo, ao final do período de cinco semanas de tratamento observamos melhora significativa na percepção dolorosa neste grupo.

Outro estudo, no qual os participantes foram submetidos a um protocolo de exercício aeróbico submáximo em bicicleta ergométrica, as concentrações de metabólitos do NO foram consideravelmente maiores no início e aumentaram em resposta ao exercício no grupo de participantes com lombalgia crônica. Isto em relação a participantes saudáveis ou com síndrome da fadiga crônica (MEEUS et al., 2010). Em seu estudo, Meeus et al. (2010) conclui que o NO parece não estar relacionado com dor generalizada ou com exacerbação da dor após o exercício nos participantes com lombalgia crônica ou síndrome da fadiga crônica. Em nosso estudo, o exercício também não modificou a concentração plasmática dos metabólitos do NO, o que sugere que esta molécula não está relacionada com a redução da dor generalizada.

Outro fator a ser considerado é a resposta do sistema imune frente aos exercícios. Possivelmente a atividade física regular tem efeito protetor “natural” no organismo, controlando a liberação e atividade de pelo menos duas citocinas (TNF- $\alpha$  e IL-6) (SZOSTAK; LAURANT, 2011). Um estudo em voluntários saudáveis revelou que o treinamento físico reduz a liberação de TNF- $\alpha$  por monócitos estimulados com LPS (lipopolissacarídeo) em cultura de sangue total (SLOAN et al., 2007). Além disso, a IL-6 parece desempenhar um papel anti-inflamatório fundamental, apesar da sua classificação como uma citocina pró-inflamatória. Durante o exercício físico, a liberação de IL-6 induz um aumento da produção e liberação de duas outras citocinas na circulação, com propriedades anti-inflamatórias, as interleucinas IL-1Ra (antagonista do receptor IL-1) e IL-10 (STEENSBERG et al., 2003; SZOSTAK; LAURANT, 2011). Em nosso estudo, podemos observar uma tendência à redução no TNF- $\alpha$  após o tratamento com exercícios, embora a redução não tenha sido estatisticamente significativa. Contudo, não podemos descartar completamente a possibilidade de que estes exercícios mudem o perfil de citocinas pró- e anti-inflamatórias sistemicamente. Sugere-se uma maior investigação, com um número maior de pacientes e a análise de outras interleucinas, em especial da IL-6.

A atenuação da dor observada no tratamento de manipulação articular de alta velocidade e baixa amplitude da coluna vertebral possivelmente está relacionada a modulação conjunta de diferentes fatores, tais como excitabilidade neuronal, resposta inflamatória e estado oxidativo, já que esses são fatores que influenciam a resposta nociceptiva. O aspecto mais importante observado em nosso estudo é que a MAV, diferentemente dos exercícios terapêuticos de resistência e estabilização da coluna vertebral, aumenta a atividade de enzimas antioxidantes. A atividade elevada destas enzimas pode, além de impedir diretamente danos oxidativos e, indiretamente, danos nitrosativos, estar influenciando mecanismos celulares envolvidos na sensibilização e modulação da dor. Como no Grupo Exercício também houve redução na percepção da dor, mas nenhuma alteração significativa nos parâmetros oxidativo e nitrosativo aqui demonstrados, pode-se pensar que outros fatores estão envolvidos na modulação da dor neste tratamento. Contudo, é necessário cautela na interpretação dessa hipótese, já que o tamanho da amostra no Grupo Exercício foi menor do que o sugerido. Embora ainda seja demasiado cedo para especular sobre o papel das espécies oxidativas e nitrosativas no

tratamento de MAV e de exercícios terapêuticos, os resultados observados no presente estudo e em estudos prévios do nosso grupo, apoiam a hipótese de que os efeitos da MAV sobre a atividade de enzimas antioxidantes depende da duração e da frequência desse tratamento e podem estar contribuindo para a analgesia dos pacientes. Porém, estudos complementares são necessários para melhor compreensão da relação entre analgesia, parâmetros oxidativos e nitrosativos, MAV e exercícios terapêuticos.

## 8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.

Primeiramente, devemos levar em consideração que o cegamento de participantes e provedores em estudos de terapia manual é difícil, pois os pacientes sabem, na maioria das vezes, qual terapia está sendo utilizada e os profissionais obviamente sabem aquilo que estão aplicando. Além disso, a própria técnica de manipulação articular de alta velocidade e baixa amplitude é uma variável difícil de ser controlada, uma vez que é aplicada manualmente. Por esta razão, torna-se importante a aplicação sempre pelo mesmo provedor, o que foi feito em nosso estudo com o intuito de minimizar esta variável. Além disso, também é importante considerar o período de tratamento utilizado no estudo. Este deve condizer com aquilo que é utilizado na prática clínica. Quanto às análises bioquímicas, é preciso ter em conta o momento em que é realizada a coleta de sangue. Neste estudo, as coletas foram realizadas um dia antes e um dia após o fim do tratamento. Sugere-se que estudos futuros avaliem parâmetros fisiológicos no sangue coletado em diferentes momentos, inclusive em intervalos ao longo do período de tratamento. Outro aspecto importante a ser considerado é a análise de outras citocinas, em diferentes tempos de tratamento. Além disso, seria importante a inclusão de um grupo controle, de indivíduos saudáveis, seguindo os mesmos procedimentos experimentais. Por fim, recomenda-se aumentar o número de pacientes em futuros estudos.

## 9 CONCLUSÃO.

Nossos resultados permitem concluir que tanto a MAV como os exercícios de resistência e estabilização da coluna vertebral são eficientes na redução da percepção dolorosa e incapacitação de pacientes com cervicálgia e lombálgia. Porém, apenas os pacientes tratados com MAV mantêm essa resposta aos trinta dias após encerrado o tratamento. Como apenas a MAV foi capaz de aumentar a atividade das enzimas antioxidantes SOD e GPx, é possível que este efeito tenha alguma contribuição na resposta analgésica induzida por este tratamento, já que parâmetros oxidativos e nitrosativos desempenham importante papel na modulação da sensibilidade dolorosa. A inexistência de alterações significativas nos parâmetros de estresse oxidativo e nitrosativo, após o tratamento com exercícios terapêuticos, sugere que outros fatores devem estar contribuindo para a analgesia nesses pacientes. Porém, dadas às limitações do estudo, principalmente no Grupo Exercício, estudos complementares serão necessários para uma melhor compreensão da relação entre analgesia, parâmetros oxidativos e nitrosativos, e tratamentos de MAV e/ou exercícios terapêuticos.

## REFERÊNCIAS

ABENHAIM, L. et al. The role of activity in the therapeutic management of back pain. Report of the International Paris Task Force on Back Pain. **Spine**. v.25, p.1S–33S. 2000.

AEBI, H. Catalase in vitro. **Meth Enzimol**. v.105, p.121-6. 1984.

AFONSO, V. et al. Reactive oxygen species and superoxide dismutase: Role in joint diseases. **Joint Bone Spine**. v.74, p.324-329. 2007.

ANDRADE, S. C.; ARAÚJO, A. G. R.; VILAR, M. J. P. “Escola de coluna”: revisão histórica e sua aplicação na lombalgia crônica. **Rev. Bras. Reumatol**. v. 45, n. 4, p. 224-228. 2005.

ARTEEL, G.E.; BRIVIBA, K.; SIES, H. Mechanisms of antioxidant defense against nitric oxide/peroxynitrite. **Nitric Oxide**. Section II, Chapter 22, p.343-354. 2000.

BASBAUM, A.I.; et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. **Cell**. v. 16, n. 139(2), p. 267-84. 2009.

BAVARESCO, F.L.; BERTOLINI, G.R. Avaliação de técnicas de terapia manual para tratamento de cervicocalgia e cervicobraquiocalgia. **Revista Reabilitar**, v.30, n. 8, p.34-40. 2006.

BENEDETTI, F.; CARLINO, E.; POLLO, A. How placebos change the patient's brain. **Neuropsychopharmacology**. v. 36, n.1, p. 339-54. 2011.

BOAL, R.W.; GILLETTE, R.G. Central neuronal plasticity, low back pain and spinal manipulative therapy. **J Manipulative Physiol Ther**. v.27, n.5, p.314-26. 2004.

BORATO, E. et al. Avaliação imediata da dor e edema em lesão muscular induzida por formalina e tratada com laser 808 nm. **Rev Bras Med Esporte**, Niterói, v. 14, n. 5. 2008.

BOVERIS, A.B.; CHANCE, B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. **Biochem Journal**, v.134, p.707-716. 1973.

BRACHER, E.S.; PIETROBON, R.; ELUF-NETO, J. Cross-cultural adaptation and validation of a Brazilian Portuguese version of the chronic pain grade. **Qual Life Res.** v.19, n.6, p.847-52. 2010.

BRACHER, E.S.B. **Adaptação e validação da versão em português da escala graduada de dor crônica para o contexto cultural brasileiro.** 218 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2009.

BRASIL. DATAPREV – EMPRESA DE TECNOLOGIA E INFORMAÇÃO DA PREVIDÊNCIA SOCIAL. **Base de dados histórica da previdência social.** Brasília. 2012. Disponível em: <<http://www3.dataprev.gov.br/infologo/inicio.htm>>. Acesso em: ago. 2013.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria N°1083, de 02 de out de 2012. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica.** Brasília. 2012. Disponível em:<[bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1083\\_02\\_10\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1083_02_10_2012.html)> Acesso em: nov 2013.

BRENNAN, P.C. et al. Enhanced neutrophil respiratory burst as a biological marker for manipulation forces: duration of the effect and association with substance P and tumor necrosis factor. **J Manipulative Physiol Ther.** v.15, n.2, p.83-9. 1992.

BRENNAN, P.C. et al. Lymphocyte profiles in patients with chronic low back pain enrolled in a clinical trial. **J Manipulative Physiol Ther.** v.17, n.4, p.219-27. 1994.

BRONFORT, G. et al. Effectiveness of manual therapies: the UK evidence report. **Chiropr Osteopat.** v.25, p.18:3. 2010.

BRONFORT, G. et al. Efficacy of spinal manipulation and mobilization for low back pain and neck pain: a systematic review and best evidence synthesis. **Spine Journal.** v.4, n.3, p.335–356. 2004.

BRONFORT, G. et al. Evidence-informed management of chronic low back pain with spinal manipulation and mobilization. **Spine Journal.** v.8, n.1, p.213–225. 2008.

BRONFORT, G. et al. Spinal Manipulation, Medication, or Home Exercise With Advice for Acute and Subacute Neck Pain. A Randomized Trial. **Ann Intern Med.** v. 56, p.1-10. 2012.

BYERS, M.R.; BONICA, J.J. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: Loeser, J.D.; Butler, S.H.; Chapman, R.; Turk, D.C. (eds). **Bonica's management of pain.** 3ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 26-72. 2001.

CARROLL, L.J. et al. Course and prognostic factors for neck pain in the general population. Results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. **Spine.** v.33(4S), p. 75–82. 2008.

CAVALCANTI, I.L.; MADDALENA, M.L. **Dor.** Rio de Janeiro: SAERJ. 2003.

CHANDRASEKAR, B.; COLSTON, J.T.; FREEMAN, G.L. Induction of proinflammatory cytokine and antioxidant enzyme gene expression following brief myocardial ischaemia. **Clin Exp Immunol.** v.108, p.346-351. 1997.

CHENG, L.Z. et al. Ryanodine receptors contribute to the induction of nociceptive input-evoked long-term potentiation in the rat spinal cord slice. **Mol Pain.** v.6, p.1. 2010.

CHOU, R. et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. **Ann Intern Med.** v.147, n. 478-491. 2007.

CHOU, R.; HUFFMAN, L.H. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic lowback pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. **Ann Intern Med.** v.147, n. 7, p. 492-504. 2007.

CICONELLI, R.M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol.** v.39, n.3, p.143-50. 1999.

CÔTE', P. et al. The annual incidence and course of neck pain in the general population: a population-based cohort study. **Pain.** v.112, p. 267–73. 2004.



CÔTE', P. et al. The burden and determinants of neck pain in workers. Results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. **Spine**. v.33(4S), p.60-74. 2008.

CROMBEZ, G. et al. Fear-avoidance model of chronic pain: the next generation. **Clin J Pain**. v. 28, n.6, p. 475-83. 2012.

CURY, Y. et al. Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. **Nitric Oxide**. v.25, n.3, p.243-254, 2011.

DAGENAIS S, et al. Contemporary Concepts in Spine Care: Spinal Manipulation Therapy for Acute Low Back Pain. **Spine J**. v.10, n.10, p.918–40. 2010

DAGENAIS, S.; CARO, J.; HALDEMAN, S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. **Spine J**. v.8, p.8–20. 2008.

DI PENTA, A. et al. Oxidative stress and proinflammatory cytokines contribute to demyelination and axonal damage in a cerebellar culture model of neuroinflammation. **PLoS ONE**. v.8, n.2, e54722. 2013.

DUARTE, V.S. et al. Exercícios físicos e osteoartrose: uma revisão sistemática. **Fisioter. Mov**. Curitiba, v. 26, n. 1, p. 193-202. 2013.

ECLESTON, C. A normal psychology of everyday pain. **Int J Pract**. v. 178, p. 47-50. 2013.

ELEUTÉRIO-SILVA, M.A. et al. Short-term cardiovascular physical programme ameliorates arterial stiffness and decreases oxidative stress in women with metabolic syndrome. **J Rehabil Med**. v.45, n.6, p.572-9. 2013

EREL, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clin Biochem**. v.38, p.1103–1111. 2005.

EVELSON, P. et al. Evaluation of total reactive antioxidant potential (TRAP) of tissue homogenates and their cytosols. **Arch Biochem Biophys**. Ano 15, v.388, n.2, p.261-6. 2001.

FARIAS, N.; BUCHALLA, C.M. A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da Organização Mundial da Saúde: Conceitos, Usos e

Perspectivas. **Rev Bras Epidemiol.** v.8, n.2, p.187-93. 2005.

FINKEL, T. Signal transduction by reactive oxygen species. **J Cell Biol.** v.194, p.7-15, 2011.

FINKEL, T.; HOLBROOK, N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature.** v.408, n.6809, p.239-47. 2000.

FLOHÉ, L.; GUNZLER, W.A. Assays of glutathione peroxidase. In: Colowick S.P., Kaplan O.N. (eds.); **Methods in Enzymology.** Academic Press: San Diego p.114-121, 1984.

GAUMOND, I.; SPOONER, M.F.; MARCHAND, S. Sex differences in opioid-mediated pain inhibitory mechanisms during the interphase in the formalin test. **Neuroscience.** v.146, p.366-374. 2007.

GOECKS, C.S.B. et al. Assessment of Oxidative Parameters in Rat Spinal Cord After Chronic Constriction of the Sciatic Nerve. **Neurochem Res.** v.37, n.9, p1952-1958. 2012.

GOERTZ, C.M. et al. Patient-centered outcomes of high-velocity, low-amplitude spinal manipulation for low back pain: a systematic review. **J Electromyogr Kinesiol.** v.22, n.5, p.670-91. 2012.

GORE, M. et al. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. **Spine,** v.37, n.11, p.668-77, 2012.

GRANGER, D.L. et al. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction. **Methods in Enzymology.** v. 268, p.142-151, 1996.

GRIEVE, G. P. **Moderna terapia manual da coluna vertebral.** São Paulo, SP: Panamericana, 1994.

GUEDES, R.P. et al. Increase in reactive oxygen species and activation of Akt signaling pathway in neuropathic pain. **Cell Mol Neurobiol.** v.28, p.1049-1056. 2008.

GUEDES, R.P. et al. Neuropathic pain modifies antioxidant activity in rat spinal cord. **Neurochem Res.** v.31, p.603-609. 2006.

GUZMAN, J. et al. A new conceptual model of neck pain linking onset, course, and care. The Bone and Joint Decade 2000–2010: Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. **Spine.** v.33, n.4S, p.14-23. 2008.

HAAVIK H.; MURPHY B. The role of spinal manipulation in addressing disordered sensorimotor integration and altered motor control. **J Electromyogr Kinesiol.** v.22, n.5, p.768-76. 2012.

HAAVIK-TAYLOR, H.; MURPHY, B. Cervical spine manipulation alters sensorimotor integration: a somatosensory evoked potential study. **Clin Neurophysiol.** v.118, n.2, p.391-402. 2007.

HADDAD, J.J. On the enigma of pain and hyperalgesia: A molecular perspective. **Biochem Biophys Res Commun.** v.353, n.217–224. 2007.

HALDEMAN, S.; CARROLL, L.J.; CASSIDY, J.D. The empowerment of people with neck pain: introduction. The Bone and Joint Decade 2000–2010: Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. **Spine.** v.33, n.4, p.8-13. 2008.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. **Nutrition Reviews®.** vl. 70, n.5, p.257–265. 2012.

HANELINE, M. T. Symptomatic outcomes and perceived satisfaction levels of chiropractic patients with a primary diagnosis involving acute neck pain. **J Manipulative PhysiolTher.** v. 29, p.288-296. 2006.

HARTVIGSEN, J. et al. Patterns of musculoskeletal pain in the population: a latent class analysis using a nationally representative interviewer-based survey of 4817 Danes. **Eur J Pain.** v. 17, n.3, p.452-60. 2013.

HAYDEN, J.A. et al. Chronic Low Back Pain IPD Meta-Analysis Group. Exercise therapy for chronic low back pain: protocol for an individual participant data meta-analysis. **Syst Rev.** v. 21, n.1, p.64. 2012.

HOGG-JOHNSON, S. et al. The burden and determinants of neck pain in the general population. Results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. **Spine.** v. 33, n.4S, p.39-51. 2008.

HONDRAS, M. A.; LONG; C.R.; BRENNAN, P.C. Spinal Manipulative therapy versus a low force mimic maneuver for women with primary dysmenorrhea: a randomized, observer-blinded, clinical trial. **Pain**. v.81, n.1-2, p.105-14. 1999.

HOPPENBROUWERS, M. et al. Reproducibility of the measurement of active and passive cervical range of motion. **J Manipulative Physiol Ther**. v. 29, p. 363-367. 2006.

HOY, D. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. **Arthritis Rheum**. v. 64, n.6, p. 2028-37. 2012.

HOY, D. et al. Measuring the global burden of low back pain. **Best Pract Res Clin Rheumatol**. v.24, n.2, p.155-65. 2010.

HURWITZ, E. L. et al. A randomized trial of chiropractic manipulation and mobilization for patients with neck pain: clinical outcomes from the UCLA neck-pain study. **Am J Public Health**. v.92, p.1634-1641. 2002.

IASP – International Association for the Study of Pain. Subcommittee on taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. **Pain**, Supplement 3, p. S1-S226, 2008.

\_\_\_\_\_. **Fact Sheets from the 2009-2010 Global Year Against Musculoskeletal Pain**. 2010. Disponível em: <[http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Musculoskeletal\\_Pain1&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=12154](http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Musculoskeletal_Pain1&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=12154)> Acesso em: nov 2013.

JACOBSON, L.; MARIANO, A.J. General Considerations of chronic pain. In: Loeser, J.D.; Butler, S.H.; Chapman, R.; Turk, D.C. (eds). **Bonica's management of pain**. 3ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p.241-254. 2001.

KAY, T.M. et al. Exercises for mechanical neck disorders (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Issue 1. Oxford:Update Software. 2009.

KIM, D. et al. NADPH oxidase 2-derived reactive oxygen species in spinal cord microglia contribute to peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. USA. v.107 p.14851–14856, 2010.

KIM, H.K. et al. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model

of neuropathic pain. **Pain**, v.111, p.116-124, 2004.

KIM, S.F. The role of nitric oxide in prostaglandin biology; update. **Nitric Oxide**, v.25, n.3, p.255-64. 2011.

KOKJOHN K. et al. The effect of spinal manipulation on pain and prostaglandin levels in women with primary dysmenorrhea. **J Manipulative Physiol Ther.** v.15, n.5, p.279-85. 1992.

KOLBERG, C. et al. Effects of high-velocity, low-amplitude manipulation on catalase activity in men with neck pain. **J Manipulative Physiol Ther.** v. 33, n.4, p.300-7. 2010.

KOLBERG, C. et al. Effect of high-velocity, low-amplitude treatment on superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in erythrocytes from men with neck pain. **J Manipulative Physiol Ther.** v. 35, n.4, p.295-300. 2012.

KOVACS, F.M. et al. The transition from acute to subacute and chronic low back pain: A study based on determinants of quality of life and prediction of chronic disability. **Spine.** v. 30, n.15, p.1786-92. 2005.

KUMAR, S.P. Efficacy of segmental stabilization exercise for lumbar segmental instability in patients with mechanical low back pain: A randomized placebo controlled crossover study. **N Am J Med Sci.** v.3, n.10, p.456-61. 2011.

LAGUARDIA, J. et al. Psychometric evaluation of the SF-36 (v.2) questionnaire in a probability sample of Brazilian households: results of the survey Pesquisa Dimensões Sociais das Desigualdades (PDSD), Brazil, 2008. **Health Qual Life Outcomes.** v.3, n.9, p. 61. 2011.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C.J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. **J. Pain.** v.10, p.895–926.2009.

LAWRENCE, D.J. et al: Chiropractic management of low back pain and low back-related leg complaints: a literature synthesis. **J Manipulative Physiol Ther.** v.31, p. 659-674. 2008.

LEAVER, A.M. et al. Efficacy of manipulation for non-specific neck pain of recent onset: design of a randomised controlled trial. **BMC Musculoskelet Disord.** v.8, p.18. 2007.

LEE, K.Y.; CHUNG, K.; CHUNG, J.M. Involvement of reactive oxygen species in long-term potentiation in the spinal cord dorsal horn. **J Neurophysiol.** v.103, n.1,p.382-91. 2010.

LEFEBVRE, R.; PETERSON, D.; HAAS, M. Evidence-Based Practice and Chiropractic Care. **J Evid Based Complementary Altern Med.** Ano 28, v.18, n.1, p. 75–79. 2012.

LEITE, M.R.R. et al. Efetividade dos exercícios de estabilização lombo-pélvico no tratamento da dor lombar crônica não-específica. **Terapia Manual.** v.6, n.27, p.270-5. 2008.

LISSI, E.; PASCUAL, C.; DEL CASTILLO, M.D. Luminol luminescence induced by 2'2-azobis (2amidino-propane) thenolysis. **Free Rad. Res. Comms.** v.17, p.299-311. 1992.

LOBBEZOO F. et al. Topical review: new insights into the pathology and diagnosis of disorders of the temporomandibular joint. **J Orofac Pain.** v.18, n.3, p.181-91. 2004.

LOWRY, O. H. et al. Protein measurement with the folin phenol reagent, **Journal Biological Chemistry.** v.193, p.265-275. 1951.

MAIERS, M.J. et al. Chiropractic and exercise for seniors with low back pain or neck pain: the design of two randomized clinical trials.**BMC Musculoskelet Disord.** v.8, p.94. 2007.

MARSHALL, P.; MURPHY, B. Self-report measures best explain changes in Disability compared with physical measures after Exercise rehabilitation for chronic low back pain. **Spine.** v.33, p.326–338. 2008.

MARTÍNEZ-SEGURA, R. et al.. Immediate effects on neck pain and active range of motion after a single cervical high-velocity low-amplitude manipulation in subjects presenting with mechanical neck pain: a randomized controlled trial. **J Manipulative Physiol Ther.** v.29, p.511-517. 2006.

MARTIN, B.I. et al. Expenditures and health status among adults with back and neck problems. **JAMA.** Ano. 13, v.299, n.6, p.656-64. 2008.

MATÉS, J.M. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. **Toxicology.** v.153, p. 83-104. 2000.

MAZZETTI, I. et al. Differential roles of nitric oxide and oxygen radicals in chondrocytes affected by osteoarthritis and rheumatoid arthritis. **Clin Sci.** v.101, n.6, p.593-9. 2001.

MEEUS, M. et al. Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. **J Rehabil Med.** v. 42, n.9, p. 884-90. 2010.

MICHALEFF, Z.A. et al. Spinal manipulation epidemiology: systematic review of cost effectiveness studies. **J Electromyogr Kinesiol.** v.22, p.655–662. 2012.

MISRA, H.P.; FRIDOVICH, I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. **J Biol Chem.** v. 247, n.10, p. 3170-3175. 1972.

MOORE, D.J.; ECLESTON, C.; KEOGH, E. Does sex moderate the relationship between anxiety and pain? **Psychol Health.** v.28, n.7, p.746-64. 2013.

MURIAS, J.M. et al. Sex-related differences in muscle deoxygenation during ramp incremental exercise. **Respir Physiol Neurobiol.** v.1, n. 189(3), p. 530-6. 2013.

NAUSBAUM J, et al: Translation, adaptation and validation of the Roland-Morris questionnaire - Brazil Roland-Morris. **Braz J Med Biol Res.** v.34, n.2, p.203-10. 2001.

NAZIROĞLU, M. Molecular role of catalase on oxidative stress-induced Ca(2+) signaling and TRP cation channel activation in nervous system. **J Recept Signal Transduct Res.** v.32, n.3, p.134-41. 2012.

NISHIO, N. et al. Reactive oxygen species enhance excitatory synaptic transmission in rat spinal dorsal horn neurons by activating TRPA1 and TRPV1 channels. **Neuroscience,** v. 247, p. 201-12. 2013.

O'LEARY, S.; FALLA, D.; JULL, G. Recent advances in therapeutic exercise for the neck: implications for patients with head and neck pain. **Aust Endod J.** v.29, n.3, p.138-42. 2003.

OHNAMI, S. et al. Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in spinal long-term potentiation of C-fiber-evoked field potentials. **Pain.** v.152, n.3, p.623-31. 2011.

OMS. **Guidelines on Basic Training and Safety in Chiropractic**. Geneva: World Health Organization; 2005.

OSSIPOV, M.H.; DUSSOR, G.O.; PORRECA, F. Central modulation of pain. **J Clin Invest**. v.120, n.11, p. 3779-87. 2010.

OSTELO, R. **Physiotherapy and manual therapy for low back pain: what is the evidence telling us?** 8th Congress of European Pain Federation EFIC®. Refresher Courses. October 9, Florence, 2013.

PALHARES, D.; RODRIGUES, J. A.; RODRIGUES, L. M. Exercícios terapêuticos para a coluna lombar. **Rev. Ciênc. Méd.** v. 11, n. 3, p.187-196. 2002.

PEDROSA, D.F.A. et al. Avaliação da qualidade de vida em clientes com dor crônica isquêmica. **Revista Latino-Am. Enfermagem**. v.19, n.1, p. 67-72. 2011.

PEREIRA, N.T.; FERREIRA, L.A.B.; PEREIRA, W.M. Efetividade de exercícios de estabilização segmentar sobre a dor lombar crônica mecânico-postural. **Fisioter. Mov**. v.23, n.4 p.605-614. 2010.

PETERSON, C.K. et al. Gender differences in pain levels before and after treatment: a prospective outcomes study on 3,900 Swiss patients with musculoskeletal complaints. **BMC Musculoskelet Disord**. v.5, p.13:241. 2012.

PICKAR, J.G.; BOLTON, P.S. Spinal manipulative therapy and somatosensory activation. **J Electromyogr Kinesiol**. v.22, n.5, p.785-94. 2012.

PICKAR, J.P. Neurophysiological effects of spinal manipulation. **Spine J**. v. 2, n. 5, p.357-71. 2002.

POPESCU, A. et al. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. **Pain**. v. 150, n. 2, p.309-18. 2010.

POWERS, S.K.; et al. Reactive oxygen species: impact on skeletal muscle. **Compr Physiol**. v. 1, n. 2, p. 941-69. 2011.

POWERS, S.K.; JACKSON, M.J. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. **Physiol Rev**. v. 88, p.1243–1276. 2008.



RABINI, A. et al. Assessment and correlation between clinical patterns, disability and health-related quality of life in patients with low back pain. **Eura Medicophys.** v. 43, n.1, p. 49-54. 2007.

RADI, R. et al. The Biological Chemistry of Peroxynitrite. **Nitric Oxide.** Section II, Chapter 4, p.57-82. 2000.

REGAN, E. A.; BOWLER, R. P.; CRAPO, J. D. Joint fluid antioxidants are decreased in osteoarthritic joints compared to joints with macroscopically intact cartilage and subacute injury. **Osteoarthritis and Cartilage.** 16: 515-521. 2008.

REID, M.B. Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. **J Appl Physiol.** v. 90, p.724 –731. 2001.

\_\_\_\_\_. Nitric oxide, reactive oxygen species, skeletal muscle contraction. **Med Sci Sports Exerc.** v. 33, p. 371–376. 2001.

RHEE, S.G.; et al. Hydrogen peroxide: a key messenger that modulates protein phosphorylation through cystein oxidation. **Brain Res.** v.1050, p.72-8. 2005.

RIBERTO, M. et al. A experiência brasileira com o core set da classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde para lombalgia. **Coluna/Columna.** v. 10, n. 2, p.121-6, 2011.

RICHARD, A.R.; BOUCHER, J.P.; COMTOIS, A.S. Effects of a manually assisted mechanical force on cutaneous temperature. **J Manipulative Physiol Ther.** v.31, p.230-236. 2008.

ROBERTS, R.A. et al. Toxicological and pathophysiological roles of reactive oxygen and nitrogen species. **Toxicology,** v.276, n.2, p.85-94. 2010.

ROERIG, S.; WOLF, R.; GRISHAM; M.B. Nitric oxide, chronic joint inflammation , and pain. **Nitric Oxide.** Section III, Chapter 53, p.873-894. 2000.

ROMERO, N. et al. Reaction of human hemoglobin with peroxynitrite: Isomerization to nitrate and secondary formation of protein radicals. **J Biol Chem.** v.278, n.45, p.44049 - 44057. 2003.

ROY, R.A.; BOUCHER, J.P.; COMTOIS, A.S. Inflammatory response following a

short-term course of chiropractic treatment in subjects with and without chronic low back pain. **J Chiropr Med.** v.9, n.3, p.107-14. 2010.

RUBINSTEIN, S.M. et al. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain. **Cochrane Database Syst Rev.** 2011.

RUIZ-SÁEZ, M. et al. Changes in pressure pain sensitivity in latent myofascial trigger points in the upper trapezius muscle after a cervical spine manipulation in pain-free subjects. **J Manipulative Physiol Ther.** v.30, p.578-583. 2007.

RYU, T.H. et al. Superoxide and Nitric Oxide Involvement in Enhancing of N-methyl-D-aspartate Receptor-Mediated Central Sensitization in the Chronic Post-ischemia Pain Model. **Korean J Pain.** v.23, p.1-10. 2010.

SALVEMINI, D.; DOYLE, T.M.; CUZZOCREA, S. Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrative stress in inflammation. **Biochem Soc Trans.** v.34, n.5, p.965-970. 2006.

SALVEMINI, D.; NEUMANN, W. Targeting peroxynitrite driven nitroxidative stress with synzymes: A novel therapeutic approach in chronic pain management. **Life Sci.** v.86, n.15-16, p.604-14. 2010.

SAUER, S.E.; BURRIS, J.L.; CARLSON, C.R. New directions in the management of chronic pain: Self-regulation theory as a model for integrative clinical psychology practice. **Clin Psychol Rev.** v.30, p.805-814. 2010.

SBED - SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA DOR. **Dor musculoesquelética.** São Paulo, 2010. Disponível em: <[http://www.dor.org.br/profissionais/pdf/dor\\_musculoesqueletica.pdf](http://www.dor.org.br/profissionais/pdf/dor_musculoesqueletica.pdf)>. Acesso em: nov 2013.

SCHEID, T. et al. Sciatic nerve transection modulates oxidative parameters in spinal and supraspinal regions. **Neurochem Res.** v.38, n.5, p.935-42. 2013.

SEVERO, M. et al. Fiabilidade e validade dos conceitos teóricos das dimensões de saúde física emental da versão portuguesa do MOS SF-36. **Acta Med Port.** v.19, p.281-88. 2006.

SILLEN, M.J. et al. Metabolic and structural changes in lower-limb skeletal muscle following neuromuscular electrical stimulation: a systematic review. **PLoS One.** v.8,

n.9, p. e69391. 2013

SILVA, R.M.V. et al. Efeitos da Quiropraxia em pacientes com cervicalgia: revisão sistemática. **Rev Dor**. São Paulo, v. 13, n.1, p. 71-4. 2012.

SLOAN, R.P. et al. Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. **J Appl Physiol**. v.103, p.1007–1011. 2007.

SRBELY, J.Z. Chiropractic Science: A Contemporary Neurophysiologic Paradigm. **J Can Chiropr Assoc**. v.54, n.3, p.144-6. 2010.

STEENBERG, A. et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra and IL-10, and cortisol in humans. **Am. J Physiol Endocrinol Metab**. v. 285, p. 433–437. 2003.

STERLING, M. Pressure Algometry: What Does It Really Tell Us? **J Orthop Sports Phys Ther**. v.41, n.9, p.623-624. 2011.

SZOSTAK, J.; LAURANT, P. The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity. **Clin Sci (Lond)**. v. 121, p, 91–106. 2011.

TAKAHASHI, A.; MIKAMI, M.; YANG, J. Hydrogen peroxide increases GABAergic mIPSC through presynaptic release of calcium from IP3 receptor-sensitive stores in spinal cord substantia gelatinosa neurons. **Eur J Neurosci**. v.25, n.3, p.705-716. 2007.

TEGEDER, I. et al. Release of algescic substances in human experimental muscle pain. **Inflamm. Res**. v.51, p.393-402. 2002.

TEODORCZYK-INJEYAN J.A. et al. Elevated production of inflammatory mediators including nociceptive chemokines in patients with neck pain: a cross-sectional evaluation. **J Manipulative Physiol Ther**. v.34, n.8, p.498-505. 2011.

TEODORCZYK-INJEYAN J.A. et al. Enhancement of in vitro interleukin-2 production in normal subjects following a single spinal manipulative treatment. **Chiropr Osteopat**. v.16, p.5. 2008.

TEODORCZYK-INJEYAN J.A. et al. Interleukin 2-regulated in vitro antibody production following a single spinal manipulative treatment in normal subjects. **Chiropr Osteopat**. v.18, p.26. 2010.

TEODORCZYK-INJEYAN, J.A.; INJEYAN, H.S.; RUEGG, R. Spinal manipulative therapy reduces inflammatory cytokines but not substance P production in normal subjects. **J Manipulative Physiol Ther.** v.29, n.1, p.14-21. 2006.

TRACHOOTHAM, D. et al. Role of oxidative stress in animal. **Neurosci Lett.** v.477, p.82-85. 2010.

TRUJILLO, M.; FERRER-SUETA, G.; RADI, R. Peroxynitrite Detoxification and Its Biologic Implications. **Antioxid Redox Signal.** v.10, n.9, p.1-13. 2008.

UÇEYLER, N.; SOMMER, C. Cytokine regulation in animal models of neuropathic pain and in human diseases. **Neurosci Lett.** Ano.6, v. 437, n.3, p.194-8. 2008.

US DEPARTMENT OF LABOR. **Nonfatal Occupational Injuries and Illnesses Requiring Days Away From Work, 2011.** November 8, 2012. Disponível em:<[www.bls.gov/iif/oshcdnew.htm](http://www.bls.gov/iif/oshcdnew.htm)> USDL-12-2204. Acesso em: nov. 2013.

VACULIN, S.; FRANEK, M.; VEIRAZKA, M. Role of oxidative stress in animal. **Neurosci Lett.** v.477, p.82-85. 2010.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **Int J Biochem Cell Biol.** v. 39, p. 44-84. 2007.

VAN DAMME, S.; CROMBEZ, G.; ECCLESTON, C. Coping with pain: a motivational perspective. **Pain.** v.30, n.139(1), p.1-4. 2008.

VAN MIDDELKOOP, M. et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. **Eur Spine J.** v.20, n.1, p.19-39. 2011.

VERNON, H., MIOR, S. The neck disability index: a study of reability and validity. **J Manipulative Physiol Ther.** v.14, p.409-15. 1991.

VERNON, H.; HUMPHREYS, B.K. Chronic mechanical neck pain in adults treated by manual therapy: a systematic review of change scores in randomized controlled trials of a single session. **J Man Manip Ther.** v.16, n.2, p.42-52. 2008.

VERNON, H.T. et al. Spinal manipulation and beta-endorphin: a controlled study of the effect of a spinal manipulation on plasma beta-endorphin levels in normal males.

**J Manipulative Physiol Ther.** v.9, n.2, p.115-23. 1986.

VO, N. et al. An Overview of Underlying Causes and Animal Models for the Study of Age-Related Degenerative Disorders of the Spine and Synovial Joints. **J Orthop Res.** v.31, p.831–837. 2013.

VON HEHN, C.A.; BARON, R.; WOOLF, C.J. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. **Neuron.** Ano 23, v.73, n. 4, p.638-52. 2012.

VON KORFF, M. et al. Grading the severity of chronic pain. **Pain.** v.50, p.133-49. 1992.

WALKER, B.F. et al. Combined chiropractic interventions for low-back pain. **Cochrane Database Syst Rev.** 2010.

WALTON, D.M. et al. A descriptive study of pressure pain threshold at 2 standardized sites in people with acute or subacute neck pain. **J Orthop Sports Phys Ther.** v. 41, n. 9, p.651-7. 2011a.

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 2011b.

WANG Z.Q. et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. **J Pharmacol Exp Ther,** v. 309, p. 869–878. 2004.

WARE, J.E. Jr. Conceptualization and measurement in health-related quality of life: Comments on an evolving field. **Arch Phys Med Rehabil.** v. 84, n.4 (Suppl 2), p.43-51. 2003.

WARE, J.E.; SHERBOURNE, C.D. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. **Med Care.** v.30, p.473-483. 1992.

WEBSTER NR, NUNN JF. Molecular structure of free radicals and their importance in biological reactions. **Br J Anaesth.** v.60, p.98-108. 1988.

WOLF, C.J.; SALTER, M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. **Science**. v.288, p.1765-1769, 2000.

WOLIN, M.S. Mechanisms through which reactive nitrogen and oxygen species interact with physiological signaling systems. **Nitric Oxide**. Section II. Chapter 18, p.277-292. 2000.

WU, C.H. et al. Nitric oxide modulates pro- and anti-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-activated macrophages. **J Trauma**. v.55, n.3, p.540-5. 2003.

YIN, W.; BOGDUK, N. The nature of neck pain in a private pain clinic in the United States. **Pain Medicine**. v.9, n.2, p.196-203. 2008.

YU, BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. **Physiol Rev**. p.74, n.1, p.139-62. 1994.

***APÊNDICE A – Questionário de Triagem.***

**Este questionário foi desenvolvido para melhor estabelecermos sua condição, responda todas as questões com atenção. Os dados serão utilizados para o direcionamento do estudo e não serão publicados ou utilizados para outros fins sem sua autorização. Algumas questões serão descritivas, por favor, use letra legível para respondê-las. Se não souber responder anule a questão.**

Dados de Identificação:

1. Número de cadastro: \_\_\_\_\_ (preenchido pelo pesquisador)

2. Nome: \_\_\_\_\_

3. Sexo:  F  M

4. Data de Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

5. Raça: \_\_\_\_\_

6. Descendência: \_\_\_\_\_

7. Estado Civil: \_\_\_\_\_

8. Nível de Escolaridade: \_\_\_\_\_

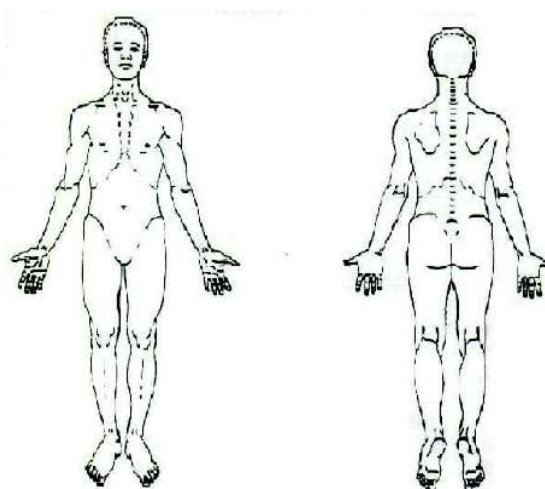
9. Ocupação: \_\_\_\_\_

10. Endereço: \_\_\_\_\_

11. Telefone: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_

12. Email: \_\_\_\_\_

**Marque na figura abaixo a região ou regiões que você sente dor ou desconforto.**





<b>1. Qual a sua queixa? (marque quantas opções desejar)</b>				
não tenho queixas	dor	formigamento ou choque que desce pelo braço		
desconforto	perda de força	diminuição ou ausência de sensibilidade		
dificuldade de movimento		formigamento ou choque que desce pelo perna		
<b>2. Qual região você sente mais dor?</b>				
<b>Se sente dor em mais de uma região, enumere a partir de 1, sendo 1 = pior</b>				
Cervical (pescoço)	Lombar (cintura)	Torácica (tórax)		
Cabeça	Braços	Pernas		
<b>3. Há quanto tempo você tem este (s) sintoma (s)? (há quantos anos, meses ou dias aproximadamente)? _____</b>				
<b>4. Se você tem dor ou desconforto no pescoço:</b>				
a. Você sente que a dor sobe para a base do crânio e cabeça?				
Sempre	Seguidamente	Às vezes	Raramente	Nunca
b. Você sente dor sobre os ombros, próximo ao pescoço e porção superior das costas?				
Sempre	Seguidamente	Às vezes	Raramente	Nunca
c. Você sente que a dor desce para um dos braços, próximo ao cotovelo ou até a mão e os dedos?				
Sempre	Seguidamente	Às vezes	Raramente	Nunca
<b>Esta dor predomina em um dos lados do corpo?</b>			NÃO	SIM: Direito Esquerdo
<b>5. Se você tem dor ou desconforto na lombar (cintura):</b>				
a. Você sente que a dor sobe da cintura para o meio das costas?				
Sempre	Seguidamente	Às vezes	Raramente	Nunca
b. Você sente que a dor desce para uma das pernas, próximo ao joelho?				
Sempre	Seguidamente	Às vezes	Raramente	Nunca
c. Você sente que a dor desce pela perna até o pé?				
Sempre	Seguidamente	Às vezes	Raramente	Nunca
<b>Esta dor predomina em um dos lados do corpo?</b>			NÃO	SIM: Direito Esquerdo

**6. Neste momento, você está fazendo uso de algum tratamento para sua dor?**

NÃO (então siga para a questão 7)

SIM: Qual (ais)?

medicamentoso (*analgésicos, anti-inflamatórios, etc*), qual a forma?

a. via oral ( )

b. injetável ( )

c. uso tópico (*creme, gel, pomada*) ( )

fisioterapia

massagem

manipulação vertebral (quiropaxia)

shiatsu

acupuntura

Outro tratamento: \_\_\_\_\_

Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Você observa melhora?

nenhuma

pouca

muita

**7. Anteriormente, você estava fazendo uso de algum tratamento para sua dor?**

NÃO (então siga para a questão 8)

SIM: Qual (ais)?

medicamentoso (*analgésicos, anti-inflamatórios, etc*), qual a forma?

d. via oral ( )

e. injetável ( )

f. uso tópico (*creme, gel, pomada*) ( )

fisioterapia

massagem

manipulação vertebral (quiropaxia)

shiatsu

acupuntura

Outro tratamento: \_\_\_\_\_

Você obteve melhora?

nenhuma

pouca

muita

Há quanto tempo você está sem qualquer tratamento? \_\_\_\_\_

**8. Você usa diariamente algum tipo de:**Complemento alimentar (*suplementos naturais, vitaminas, etc*)

Homeopatia

Florais

Sedativo

Antidepressivo

Medicação. Qual tratamento? \_\_\_\_\_

**9. Você tem história de hérnia de disco?**

NÃO (então siga para a questão 10)

SIM. Em qual região?

cervical

dorsal

lombar

**É atual?**

SIM

NÃO: então há quanto tempo? \_\_\_\_\_

**Você tem exames que comprovam este diagnóstico?**

SIM

NÃO

**Qual foi o tratamento adotado neste caso (hérnia de disco)?**

cirúrgico

medicamentoso

fisioterapêutico

nenhum

outro: \_\_\_\_\_

<b>10. Você alguma vez foi submetido a algum tipo de cirurgia na coluna?</b>			
NÃO		SIM: há quanto tempo? _____	
<b>11. Você já foi submetido a algum outro tipo de cirurgia?</b>			
		NÃO	SIM:
Qual (ais) e quando?			
<b>12. Você tem episódios de enxaqueca?</b>			
		NÃO (então siga para a questão 13)	SIM:
Há quanto tempo? _____			
Sua enxaqueca foi <u>cl clinicamente diagnosticada</u> ?    sim    não			
Qual o tratamento utilizado? _____			
<b>13. Dos sintomas e condições abaixo, você apresenta ou já apresentou algum?</b>			
Tontura (vertigem)	Tremores	Distúrbios visuais	Desmaios
Dor forte e súbita no peito	Hipertensão	Colesterol elevado	Glicose elevada
Hipotireoidismo	Hipertireoidismo	Osteoporose	
Outro:			
<b>14. Você tem história prévia de acidentes, quedas ou traumas?</b>			
		NÃO	SIM:
O que e há quanto tempo?			
Atualmente, você faz algum tipo de tratamento em decorrência disto (qual)?			
<b>15. Você tem história prévia de fratura (s)?</b>			
		NÃO	SIM:
Onde? (se mais de uma, liste todas):			
Há quanto tempo (a última, se mais de uma)?			

<b>16. Você tem diagnóstico clínico de doença reumática?</b>			
SIM	NÃO	Qual? _____	
<b>17. Você tem história prévia de algum tipo de malignidade (câncer)?</b>			
NÃO	SIM	Onde? _____	Há quanto tempo? _____
<b>18. Você é portador de algum tipo de doença infecciosa (hepatite, HIV, outra)?</b>			
NÃO	SIM		
<b>19. Você é fumante?</b>			
	NÃO	SIM	Parei (Há quanto tempo? _____)
<b>20. Você ingere bebidas alcoólicas?</b>			
	NÃO	SIM: Com que frequência?	
todos os dias	1 a 2x/sem	3 a 5x/sem	
1 a 3x/mês	menos de 1x/mês	raramente no ano	
<b>21. Você faz uso de algum tipo de entorpecente ou narcótico?</b>			
	NÃO	SIM	
<b>22. Você tem tatuagens?</b>			
NÃO	SIM. Há quanto tempo?		menos de 3 meses    mais de 3 meses
<b>23. Atualmente, você pratica algum tipo de atividade física regular (mais de 1x/semana, todas as semanas)?</b>			
NÃO	SIM: 2x/sem, todas as semanas    menos    mais		
<b>Qual (ais)?</b>			
<b>Se você respondeu "NÃO" na questão anterior, há quanto tempo você não pratica atividade física?</b>			
<b>24. No momento, você apresenta atualmente algum tipo de lesão muscular ou ligamentar (entorse, estiramento, contusão)?</b>			
	NÃO	SIM	

**SOMENTE PARA AS MULHERES:** Há quantos dias iniciou sua última menstruação? \_\_\_\_\_ Quantos dias dura sua menstruação? \_\_\_\_\_ Quantos dias tem seu ciclo menstrual? \_\_\_\_\_ Seus ciclos são regulares? SIM NÃO

**Você usa algum tipo de contraceptivo?** SIM NÃO

Realizei pessoalmente este questionário e me asseguro das informações fornecidas.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura

**APÊNDICE B – TCLE**

**CONSENTIMENTO INFORMADO**  
**AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA**

NOME DO ESTUDO: MARCADORES PERIFÉRICOS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM CERVICALGIA E/OU LOMBALGIA TRATADOS COM QUIROPRAXIA E/OU EXERCÍCIOS DE ESTABILIZAÇÃO DA COLUNA.

INSTITUIÇÃO: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Carolina Kolberg (e-mail: carolina.dc@clinicakolberg.com.br).

CONTATO: (51) 3527-4972 ou (51) 9297-7094.

NÚMERO DE CADASTRO: \_\_\_\_\_

**1. OBJETIVOS DESTE ESTUDO**

A finalidade deste estudo é determinar a intensidade de dor e quanto os sintomas interferem na vida pessoal dos participantes, comparando os dados apontados antes e ao final do período de tratamento. Serão comparados três protocolos de tratamento: a) manipulação articular vertebral (quiropraxia), b) um programa de exercícios, e c) manipulação articular vertebral (quiropraxia) mais o programa de exercícios. Além disso, também serão analisados aspectos fisiológicos da dor, por meio da determinação de parâmetros de estresse oxidativo em amostras de sangue dos participantes.

**2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS**

O senhor (a) é convidado a participar deste estudo como voluntário em um grupo de pessoas que apresentam dor na região do pescoço (cervical) e/ou região lombar. Será pedido ao senhor(a) para fazer as seguintes tarefas: num primeiro encontro você será submetido a uma avaliação física e responderá às perguntas de um questionário que determinará se você se enquadra no perfil necessário ao estudo. Caso o senhor(a) esteja de acordo com estes termos e tenha o perfil necessário à pesquisa, será determinado, por sorteio, em qual grupo de tratamento você participará. Serão realizadas dez consultas, com aproximadamente 40 minutos cada, distribuídas da seguinte forma: duas vezes por semana, por cinco semanas. Caso você seja selecionado para participar de um dos grupos com exercício físico, você será submetido a duas sessões para aprendizagem do programa de exercícios antes do início do tratamento.

Ao início de cada consulta o senhor apontará em uma escala a intensidade de sua dor. Durante o período de tratamento serão realizadas duas coletas de 7mL de sangue, com seringas descartáveis e por profissional habilitado. Será solicitado que o senhor(a) não faça uso de medicação, suplementos alimentares ou qualquer outro tipo de tratamento concomitante ao período da pesquisa, que evite o uso de cafeína e bebidas alcoólicas até vinte e quatro horas antes do período das coletas e que faça jejum de oito horas precedente à coleta de sangue. As coletas serão realizadas antes de iniciado o tratamento e na última consulta. O tempo gasto para cada coleta será de aproximadamente 15 minutos. Será oferecido ao senhor lanche e bebida (industrializados) após a coleta. Nos mesmos dias de coleta lhe será solicitado responder alguns questionários para determinação da intensidade de sua dor e o quanto esta interfere na sua vida pessoal. As consultas em que serão realizados coleta e aplicação dos questionários sobre sua dor terão duração de aproximadamente 60 minutos.

Após 30 dias do término do tratamento, entraremos em contato com o senhor(a) para que responda um questionário de satisfação do tratamento. Neste momento, as escalas e questionários aplicados inicialmente serão novamente aplicados e será oferecida, aos participantes que não foram submetidos à quiropraxia ou exercício físico, a oportunidade de receber tal tratamento.

### 3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

O presente estudo apresenta riscos mínimos para o senhor(a), estes estão associados às técnicas de quiropraxia adotadas, ao desenvolvimento dos exercícios e à coleta de sangue. O tratamento de quiropraxia compreende técnicas manuais de ajustamento das articulações da coluna e/ou ajustamento das articulações da coluna vertebral. O senhor(a) receberá as técnicas de tratamento por profissional habilitado e experiente, graduado em curso superior de Quiropraxia, aprovado pelo Ministério da Educação. Possíveis inconvenientes incluem desconforto local, dor de cabeça, breve mal estar e sensação de cansaço ou peso no corpo, todos estes inconvenientes são passageiros. O programa de exercícios foi desenvolvido por um educador físico, habilitado e experiente. Possíveis inconvenientes incluem desconforto ou dor muscular, breve mal estar e sensação de cansaço no corpo, todos também passageiros. Para minimizar os possíveis riscos e desconfortos relativos à coleta de sangue, esta será realizada por profissional habilitado e experiente, com uso de seringas estéreis e descartáveis, segundo estabelecido por órgão responsável de saúde.

### 4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESSE ESTUDO

A quiropraxia, por meio de técnicas de ajustamento das articulações da coluna, tem por objetivo recuperar o movimento normal destas articulações e melhorar a condição dos músculos e nervos resultando em alívio da dor. Exercícios físicos de estabilização e condicionamento da musculatura demonstram ser benéficos no tratamento da dor lombar ou do pescoço, quando realizados corretamente. Além disso, quanto maior o entendimento dos profissionais da saúde sobre os mecanismos fisiológicos da dor, maior a possibilidade de desenvolver meios eficientes para o alívio da dor. Este estudo poderá trazer informações importantes para o tratamento da dor de futuros pacientes.

### 5. EXCLUSÃO DO ESTUDO

O investigador responsável poderá excluí-lo do estudo, sem seu consentimento, quando julgar necessário, para o melhor encaminhamento do seu caso ou se não cumprido o programa estabelecido.

### 6. COBERTURA

Será garantida cobertura financeira somente para danos diretos ocasionados por riscos oferecidos neste estudo.

### 7. DIREITO DE DESISTÊNCIA

O senhor(a) pode desistir de participar a qualquer momento. Sua decisão de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não afetará futuros atendimentos.

### 8. SIGILO

Todas as informações obtidas neste estudo, bem como o prontuário clínico, poderão ser publicadas com finalidade científica, mantendo-se o sigilo pessoal, ou seja, os nomes das pessoas envolvidas não serão divulgados em qualquer momento.

### 9. CONSENTIMENTO

Declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar esse formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por esse instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

***Anexo I – Instrumentos de Avaliação da Dor e Incapacitação.***

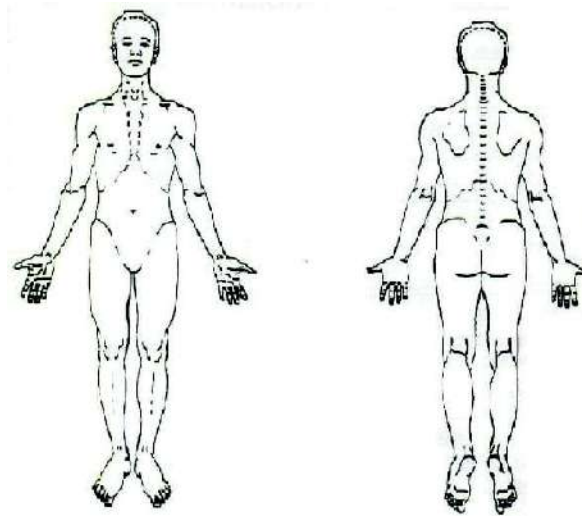


Participante N°.: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Sessão: \_\_\_\_\_

**Marque na figura abaixo a região ou regiões que você sente dor ou desconforto hoje.**



**Escala Visual Analógica (EVA)**

Marque sobre a linha abaixo o ponto que melhor representa a intensidade de sua dor hoje, considerando que quanto mais à esquerda desta linha menor sua dor e quanto mais à direita maior a sua dor.

AUSÊNCIA DE  
DOR



DOR MAIS  
INTENSA  
POSSÍVEL

\_\_\_\_\_

Ass. Paciente

\_\_\_\_\_

Ass. Pesquisador

Participante N°.: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Sessão: \_\_\_\_\_

### Questionário 1 - Escala Graduada de Dor Crônica

Fazer as perguntas a seguir sobre a região (ou regiões) com dor, ou sobre a região mais incômoda, identificadas na figura da folha 1.

**1. Quantos dias nos últimos seis meses você sentiu dor no [local]?**

Dias com dor \_\_\_\_\_

Se a dor não esteve presente nos últimos seis meses, não responda as perguntas abaixo.

**2. Imagine que 0 significa “nenhuma dor”, e 10 significa “a pior dor possível”. Quanto está doendo o [local] agora ?**

Nenhuma dor

Pior dor possível

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

**3. Imagine que 0 significa “nenhuma dor”, e 10 significa “a pior dor possível”. Nos três meses que se passaram, que nota você dá para a dor mais forte que sentiu no [local] ?**

Nenhuma dor

Pior dor possível

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

**4. Imagine que 0 significa “nenhuma dor”, e 10 significa “a pior dor possível”. Nos três meses que se passaram, que nota você dá para a dor no [local] que costumava sentir na maioria dos dias?**

Nenhuma dor

Pior dor possível

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

5. Nos três meses que se passaram, quantos dias você não pôde fazer suas atividades do dia-a-dia (trabalho, ir à escola, serviços domésticos), por causa da sua dor no [local]?

Dias sem fazer atividades \_\_\_\_\_

6. Nos três meses que se passaram, quanto sua dor no [local] atrapalhou suas atividades diárias (por exemplo, vestir-se, tomar banho, comer, pegar condução)? Imagine que 0 significa que a dor não atrapalhou em nada e 10 significa que a dor não deixou você fazer nada até o fim.

Não atrapalhou

Não deixou fazer

em nada

nada até o fim

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. Nos três meses que se passaram, quanto a sua dor no [local] atrapalhou suas atividades de lazer com a família e amigos (ver televisão, passear, visitar amigos)? Imagine que 0 significa que a dor não atrapalhou em nada e 10 significa que a dor não deixou você fazer nada até o fim.

Não atrapalhou

Não deixou fazer

em nada

nada até o fim

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. Nos três meses que se passaram, quanto sua dor no [local] atrapalhou sua capacidade de trabalhar, incluindo serviços domésticos? Imagine que 0 significa que a dor não atrapalhou em nada e 10 significa que a dor não deixou você fazer nada até o fim.

Não atrapalhou

Não deixou fazer

em nada

nada até o fim

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

## Questionário 2 - SF-36 versão II adaptado para língua portuguesa – Brasil

Este questionário faz perguntas sobre como você vê sua saúde. Estas informações nos ajudarão a acompanhar como você se sente e quão bem você é capaz de realizar suas atividades habituais. Obrigado por completar o questionário.

Para cada uma das questões seguintes, por favor, marque com um X no quadrinho que melhor descreve a sua resposta.

### 1. Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito ruim
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

### 2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

### 3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você teria dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

#### 4.

	Sim dificulta muito	Sim dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
	▼	▼	▼
a. <u>Atividades vigorosas</u> , que exigem esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. <u>Atividades moderadas</u> , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c. Levantar ou carregar mantimentos	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d. Subir <u>vários</u> lances de escada	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e. Subir <u>um</u> lance de escada	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

	Sim dificulta muito	Sim dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
	▼	▼	▼
f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g. Andar <u>mais de um quilômetro</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h. Andar <u>vários quarteirões</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i. Andar <u>um quarteirão</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
j. Tomar banho ou vestir-se	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

5. Durante as últimas quatro semanas, quanto do seu tempo você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a. Você diminuiu a <u>quantidade de tempo</u> que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. Realizou <u>menos</u> tarefas do que gostaria?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Esteve limitado no seu <u>tipo</u> de trabalho ou em outras atividades	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d. Teve <u>dificuldade</u> de fazer seu trabalho ou outras atividades(p.ex: necessitou de um esforço extra)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Durante as últimas quatro semanas, quanto do seu tempo você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a. Você diminuiu a <u>quantidade de tempo</u> que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. Realizou <u>menos</u> tarefas do que gostaria?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Durante as últimas quatro semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em um grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante as últimas quatro semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas quatro semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação as últimas quatro semanas.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a. Quanto tempo você tem se sentido , cheio de vida, cheio de vigor, cheio de vontade?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Quanto tempo você tem se sentido tão desanimado que nada pode animá-lo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f. Quanto tempo você tem se sentido abatido e deprimido?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h. Quanto tempo você tem se sentido feliz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

10. Durante as últimas quatro semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitiva mente verdadeira	A maioria das vezes verdadeira	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitiva mente falsa
	▼	▼	▼	▼	▼
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d. Minha saúde é excelente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Participante N°.: \_\_\_\_\_

### **Questionário 3 - Índice de Disfunção Relacionada ao Pescoço**

Este questionário foi criado para dar informações ao seu doutor sobre como a sua dor no pescoço tem afetado a sua habilidade para fazer atividades diárias. Por favor responda a cada uma das perguntas e marque em cada seção apenas uma alternativa que melhor se aplique a você. Nós entendemos que você pode achar que mais de uma descrição em qualquer uma das seções abaixo se aplique a você, mas por favor marque apenas a alternativa que melhor descreva o seu problema.

#### **Seção 1 – Intensidade da dor**

- Eu não tenho dor nesse momento.
- A dor é muito leve nesse momento.
- A dor é moderada nesse momento.
- A dor é razoavelmente grande nesse momento.
- A dor é muito grande nesse momento.
- A dor é a pior que se possa imaginar nesse momento.

#### **Seção 2 – Cuidado pessoal (se lavar, se vestir, etc)**

- Eu posso cuidar de mim mesmo(a) sem aumentar a dor.
- Eu posso cuidar de mim mesmo(a) normalmente, mas isso faz aumentar a dor.
- É doloroso ter que cuidar de mim mesmo e eu faço isso lentamente e com cuidado.
- Eu preciso de ajuda, mas consigo fazer a maior parte do meu cuidado pessoal.
- Eu preciso de ajuda todos os dias na maioria dos aspectos relacionados a cuidar de mim mesmo(a)
- Eu não me visto, me lavo com dificuldade e fico na cama.

#### **Seção 3 – Levantar coisas**

- Eu posso levantar objetos pesados sem aumentar a dor.
- Eu posso levantar objetos pesados, mas isso faz aumentar a dor.
- A dor me impede de levantar objetos pesados do chão, mas eu consigo se eles estiverem colocados em uma boa posição, por exemplo, em uma mesa.
- A dor me impede de levantar objetos pesados, mas eu consigo levantar objetos com peso entre leve e médio se eles estiverem colocados em uma boa posição.
- Eu posso levantar objetos muito leves.
- Eu não posso levantar nem carregar absolutamente nada.

#### **Seção 4 – Leitura**

- Eu posso ler tanto quanto eu queira sem dor no meu pescoço.
- Eu posso ler tanto quanto eu queira com uma dor leve no meu pescoço.
- Eu posso ler tanto quanto eu queira com uma dor moderada no meu pescoço.
- Eu não posso ler tanto quanto eu queira por causa de uma dor moderada no meu pescoço.
- Eu mal posso ler por causa de uma grande dor no meu pescoço.
- Eu não posso ler nada.
- Pergunta não se aplica por não saber ou não poder ler



### **Seção 5 – Dores de cabeça**

- Eu não tenho nenhuma dor de cabeça.
- Eu tenho pequenas dores de cabeça com pouca frequência.
- Eu tenho dores de cabeça moderadas com pouca frequência.
- Eu tenho dores de cabeça moderadas muito frequentemente.
- Eu tenho dores de cabeça fortes frequentemente.
- Eu tenho dores de cabeça quase o tempo inteiro.

### **Seção 6 – Prestar Atenção**

- Eu consigo prestar atenção quando eu quero sem dificuldade.
- Eu consigo prestar atenção quando eu quero com uma dificuldade leve.
- Eu tenho uma dificuldade moderada em prestar atenção quando eu quero.
- Eu tenho muita dificuldade em prestar atenção quando eu quero.
- Eu tenho muitíssima dificuldade em prestar atenção quando eu quero.
- Eu não consigo prestar atenção.

### **Seção 7 – Trabalho**

- Eu posso trabalhar tanto quanto eu quiser.
- Eu só consigo fazer o trabalho que estou acostumado(a) a fazer, mas nada além disso.
- Eu consigo fazer a maior parte do trabalho que estou acostumado(a) a fazer, mas nada além disso.
- Eu não consigo fazer o trabalho que estou acostumado(a) a fazer.
- Eu mal consigo fazer qualquer tipo de trabalho.
- Eu não consigo fazer nenhum tipo de trabalho.

### **Seção 8 – Dirigir automóveis**

- Eu posso dirigir meu carro sem nenhuma dor no pescoço.
- Eu posso dirigir meu carro tanto quanto eu queira com uma dor leve no meu pescoço.
- Eu posso dirigir meu carro tanto quanto eu queira com uma dor moderada no meu pescoço.
- Eu não posso dirigir o meu carro tanto quanto eu queira por causa de uma dor moderada no meu pescoço.
- Eu mal posso dirigir por causa de uma dor forte no meu pescoço.
- Eu não posso dirigir meu carro de maneira nenhuma.
- Pergunta não se aplica por não saber dirigir ou não dirigir muitas vezes

### **Seção 9 – Dormir**

- Eu não tenho problemas para dormir.
- Meu sono é um pouco perturbado (menos de uma hora sem conseguir dormir).
- Meu sono é levemente perturbado (1-2 horas sem conseguir dormir).
- Meu sono é moderadamente perturbado (2-3 horas sem conseguir dormir).
- Meu sono é muito perturbado (3-5 horas sem conseguir dormir).
- Meu sono é completamente perturbado (1-2 horas sem sono).

### **Seção 10 – Diversão**

- Eu consigo fazer todas as minhas atividades de diversão sem nenhuma dor no pescoço.
- Eu consigo fazer todas as minhas atividades de diversão com alguma dor no pescoço.
- Eu consigo fazer a maioria, mas não todas as minhas atividades de diversão por causa da dor no meu pescoço.
- Eu consigo fazer poucas das minhas atividades de diversão por causa da dor no meu pescoço.
- Eu mal consigo fazer quaisquer atividades de diversão por causa da dor no meu pescoço.
- Eu não consigo fazer nenhuma atividade de diversão.

Participante N°.: \_\_\_\_\_

#### Questionário 4 - Avaliação de Lombalgias (Rolland-Morris)

Instruções:

Quando suas costas doem, você pode encontrar dificuldade em fazer algumas coisas que normalmente faz. Esta lista possui algumas frases que as pessoas têm utilizado para se descreverem quando sentem dores nas costas. Quando você *ouvir* estas frases pode notar que algumas se destacam por descrever você hoje. Ao *ler* a lista pense em você hoje. Quando você *ouvir* uma frase que descreve você hoje, marque com um "x" no local indicado. Se a frase não descreve você, então não marque nada e siga para a próxima frase. Lembre-se, responda sim apenas a frase que tiver certeza que descreve você hoje.

01	( )	Fico em casa a maior parte do tempo por causa de minhas costas.
02	( )	Mudo de posição freqüentemente tentando deixar minhas costas confortáveis.
03	( )	Ando mais devagar que o habitual por causa de minhas costas.
04	( )	Por causa de minhas costas eu não estou fazendo nenhum dos meus trabalhos que geralmente faço em casa.
05	( )	Por causa de minhas costas, eu uso o corrimão para subir escadas.
06	( )	Por causa de minhas costas, eu me deito para descansar mais freqüentemente.
07	( )	Por causa de minhas costas, eu tenho que me apoiar em alguma coisa para me levantar de uma cadeira normal.
08	( )	Por causa de minhas costas, tento conseguir com que outras pessoas façam as coisas por mim.
09	( )	Eu me visto mais lentamente que o habitual por causa de minhas costas.
10	( )	Eu somente fico em pé por períodos curtos de tempo por causa de minhas costas.
11	( )	Por causa de minhas costas evito me abaixar ou me ajoelhar.
12	( )	Encontro dificuldades em me levantar de uma cadeira por causa de minhas costas.
13	( )	As minhas costas doem quase que o tempo todo.
14	( )	Tenho dificuldade em me virar na cama por causa das minhas costas.
15	( )	Meu apetite não é muito bom por causa das dores em minhas costas.
16	( )	Tenho problemas para colocar minhas meias (ou meia calça) por causa das dores em minhas costas.
17	( )	Caminho apenas curtas distâncias por causa de minhas dores nas costas.
18	( )	Não durmo tão bem por causa de minhas costas.
19	( )	Por causa de minhas dores nas costas, eu me visto com ajuda de outras pessoas.
20	( )	Fico sentado a maior parte do dia por causa de minhas costas.
21	( )	Evito trabalhos pesados em casa por causa de minhas costas.
22	( )	Por causa das dores em minhas costas, fico mais irritado e mal humorado com as pessoas do que o habitual.
23	( )	Por causa de minhas costas, eu subo escadas mais vagarosamente do que o habitual.
24	( )	Fico na cama a maior parte do tempo por causa de minhas costas.

**Certifico que os questionários 1 a 4 foram pessoalmente respondidos nesta data.**

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Ass. \_\_\_\_\_

***Anexo II – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa***

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul analisou o projeto:

**Número :** 2008233

**Título :** MARCADORES PERIFÉRICOS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM CERVICALGIA E/OU LOMBALGIA TRATADOS COM QUIROPAXIA E/OU EXERCÍCIOS DE ESTABILIZAÇÃO DA COLUNA

**Pesquisador (es) :**

<u>NOME</u>	<u>PARTICIPACÃO</u>	<u>EMAIL</u>	<u>FONE</u>
WANIA APARECIDA PARTATA	PESQ RESPONSÁVEL	partataw@excite.com	33083320
CAROLINA KOLBERG	PESQUISADOR	carolina.dc@clinicakolberg.co	

O mesmo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS, reunião nº 62 , ata nº 142 , de 17/12/2009 , por estar adequado ética e metodologicamente e de acordo com a Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, sexta-feira, 18 de dezembro de 2009

  
JOSE ARTUR BOGO CHIES  
Coordenador do CEP-UFRGS