

ALTERAÇÕES EM MARCADORES NEUROMETABÓLITOS APÓS TRATAMENTO MANIPULATIVO OSTEOPÁTICO EM INDIVÍDUOS COM LOMBALGIA CRÔNICA INESPECÍFICA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Changes in neurometabolite markers after osteopathic manipulative treatment in individuals with non-specific chronic low back pain: systematic review of randomized clinical trials

Tânia Burin¹; Janesca Mansur Guedes²

¹ Fisioterapeuta. Graduada pela URI Erechim, Formação em Osteopatia pelo Colégio Brasileiro de Osteopatia. *E-mail*: taniaburin@yahoo.com.br

² Fisioterapeuta, Professora da URI Erechim. Doutora em Ciências da Saúde pela UNOESC.

Data do recebimento: 04/02/2023 - Data do aceite: 04/05/2023

RESUMO: Acredita-se que as dores crônicas são percebidas pelo indivíduo devido a mudanças na função do sistema nervoso central, sendo os metabólitos cerebrais uma das alterações observáveis. O objetivo deste estudo foi determinar os efeitos do tratamento manipulativo osteopático sobre neurometabólitos, em indivíduos com lombalgia crônica. A pesquisa foi realizada em 4 bancos de dados eletrônicos entre 1985 a 2021 e 2 estudos (45 participantes) que atenderam aos critérios de inclusão foram incluídos na análise. Dois autores extraíram e avaliaram independentemente o risco de viés nos estudos incluídos. A qualidade metodológica foi avaliada através do instrumento chamado de RoB 2.0 (de Risk of Bias). Houve evidência de que o tratamento manipulativo osteopático aumenta as concentrações de β Endorfina e N-palmitoiletanolamida, N-acetil aspartato, acetilcolina, glutamato e glutamina, bem como a diminuição nos níveis de anandamida. A revisão atual constatou que a abordagem osteopática pode aumentar as concentrações de

metabólitos em regiões específicas do cérebro e plasma sanguíneo, auxiliando no alívio da dor lombar crônica. No entanto, os estudos ainda são incipientes, necessitando de maior evidência científica na área.

Palavras-chave: Lombalgia. Manipulação Osteopática. Neurometabólitos.

ABSTRACT: It is believed that chronic pain is perceived by the individual due to changes in the function of the nervous system, and the neurometabolites are one of the changes which are possible to be observed. Therefore, the aim of this study was to determine the effectiveness of osteopathic manipulative treatment on neurometabolites in individuals with chronic low back pain. The search was conducted across 4 electronic databases from 1985 to 2021 and 2 studies (45 participants) that met the inclusion criteria were included in the analysis. Two authors independently extracted and assessed the risk of bias in the included studies. The quality of the methodology was assessed using the instrument called RoB 2.0 (Risk of Bias). There was evidence that osteopathic manipulative treatments increase concentrations of β Endorphin and N-palmitoylethanolamide, N-acetyl aspartate, acetylcholine, glutamate and glutamine as well as a decrease in anandamide levels. The current review found that the osteopathic approach can increase metabolite concentrations in specific brain regions and blood plasma, helping the relief of chronic low back pain. However, studies are still incipient, requiring more scientific evidence in the area.

Keywords: Low back pain. Osteopathic manipulation. Neurometabolites.

Introdução

A dor é um evento comum nos diversos cenários que envolvem a assistência à saúde, desde o nascimento até a morte, no âmbito hospitalar ou fora dele (SALLU; GARCIA; SANCHES, 2012). A definição revisada pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) conceitua a dor como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” (DE-SANTANA et al., 2020).

A dor lombar (DL) é uma disfunção que acomete ambos os sexos, podendo variar de uma dor súbita a dor intensa e prolongada. Quando não encontrada uma justificativa

para sua causa, denomina-se dor lombar inespecífica e representa 90% casos. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 80% dos adultos terão pelo menos uma crise de DL durante o transcorrer da vida e 90% destes, apresentarão mais de um episódio. A maior preocupação encontra-se no fato de que 5 a 10% da população evolui para incapacidade física (TAVARES et al., 2020).

Nas dores crônicas, mesmo após o corpo se recuperar de um dano inicial, a mesma ainda é percebida pelo indivíduo devido a mudanças na função do sistema nervoso central. Isto se deve a um aumento da excitabilidade das células nervosas em áreas do cérebro responsáveis pela percepção de dor. Alguns estudos têm mostrado que alterações neuroplásticas são responsáveis pela alteração na percepção de dor e sensibilização

central presentes na lombalgia crônica (GIESECKE, 2004; O'NEILL, 2007). Outros pesquisadores observaram alterações na conectividade cerebral em vários pacientes com dor crônica, tais como síndrome da dor regional complexa, lombalgia crônica e osteoartrite do joelho. Foi identificado, ainda, diminuição da conectividade do córtex pré-frontal medial e maior conectividade ao córtex insular em proporção à intensidade da dor. Nenhuma lesão ou doença do sistema somatossensorial foi encontrada nestes pacientes (BALIKI et al., 2014). Para Kregel et al. (2015), os pacientes com dor lombar crônica inespecífica possuem redução de neurometabólitos no tálamo, córtex pré-frontal, dorso lateral e córtex orbitofrontal em comparação com indivíduos saudáveis.

Gussew et al. (2011) examinaram áreas associadas à matriz de dor (tálamo, ínsula e ACC) em pacientes com lombalgia e relataram que níveis reduzidos de glutamato e glutamina indicavam neurotransmissão glutaminérgica prejudicada devido à prolongada percepção da dor, enquanto a redução dos níveis de N acetil aspartato e Colina estava relacionada à função prejudicada dos neurônios e células gliais.

Atualmente, a abordagem através de terapias alternativas e medicamentosa é recomendada para tratar indivíduos com lombalgia crônica inespecífica. Evidências atuais sugerem que o Tratamento Manipulativo Osteopático (TMO) é eficaz no tratamento de pessoas com lombalgia. Apesar da eficácia clínica, os mecanismos subjacentes são indeterminados. Boal e Gillette (2004), sugeriram que o TMO pode resultar na inibição das alterações neurológicas associadas à sensibilização central no corno dorsal da medula espinhal, reduzindo, assim, a intensidade da dor em resposta ao TMO. Para Haavik e Murphy (2012), o mecanismo neurofisiológico do TMO refere-se à capacidade do sistema nervoso central em modular a informação

sensorial (FERNÁNDEZ-CARNERO, 2008; BIALOSKY 2009; CASTRO-SANCHEZ et al., 2016;).

Contudo, o conhecimento sobre as mudanças neurobiológicas nas regiões de processamento da dor, associadas à lombalgia crônica inespecífica após TMO são limitados havendo a necessidade de mais estudos. Portanto, o objetivo desta revisão sistemática foi verificar os efeitos do tratamento manipulativo osteopático em paciente com lombalgia crônica inespecífica sobre marcadores neurometabólitos presentes no sistema nervoso central.

Métodos

Esta revisão foi relatada com base nas diretrizes de Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas (PRISMA) (MOHER et al., 2009).

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou ensaios clínicos controlados que analisaram marcadores neurometabólitos em indivíduos com lombalgia crônica inespecífica. Comparações pré e pós experimentais e de grupo único, séries de casos, estudos de caso, desenhos de estudos de coorte retrospectivos e longitudinais e estudos de caso-controle foram excluídos da revisão.

Foram considerados elegíveis apenas estudos realizados com humanos. Não houve restrições baseadas na idade, sexo e severidade da dor.

Os estudos incluídos investigaram a eficácia do TMO como intervenção, podendo ser aplicado por um fisioterapeuta, osteopata ou quiroprata. O TMO considera técnicas de Thrust, articulatorias, energia muscular, técnicas para tecidos moles e tensão-contratensão. Técnicas de thrust são definidas como um empuxo de alta velocidade e baixa amplitude frequentemente associadas a uma

cavitação, enquanto técnicas articulatórias baseiam-se num movimento articular suave. Abordagens através de energia muscular buscam a realização de uma força contra resistência. Técnicas de tecidos moles visam a alongar o tecido enquanto é aplicada tração e compressão. Por sua vez, na técnica de tensão-contratensão busca-se o silêncio neurológico através de uma posição que alivia a dor (DEGENHARDT, 2007). O grupo a ser comparado poderia ser qualquer um dos seguintes: grupo de controle, grupo de cuidados usuais, placebo, terapia simulada ou qualquer outra terapia.

As medidas de resultado de interesse incluíram os seguintes neurometabólitos: glutamato; glutamina, N-acetil aspartato, colina, B-endorfina, serotonina, 5-Ácido Hydroxyindoleacetico, anandamida, N-Palmitoylethanolamida, presentes no sangue ou no SNC.

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medline, EMBA-SE, PubMed e Cochrane Library, no período de 1985 a 2021. Fez-se uso da combinação das seguintes palavras-chave: “Manipulation, Osteopathic”, “Low Back Pain”, “randomized controlled trial”. As proposições encontram-se listadas no Quadro 1.

Os artigos obtidos pela busca sistemática foram exportados e salvos em *software* de gerenciamento de referência (EndNote X7 Thomson Corporation, Dunedin, Nova

Zelândia) e as duplicatas foram removidas. Os títulos dos artigos recuperados foram selecionados para relevância de acordo com os critérios de inclusão. Se uma decisão não pudesse ser tomada com base no título

e com as seguintes características: processo de randomização, desvios da intervenção proposta, dados faltantes, aferição do desfecho, relato seletivo de desfechos, risco de viés entre os domínios e risco de viés geral (Alto/Baixo/Algumas preocupações).

A qualidade metodológica foi avaliada através do instrumento chamado de RoB 2.0 (de Risk of Bias), desenvolvido pela Colaboração Cochrane, realizado pelos mesmos revisores e levou em consideração as seguintes características dos estudos incluídos: processo de randomização do artigo, o resumo desse artigo era rastreado. O procedimento de triagem foi conduzido de forma independente por dois revisores (JMS e TB). Quaisquer divergências foram resolvidas por discussão.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos realizou-se de forma descritiva, desvio de intervenção pretendida, dados faltantes, avaliação do desfecho, relato seletivo dos desfechos. A RoB 2 é estruturada em um conjunto fixo de domínios, com foco em diferentes aspectos do desenho, condução e relatórios do estudo. Dentro de cada domínio, uma série de perguntas (‘perguntas de sinalização’) visam a obter informações sobre as características do estudo que são relevan-

Quadro 1 - Estratégia de pesquisa

<i>Fase 1</i>	<i>Fase 2</i>	<i>Fase 3</i>
<i>Low Back Pain</i>	Manipulation, Osteopathic	Randomized controlled trial
<i>Low Back Ache</i>	Osteopathic Manipulative Treatment	Controlled clinical trial
<i>Low Backache</i>	Osteopathic Manipulation	Random allocation
<i>Low Back Pain, Postural</i>		Double-blind method
<i>Low Back Pain, Recurrent</i>		Clinical trial
<i>Low Back Pain, Mechanical</i>		
<i>Lumbago</i>		

Quadro 2 - Característica dos estudos incluídos

Autor/data	Métodos/ características do estudo	Intervenção	Medida de dados	Achados
Didehdar et al., 2020	<ul style="list-style-type: none"> - Ensaio Clínico randomizado; - 2 Grupos: TMO e Controle; - Randomização: 25 pacientes com dor lombar crônica inespecífica; - Idade: 20 a 50 anos; - Homens: 14; - Mulheres: 11; 	<p>TMO x CONTROLE.</p> <p>TMO: 10 participantes receberam 3 sessões de manipulação lombar e sacroilíaca. Follow-up = 10.</p> <p>CONTROLE: 15 participantes realizaram 3 sessões de posicionamento semelhante ao da manipulação lombar e sacroilíaca sem execução da técnica. Follow-up = 13.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Espectroscopia por Ressonância magnética de prótons - Numerical Pain Rating Scale (NPRS) - Índice de Incapacidade de Oswestry (ODI). 	<p>TMO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ de N-acetil aspartato no tálamo, ínsula, regiões do córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior dorsolateral; ↑ de Colina nas regiões do tálamo, ínsula e córtex somatossensorial; ↑ de glutamato e glutamina no tálamo; ↓ redução significativa da intensidade da dor e a incapacidade funcional. <p>CONTROLE:</p> <p>Não houve diferença significativa em termos de metabólitos cerebrais, redução da dor e incapacidade funcional no início e após o tratamento.</p>
Degenhard, et al., 2007	<ul style="list-style-type: none"> - estudo Piloto; - 2 Grupos: DLC (indivíduos com dor lombar crônica) e Controle (indivíduos sem dor lombar); - Randomização: 20 pacientes com dor lombar crônica; - Idade: 24 a 53 anos; - Homens: 6; - Mulheres: 14; 	<p>DLC x CONTROLE.</p> <p>DLC: 10 participantes (3 homens e 7 mulheres)</p> <p>CONTROLE: 10 participantes (3 homens e 7 mulheres).</p> <p>Os 20 indivíduos receberam tratamento manipulativo osteopático (técnicas articulares, musculoesqueléticas, tecidos moles e tensão-contratensão e foram analisados no decorrer de 5 semanas, 4 participantes cada semana.</p> <p>Dias 1,2,3 e 5: coleta de sangue;</p> <p>Dia 4: coleta de sangue após Manipulação Osteopática.</p>	<p>Plasma sanguíneo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - β-endorfina(BE); - Serotonina (5-HT); - Ácido 5-hidroxi-lindolacético (5-HIAA); - Anandamida (AEA); - N-palmitoiletanolamida (PEA). 	<p>DLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ BE (30 min. e 24 horas); ↓ AEA (30 min. e 24 horas); ↑ PEA (30 min. e 24 horas). <p>CONTROLE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ BE (30 min. e 24 horas); ↓ AEA (30 min. e 24 horas); ↑ PEA (30 min. e 24 horas).

tes para o risco de viés. Uma proposta de julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio é gerada por um algoritmo, com base nas respostas às questões de sinalização. O julgamento pode ser de risco ‘Baixo’ ou ‘Alto’ de parcialidade, ou pode expressar ‘Algumas preocupações’.

Dois revisores coletaram dados independentemente dos estudos incluídos, usando um formulário padronizado de coleta de dados. Foi extraído o seguinte: (1) Autor e data de publicação; (2) características do estudo/participantes: tipo de estudo, idade, sexo, gravidade da condição; (3) características de intervenção: número de grupos de intervenção e conteúdo de cada intervenção; (4) medida de dados: medidas de desfecho; (5) achados: resultados da pesquisa de acordo com a análise estabelecida no estudo (Dados presentes

no Quadro 2). Quaisquer divergências foram resolvidas por meio de um consenso.

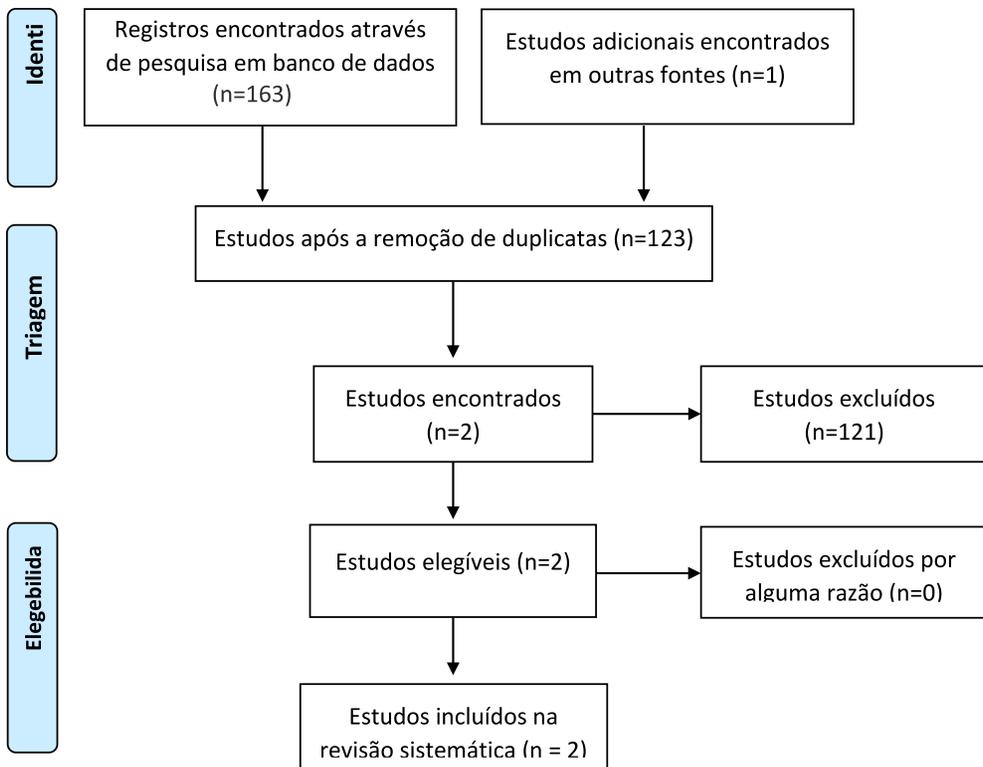
Resultados

Foram encontrados 163 estudos nas bases de dados. Após a remoção das duplicatas, 123 citações foram rastreadas. No entanto, dois estudos preencheram os critérios de elegibilidade para a revisão sistemática (DEGENHARD et al., 2007 e DIDEHDAR et al., 2019). A Figura 1 representa o fluxograma da busca pelos estudos.

Métodos

Um dos estudos é um ensaio clínico randomizado enquanto o outro trata-se de um estudo piloto. Ambos estudos comparam dois grupos.

Figura 1 - Diagrama dos estudos incluídos



Tamanho da amostra

Um total de 45 participantes foram examinados nos estudos. O tamanho da amostra nos estudos incluídos variou entre 20 a 25 participantes.

Participantes

A faixa etária dos participantes compreende entre os 20 e 53 anos. Ambos os estudos incluíram participantes do sexo masculino e feminino. Todos os estudos recrutaram participantes em um único centro.

Intervenções

Estudos realizados por Didehdar et al. (2019) utilizou manipulação da coluna lombar e sacro ilíaca comparada à posição simulada enquanto Degenhardt et al. (2007) utilizaram técnicas articulatórias, de energia muscular, tecidos moles e tensão-contratensão para tratar o grupo experimental e controle.

Medidas de resultado

Uma série de medidas de resultados foi relatada nos estudos, incluindo glutamato; glutamina, N-acetil aspartato, colina, B-endorfina, serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético, anandamida, N-Palmitoylethanolamida, (consulte a Tabela 2). Ambos os estudos realizados forneceram avaliações de acompanhamento pré e pós intervenção: Degenhardt et al. (2007) avaliaram imediatamente (até 30 min) e em curto prazo (24 horas após a intervenção) por meio da análise do plasma sanguíneo enquanto Didehdar et al. (2019) avaliaram pré-atendimento e após 5 semanas por meio de espectroscopia por ressonância magnética de prótons.

Segurança

Os estudos não relataram a presença ou ausência de eventos adversos.

Efeitos das intervenções Grupo TMO x controle sobre neurometabólitos cerebrais.

Os dados foram extraídos de 2 estudos. Degenhard et al. (2007) compararam os efeitos de técnicas articulatórias, energia muscular, tecidos moles e tensão-contratensão para tratar o grupo experimental e controle, utilizando como método de análise neurometabólitos presentes no plasma sanguíneo. Em sua análise observaram aumento de β Endorfina e N-palmitoiletanolamida bem como a diminuição nos níveis de Anandamida que ocorreram imediatamente após o tratamento. Após 24 horas do tratamento foram observadas mudanças nos biomarcadores quando comparados aos níveis iniciais. Uma redução do estresse ocorreu a partir da avaliação inicial até o quinto dia. A mudança na Palmitoiletanolamida desde a linha de base até 24 horas pós-tratamento foi correlacionada com as mudanças correspondentes no estresse. Na análise intergrupos foi observado que, em indivíduos com lombalgia crônica, o aumento da Palmitoetanolamida 30 minutos após o tratamento foi duas vezes maior do que o aumento no grupo controle. Além disso, os sujeitos com dor lombar obtiveram redução significativa dos níveis de ácido 5-hidroxiindolacético 30 minutos após tratamento e níveis de serotonina, 24 horas após tratamento quando comparado com a concentração inicial.

Didehdar et al. (2020) compararam os efeitos da manipulação da coluna vertebral pré e pós intervenção com grupo controle através da análise de marcadores neurometabólitos coletados por espectroscopia de ressonância magnética. Após o tratamento, a gravidade da dor e a incapacidade funcional foram significativamente reduzidas no grupo de tratamento quando comparadas ao grupo controle. Foi observado que, após o tratamento, houve um aumento significativo de N- acetil aspartato (tálamo, ínsula, regiões do córtex pré-frontal dorsolateral) e

acetilcolina (tálamo, ínsula e córtex somatosensorial) no grupo que recebeu tratamento em comparação com o grupo controle. Um aumento significativo de N-acetil aspartato foi observado no tálamo, córtex cingulado anterior, e regiões do córtex somatossensorial juntamente com o metabólito acetilcolina no tálamo e regiões do córtex somatossensorial após o tratamento no grupo que recebeu o tratamento comparado com as medidas basais. Além disso, um aumento significativo nos níveis de glutamato e glutamina foram observadas no tálamo. Não houve diferença significativa em termos de metabólitos cerebrais para o grupo controle comparando o início e o término do tratamento.

Discussão

Os resultados da pesquisa indicam que, em comparação ao grupo controle, o TMO provoca aumento nos níveis de N-acetil aspartato, colina, glutamato e glutamina no encéfalo dos participantes com DLC detectáveis em espectroscopia por ressonância magnética, bem como aumento nos níveis de β -endorfina e N-palmitoiletanolamida e redução de anandamidas observáveis no plasma sanguíneo.

Tanto a anandamida (araquidonoiletanolamida) e N-Palmitoiletanolamida possuem efeitos analgésicos e antiinflamatórios em modelos animais. (RICE et al., 2002; LAMBERT et al., 2002). Estas substâncias agem via opiácea central e periférica para produzir efeitos analgésicos. Também regulam a inflamação por meio de receptores opióides encontrados nas células imunes presentes no local da inflamação. (ROGERS, PETERSON, 2003; BRACK et al., 2004).

A β -endorfina possui ação analgésica pois, quando liberada, se liga a receptores específicos inibindo a atividade nervosa nas áreas relacionadas a dor (URHAUSEN, GA-

BRIEL, KINDERMANN, 1995; CUNHA, RIBEIRO, OLIVEIRA, 2008)

Para Schmidt-Wilcke (2015) o N-acetil aspartato é um metabólito sintetizado pelos neurônios e reflete a sua densidade. Quando se encontra reduzido indica a perda da função neuronal. A Colina, por sua vez, representa a saúde das membranas dos neurônios, sendo que alterações nos seus níveis refletem no comprometimento do sistema nervoso. O glutamato e a glutamina são os principais neurotransmissores excitatórios do cérebro, ligando-se tanto a células ionotrópicas quanto receptores metabotrópicos que desempenham um papel importante na dor.

Em indivíduos com dor crônica, alteração nas concentrações de metabólitos cerebrais indicam neuroplasticidade no SNC, refletindo no aumento de sua irritabilidade (CODERRE et al., 1993; MAY, 2008 ALLEVA et al., 2016)

Estudos demonstraram ainda que, em indivíduos com DLC, os níveis de N-acetil aspartato, glutamato, glutamina e colina encontram-se diminuídos no córtex pré-frontal dorsolateral, tálamo e córtex orbitofrontal quando comparado a pessoas saudáveis (ZHAO et al., 2017; KREGEL et al., 2015; SIDDALL et al., 2006)

Estudos mostraram que a manipulação da coluna em pacientes com dor lombar crônica reduz a dor e melhora a função por um período de 3 a 6 meses de seguimento, semelhante aos resultados obtidos com outros métodos terapêuticos, como exercícios físicos e fisioterapia (CASTRO-SÁNCHEZ et al., 2016; RUBINSTEIN et al., 2011; GEDIN et al., 2018; LICCIARDONE, GATCHEL, ARYAL, 2016).

Conclusão

Os dados analisados nesta revisão demonstraram que o tratamento manipulativo

osteopático aumenta as concentrações de metabólitos em regiões específicas do cérebro e plasma sanguíneo, auxiliando no alívio da

dor lombar crônica. No entanto, os estudos ainda são incipientes, necessitando de maior evidência científica na área.

REFERENCIAS

- ALLEVA, J.; HUDGINS, T.; BELOUS J.; ORIGENES, A. K. Chronic low back pain. **Disease-a-Month**, v. 9, n. 62, 2016.
- BALIKI, M. N. et al. Functional Reorganization of the Default Mode Network Across Chronic Pain Conditions. **Plos One**, v. 9, 2014
- BIALOSKY, J. E.; BISHOP, M. D.; PRICE, D. D.; ROBINSON, M. E.; GEORGE, S. Z. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. **Manual Therapy**, v. 14, n. 5, p. 531-538, 2009.
- BOAL, R. W.; GILLETTE, R. G. Central neuronal plasticity, low back pain and spinal manipulative therapy. **J Manipulative Physiol Ther**, v. 27, p. 314-326, 2004.
- BRACK, A.; RITTNER, H. L.; MACHELSKA, H.; BESCHMANN, K.; SITTE, N.; SCHAFFER, M. et al. Mobilization of opioid-containing polymorphonuclear cells by hematopoietic growth factors and influence on inflammatory pain. **Anesthesiology**, v. 100, p. 149-157, 2004.
- CASTRO-SÁNCHEZ, A. M.; LARA-PALOMO, I. C.; MATARÁN-PEÑARROCHA, G. A.; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS C.; SAAVEDRA-HERNÁNDEZ, M.; CLELAND, J.; AGUILAR-FERRÁNDIZ, M. E. Short-term effectiveness of spinal manipulative therapy versus functional technique in patients with chronic nonspecific low back pain: a pragmatic randomized controlled trial. **Spine Journal**, v. 16, n. 3, p. 302-312, 2016.
- CODERRE, T. J.; KATZ, J.; VACCARINO, A. L.; MELZACK, R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. **Pain**, v. 2, n. 3, p. 259-285, 1993.
- CUNHA, G. S.; RIBEIRO, J. R.; OLIVEIRA, A. R. Níveis de beta-endorfina em resposta ao exercício e no sobretreinamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 4, 2008.
- DEGENHARDT, B. F. et al. Role of Osteopathic Manipulative Treatment in Altering Pain Biomarkers: A Pilot Study. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 107, n. 9, 2007.
- DESANTANA, J. M. et al. Definition of pain revised after four decades. **Brazilian Journal or Pain**, v. 3, n. 3, 2020.
- DIDEHDAR, D et al. The effect of spinal manipulation on brain neurometabolites in chronic nonspecific low back pain patients: a randomized clinical trial. **Irish Journal of Medical Science**, v. 189, n. 2, 2020.
- FERNÁNDEZ-CARNERO, J.; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; CLELAND, J. A. Efeitos hipoalérgicos e motores imediatos após uma única manipulação da coluna cervical em indivíduos com epicondralgia lateral. **Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics**, v. 31, p. 675-681, 2008.
- GEDIN, F.; DANSK, V.; EGMAR, A. C.; SUNDBERG, T.; BURSTRÖM, K. Patient-reported improvements of pain, disability and health-related quality of life following chiropractic care for back pain—a national observational study in Sweden. **Journal Bodywork and Movement Therapies**, v. 23, n. 2, p. 241-246, 2019

- GIESECKE, T. et al. Evidence of Augmented Central Pain Processing in Idiopathic Chronic Low Back Pain. **Arthritis & Rheumatism**, v. 50, n. 2, p. 613-623, 2004.
- GUSSEW, A.; RZANNY, R.; GÜLLMAR, D.; SCHOLLE, H. C.; REICHENBACH, J. R. 1H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain. **Neuroimage**, v. 54, n. 2, 2011.
- HAAVIK, H.; MURPHY, B. The role of spinal manipulation in addressing disordered sensorimotor integration and altered motor control. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 22, n. 5, p. 768-776, 2012.
- KREGEL, J.; MEEUS, M.; MALFLIET, A.; DOLPHENS, M.; DANNEELS, L.; NIJS, J.; CAGNIE, B. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: a systematic review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 45, n. 2, 2015.
- LAMBERT, D. M.; VANDEVOORDE, S.; JONSSON, K. O.; FOWLER, C. J. The palmitolyethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? **Current Medicinal Chemistry**, v. 9, p. 663-674, 2002
- LICCIARDONE, J. C.; GATCHEL, R. J.; ARYAL, S. Recovery from chronic low back pain after osteopathic manipulative treatment: a randomized controlled trial. **Journal American Osteopathic Association**, v. 116, n. 3, p. 144-155, 2016.
- MAY, A. Chronic pain may change the structure of the brain. **Pain**, v. 137, n. 1, p. 7-15, 2008.
- MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; ALTMAN, D.; et al. Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises: A declaração PRISMA (edição chinesa). **Journal of Chinese Integrative Medicine**, v. 7, n. 9, p. 889-896, 2009.
- O'NEILL, S. et al. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. **European Journal of Pain**. 2007.
- RICE, A. S. C.; FARQUHAR-SMITH, W. P.; NAGY, I. Endocannabinoids and pain: spinal and peripheral analgesia in inflammation and neuropathy. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 66, p. 243-256, 2002.
- ROGERS, T. J.; PETERSON, P. K. Opioid G protein-coupled receptors: signals at the crossroads of inflammation. **Trends in Immunology**, v. 24, p. 116-121, 2003.
- RUBINSTEIN, S. M.; VAN MIDDELKOOP, M.; ASSENDELFT W. J.; DE BOER, M. R.; VAN TULDER, M. W. Terapia manipulativa espinal para dor lombar crônica. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2, 2011.
- SALLUM, A. M. C.; GARCIA, D. M.; SANCHES, M. Dor aguda e crônica: revisão narrativa da literatura. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, 2012.
- SIDDALL, P. J.; STANWELL, P.; WOODHOUSE, A; SOMORJAI, R. L.; DOLENKO, B. et al., Magnetic resonance spectroscopy detects biochemical changes in the brain associated with chronic low back pain: a preliminary report. **Anesthesia e Analgesia**, v. 102, n. 4, p. 1164-1168, 2006.
- SCHMIDT-WILCKE, T. Neuroimaging of chronic pain. **Best Practice Research Clinical Rheumatology**, v. 29, n. 1, p.29-41, 2015
- TAVARES, R. D. F. et al. Efeitos de dois protocolos fisioterapêuticos na dor lombar crônica Inespecífica em acadêmicas de fisioterapia. **Revista CPAQV**, v. 12, n. 2, 2020.
- URHAUSEN, A.; GABRIEL, H.; KINDERMANN, W. Blood hormones as markers of training stress and overtraining. **Sports Medicine**, v. 20, p. 251-276, 1995.
- ZHAO, X.; XU, M.; JORGENSON, K.; KONG, J. (2017) Neurochemical changes in patients with chronic low back pain detected by proton magnetic resonance spectroscopy: a systematic review. **NeuroImage: Clinical**, v. 13, p. 33-38, 2017.