

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

MANNALY BRAGA DE MENDONÇA

**EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA
ASSOCIADA À TERAPIA MANUAL NO CONTROLE IMEDIATO E TARDIO
DA DOR EM INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: ensaio
clínico controlado randomizado**

Recife

2018

MANNALY BRAGA DE MENDONÇA

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA ASSOCIADA À
TERAPIA MANUAL NO CONTROLE IMEDIATO E TARDIO DA DOR EM
INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: ensaio clínico controlado
randomizado**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Fisioterapia da Universidade Federal
de Pernambuco como requisito
parcial à obtenção de título de Mestre
em Fisioterapia.

Linha de pesquisa: instrumentação
e intervenção fisioterapêutica.

Orientadora: Prof^{fa}. Dr^a. Maria das Graças Araújo

Coorientadora: Prof^{fa} Dr^a Kátia Karina do Monte Silva

Recife

2018

Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

M539e Mendonça, Mannaly Braga de.
Efeito da estimulação magnética transcraniana associada à terapia manual no controle imediato e tardio da dor em indivíduos com osteoartrite de joelho: ensaio clínico controlado randomizado / Mannaly Braga de Mendonça. – 2018.
155 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Maria das Graças Rodrigues de Araújo.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
CCS. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Recife, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Osteoartrite do joelho. 2. Dor crônica. 3. Manipulações musculoesqueléticas. 4. Estimulação magnética transcraniana. I. Araújo, Maria das Graças Rodrigues de (Orientadora). II. Título.

615.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2018-267)

MANNALY BRAGA DE MENDONÇA

EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA ASSOCIADA À TERAPIA MANUAL NO CONTROLE IMEDIATO E TARDIO DA DOR EM PACIENTES COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: ensaio clínico controlado randomizado

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Fisioterapia.

Aprovada em: 05/07/2018

BANCA EXAMINADORA

PROF^a. DR^a. GISELA ROCHA DE SIQUEIRA – FISIOTERAPIA / CCS / UFPE

PROF^o. DR. ALBERTO GALVÃO DE MOURA FILHO – FISIOTERAPIA / CCS / UFPE

PROF^o. DR. SÉRGIO HENRIQUE DE SOUZA ROCHA – FISIOTERAPIA/ CCS/ UFPE

Visto e permitida à impressão

Coordenadora do PPGFISIOTERAPIA/DEFISIO/UFPE

AGRADECIMENTOS

É na dificuldade que é possível conhecer a beleza da união, por isso todo desafio merece ser agradecido a cada dia e não só no momento final. Sinto-me muito emocionada de conhecer o poder da gratidão antecipada, mas nesta seção se fará presente um agradecimento retrógrado, afinal, este momento só foi possível graças a estes que destaco a seguir.

Deus, que passou a ter uma representação mais íntima para mim nos últimos meses e que me concede a cada dia a força para perseguir uma evolução moral e profissional.

Meus pais, Moisés Mendonça e Elanie Braga, meus professores de formação em química, mas que na minha vida assumem as mais variadas disciplinas. Agradeço por toda dedicação incansável na busca pela minha felicidade e expresso que a minha maior felicidade é sentir o amor de vocês.

Ao meu melhor amigo, meu companheiro, meu caminho, motivo e lugar para repousar meu amor. Caio Tenório, obrigada por ter a paciência necessária para me rodear de paz em meio às nossas vidas tão tumultuadas, por transformar esse meu momento no nosso momento de crescimento. Obrigada por sempre me dizer que não seria fácil, mas me mostrar que apesar das dificuldades a caminhada pode ser extremamente enriquecedora se não focarmos somente na linha de chegada.

À minha avó, Josefa Braga que já não está mais encarnada entre nós, mas sua garra em vencer as dificuldades da osteoartrite de joelho me inspiraram todos os dias na condução deste projeto.

À família LANA, que nunca me desamparou e aos grandes amigos que fiz nesta caminhada que se iniciou em 2013.

Em especial gostaria de destacar o apoio das queridas Fernanda Nogueira, Lorena Figueiredo, Lívia Shirahige, Adriana Baltar, Amanda Tiné, Rebeca Dias e Aristela Zanona.

Rodrigo Brito, com sua vontade de ajudar e sua energia maravilhosa que permearam esses meus anos de mestrado.

Marina Berenguer, com todo seu amor, cuidado e carinho que me envolveram e tornaram essa caminhada mais leve.

Luis Mendes, com quem desenvolvi uma amizade sincera e obstinada que se faz presente em minha vida profissional e pessoal.

Camilla Boudoux, que me acompanhou compartilhando alegrias e angustias dessa fase acadêmica, sempre adocicando os meus problemas com uma palavra amiga.

À Déborah Marques e Maíra Souza, minhas eternas coorientadoras e amigas.

À Sérgio Rocha, que me convidou a engatinhar nesse mundo acadêmico e se tornou um grande amigo. Obrigada por sua disponibilidade e dedicação tanto em momentos pequenos como decisivos da minha vida.

À minha família, que sempre se faz presente em minhas conquistas. Participar deste núcleo familiar é amor de sobra para minha vida.

À minha prima Milena Mendonça, que compartilha momentos pessoais comigo desde o nascimento e profissionais desde o vestibular. Sua força nesta caminhada é inspiração para mim.

Meu primo, Lucas Mendonça que me ajudou no aspecto profissional e possibilitou minha caminhada até aqui.

À minha coorientadora, Kátia Karina, pela oportunidade de fazer parte deste grupo de pesquisa e pelos ensinamentos ao longo desses anos. Tenho enorme admiração pelo seu trabalho e pelo sentimento de família e unidade que você transmitiu para nosso grupo.

Às minhas "ICs", Maíra Lima e Camilla Fonseca. Obrigada por assumirem este projeto junto comigo, esta conquista também é mérito do trabalho direto de vocês. Obrigada pela confiança que tiveram em mim até hoje, pela força que me impulsionou a continuar e pela amizade que desenvolvemos.

Aos meus companheiros de mestrado, membros do LACIRTEM e funcionários do DEFISIO, em especial Niégo Melo, por tornar essa caminhada tão acolhedora.

A todos os meus mestres, que compartilharam seus conhecimentos com tanto empenho.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Meus mais sinceros agradecimentos a todos os voluntários que participaram desta pesquisa.

E por fim, mas não menos importante, à grande amiga e orientadora que tive oportunidade de trabalhar durante estes dois anos, Maria das Graças Araújo. Professora, a empatia que você emana para seus semelhantes me trouxe paz nesta reta final. A ti tenho muito mais que agradecer pelos ensinamentos profissionais, em ti me inspiro para ser alguém que faz jus à palavra "Humana".

Comece fazendo aquilo que é necessário. Depois, aquilo que é possível. Um dia você acordará fazendo o impossível (Francisco de Assis).

RESUMO

A dor crônica relacionada à osteoartrite de joelho (OAJ) está relacionada às alterações em seu processamento não só a nível periférico, mas também central. Esta última alteração induz um menor limiar de dor em outros locais que não o joelho acometido. Uma abordagem terapêutica periférica e central pode ser a chave para um controle de sintomas mais eficaz e duradouro para esta população. A hipótese desse estudo foi que uma sessão de associação entre a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) e a terapia manual (TM) é mais eficaz e duradoura na redução da dor destes indivíduos. Esta redução pode influenciar na diminuição da rigidez articular, incapacidade física e melhora da mobilidade funcional. Neste ensaio clínico, controlado foi realizada uma randomização em três grupos: rTMS (submetido somente à rTMS), grupo *sham* rTMS/TM (submetido ao sham da rTMS e à TM) e grupo rTMS+TM (submetido às duas intervenções). As técnicas foram aplicadas visando o joelho acometido. A rTMS de alta frequência foi aplicada no córtex motor primário contralateral e a TM foi aplicada, com técnicas de mobilização e manipulação, após a rTMS. Dentre as medidas de avaliação da dor foram utilizados a escala visual analógica da dor (EVA), a algometria de pressão e a *Index Western Ontario and McMaster Universities* (WOMAC), que além da dor avalia rigidez e incapacidade física. Ainda, foram avaliadas a amplitude de movimento (ADM) e a mobilidade funcional através do *timed up and go* teste (TUG). Os momentos de avaliação foram antes (T0) e depois da primeira (T1) e segunda (T2) intervenção para EVA, algometria, ADM e TUG. A WOMAC foi realizada no momento T0 e 72 horas após (T5) a sessão. A EVA ainda foi avaliada durante os 30 dias após a intervenção. O teste de *Friedman* demonstrou diferença na diminuição do valor da EVA entre o momento T0 e T2 do grupo rTMS ($p=0.043$), *sham* rTMS + TM ($p=0.000$) e rTMS + TM ($p=0.002$). Foi calculado o tamanho de efeito para o grupo rTMS ($r=0.49$), *sham* rTMS + TM ($r=0.66$) e rTMS + TM ($r=0.70$). Uma análise qualitativa da porcentagem de indivíduos que permaneceram 5, 15 e 30 dias sem retornar a dor basal foi realizada, destacando os grupos que realizaram a rTMS. O teste *Chochran's Q* mostrou diferença no grupo *sham* rTMS + TM entre a porcentagem de indivíduos que atingem a MDCl depois da rTMS fictícia (41,7%) e após o fim do tratamento (83,4%). A análise do ponto 10, ao contrário do 7, mostrou uma diferença no momento final das intervenções (T2) entre o grupo *sham* rTMS + TM e os grupos rTMS ($p=0.023$) e rTMS + TM ($p=0.036$). Uma

sessão das terapias isoladas ou associadas foram eficazes na percepção da redução da dor imediata e tardia na OAJ. O grupo de associação se destaca em na magnitude do efeito. O grupo que associou a rTMS *sham* à TM obteve melhores resultados em relação à medida sensorial quantitativa da algometria de pressão.

Palavras-chave: Osteoartrite do joelho. Dor crônica. Manipulações musculoesqueléticas. Estimulação magnética transcraniana.

ABSTRACT

Chronic pain related to knee osteoarthritis (KOA) is associated with changes in its processing not only at the peripheral but also at the central level. This last change induces a lower pain threshold in other places than the affected knee. In this context, a central and peripheral therapeutic approach may be the key to a more effective and long-lasting symptom control for this population. Therefore the hypothesis of this study was that an association session between repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and manual therapy (MT) is more effective and lasting in reducing pain levels of these patients. Furthermore, this reduction may influence the reduction of joint stiffness, physical incapacity and improvement of functional mobility. In this controlled clinical trial a randomization was performed in three groups: rTMS (rTMS only), *sham* rTMS + TM group (submitted to *sham* rTMS and TM) and rTMS + TM group (submitted to both interventions). The affected knee was treated. High frequency rTMS was applied to the contralateral primary motor cortex and TM was applied with mobilization and manipulation techniques after rTMS. Among the measures of pain evaluation, the visual analog pain scale (VAS), pressure algometry and Index Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) were used. Besides pain, WOMAC assess stiffness and physical incapacity. In addition, we measured the range of motion (ROM) and functional mobility through timed up and go test (TUG). The evaluation moments were before (T0) and after the first (T1) and second (T2) intervention for VAS, algometry, ROM and TUG. WOMAC was performed at T0 and 72 hours after (T5) session. VAS also was evaluated during the 30 days after the intervention. The Friedman test showed a difference in the decrease of VAS value between the T0 and T2 moments of the rTMS group ($p = 0.043$), *sham* rTMS + TM ($p = 0.000$) and rTMS + TM ($p = 0.002$). The effect size of the rTMS group ($r = 0.49$), *sham* rTMS + TM ($r = 0.66$) and rTMS + TM ($r = 0.70$) was calculated. A qualitative analysis of the percentage of individuals who remained 5, 15 and 30 days without returning to baseline pain was performed, highlighting the groups that performed rTMS. The Cochran's Q test showed a difference among the percentage of individuals who reached MDCl in *sham* rTMS + TM group after the fictitious rTMS (41.7%) and the end of treatment (83.4%). The analysis of point 10, unlike 7, showed a difference in T2 between the *sham* rTMS + TM group and the rTMS ($p = 0.023$) and rTMS + TM ($p = 0.036$) groups. Thus, according to these results, a session of the isolated or associated therapies were

effective in perceiving immediate and late pain reduction in OAJ patients. The association group stands out in relation to the magnitude of the effect. The group that associated *sham* rTMS with TM achieved better results in relation to the quantitative sensory measure of pressure algometry.

Keywords: Osteoarthritis, knee. Chronic pain. Musculoskeletal manipulations. Transcranial magnetic stimulation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustrações da dissertação:

Quadro 1 -	Critérios do <i>American College of Rheumatology</i> organizados em forma de quadro.....	32
Figura 1 -	Diferença entre a nocicepção aguda e a sensibilização central.....	23
Figura 2 -	Áreas de sensibilização central nas vias periféricas, medulares e corticais após estímulo nociceptivo.....	24
Figura 3 -	Desenho do estudo.....	34
Figura 4 -	Posicionamento da bobina no protocolo de estimulação do estudo.....	35
Figura 5 -	Escala visual analógica numérica da dor de 0 a 100 pontos.....	38
Figura 6 -	Pontos de avaliação da algometria de pressão.....	39
Figura 7 -	<i>Software</i> da ferramenta de análise Wiva® Mob na tela do <i>timed up and go</i> teste.....	41
Figura 8 -	<i>Software</i> da ferramenta de análise Wiva® Mob na tela da análise da amplitude de movimento.....	42
Figura 1 -	CONSORT <i>flow diagram</i>	87
Figura 2 -	Gráfico do escore da escala visual analógica da dor nos três	

	grupos.....	90
Figura 3 -	Gráfico representando o percentual de indivíduos em cada momento do seguimento.....	91
Figura 4 -	Gráfico representando a porcentagem de voluntários que alcançaram a MDCI nos momentos T1 e T2.....	92
Figura 5 -	Gráfico do limiar de dor à pressão no ponto 7 e 10.....	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características da amostra.....	88
Tabela 2 -	Dados numéricos dos desfechos analisados.....	89

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ADM	Amplitude de movimento
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
CEP	Comitê de ética e pesquisa
C3	Ponto correspondente do córtex motor primário esquerdo de acordo com o sistema internacional 10-20 de marcação para eletroencefalografia
C4	Ponto correspondente do córtex motor primário direito de acordo com o sistema internacional 10-20 de marcação para eletroencefalografia
DLPFC	Córtex dorsolateral pré-frontal
EVA	Escala Visual Analógica
IMC	Índice de massa corporal
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
LACIRTEM	Laboratório de Cinesioterapia e Recursos Terapêuticos Manuais
LDP	Limiar de dor a pressão
LMR	Limiar motor de repouso
MDCI	Mínima diferença clínica importante
MEEM	Mini exame do estado mental
TM	Terapia manual
M1	Córtex motor primário
NO	Óxido nítrico
AO	Osteoartrite
OAJ	Osteoartrite de joelhos
PEM	Potencial evocado motor
rTMS	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
TMS	Estimulação magnética transcraniana
TUG	<i>Timed up and go</i> teste
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
WOMAC	<i>Index Western Ontario and McMaster Universities</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	Osteoartrite de joelho	20
2.2	Dor periférica	21
2.3	Dor central	22
2.4	Atuação da terapia manual no aspecto periférico e central da dor crônica	25
2.5	Atuação da rTMS no aspecto central da dor	26
3	HIPÓTESES	28
3.1	Hipótese 1	28
3.2	Hipótese 2	28
4	OBJETIVOS	29
4.1	Objetivo geral	29
4.2	Objetivos específicos	29
5	MÉTODOS	30
5.1	Tipo do estudo	30
5.2	Local e período do estudo	30
5.3	População/amostra	30
5.4	Crítérios de elegibilidade	31
5.5	Procedimentos experimentais	32
5.5.1	Sessões de estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) de alta frequência	34
5.5.2	Sessões de TM	36
5.5.3	Métodos de avaliação	37
6	RESULTADOS	43
	REFERÊNCIAS	44
	APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL 1	56
	APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL 2	93
	APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL 3	114
	APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	137

APÊNDICE E – PROTOCOLO DA TERAPIA MANUAL	139
APÊNDICE F – SUBMISSÃO DE ARTIGO ORIGINAL DE PROJETO PARALELO	145
ANEXO A – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL	146
ANEXO B - INDEX WESTERN ONTARIO AND MCMASTER UNIVERSITIES.....	147
ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	150
ANEXO D – PROTOCOLO DE REGISTRO NO <i>CLINICALTRIALS.GOV</i>.....	151
ANEXO E – PRODUÇÃO CIENTÍFICA (POSTER).....	152
ANEXO F – PREMIAÇÃO CIENTÍFICA (APRESENTAÇÃO ORAL)	153
ANEXO G – PRODUÇÃO CIENTÍFICA (POSTER)	154
ANEXO H – PRODUÇÃO CIENTÍFICA (POSTER)	155

1 INTRODUÇÃO

A dor presente na osteoartrite de joelho (OAJ) é derivada de um processo inflamatório ligado à uma degradação da cartilagem articular, espessamento do osso subcondral e formação de osteófitos (POLLARD *et al.*, 2008). Apesar da grande variabilidade de sintomas, o prolongamento dessa dor se torna o principal fenômeno e afeta, com uma prevalência alta, a população brasileira acima dos 50 anos (SANTOS *et al.*, 2016). Como consequência do comprometimento doloroso, a doença é apontada como a maior causa disfunção e diminuição da qualidade de vida (SANTOS *et al.*, 2016), o que por consequência pode gerar débitos socioeconômicos como despesas de saúde pública, gastos indiretos pelos indivíduos e dificuldades empregatícias (LAIRES *et al.*, 2010).

O persistente estímulo nociceptivo decorrente do processo degenerativo na articulação do joelho causa sensibilização da via aferente da dor levando a alterações plásticas a nível segmentar e central (TARRAGÓ *et al.*, 2016). Há diversas teorias que podem explicar o mecanismo dessas alterações, mas todas abordam a dificuldade de o cérebro identificar o sítio específico da dor periférica (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2012; PARKER *et al.*, 2016). Como consequência desta alteração fisiológica, surgem sintomas como expansão da área de dor, redução do limiar de dor dentro e fora da área comprometida e alodinia (TARRAGÓ *et al.*, 2016). As alterações plásticas centrais também podem levar a uma condução cortico-espinhal inadequada, diminuindo a capacidade do indivíduo de ativar voluntariamente o quadríceps (KITTELSON *et al.*, 2014) que, somado à degeneração das estruturas, leva à um quadro de disfunção articular (HURLEY, 1999).

Diante deste quadro clínico da OAJ, as formas mais comuns de tratamento são os analgésicos e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (POLLARD *et al.*, 2008). Estes são amplamente utilizados para o controle da dor, porém causam sérios efeitos adversos após seu uso prolongado e incertezas a respeito de sua eficácia (BERENBAUM, 2011). Neste cenário a fisioterapia destaca-se por visar o benefício do indivíduo através de técnicas não invasivas, com poucos efeitos colaterais (HARMER *et al.*, 2014) e que podem atuar no aspecto periférico e central da doença.

A terapia manual é uma das técnicas que consegue atuar no aspecto periférico, normalizando as alterações das informações aferentes do sistema somatosensorial (HAAVIK-TAYLOR *et al.*, 2007). Esta normalização é alcançada através de mobilizações e manipulações realizadas nos tecidos articulares e periarticulares (XU *et al.*, 2017). Ainda, é capaz de atuar no aspecto central da doença, melhorando o controle descendente inibitório da dor (COURTNEY *et al.*, 2016). Porém, pela carência de pesquisas no tema para confirmar os resultados positivos encontrados até então (XU *et al.*, 2017), a TM ainda é recomendada como terapia adjuvante apesar de estar presente como tratamento de primeira linha para indivíduos com OA de joelho (NICE, 2014). Em suma, unir esta ferramenta à outra ainda é a melhor recomendação para diminuição do quadro algico destes indivíduos.

Neste raciocínio, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) ganha destaque, pois tem efeito positivo já estudado na redução da dor crônica de diversas patologias (O'CONNELL *et al.*, 2014a). Ainda, é uma ferramenta utilizada pelos fisioterapeutas de caráter indolor e não-invasiva, sendo capaz de modular a atividade cerebral (GROPPIA *et al.*, 2012). Visto que a dor crônica promove uma menor plasticidade cortical (SANTOS *et al.*, 2016), o desafio de obter uma relevante união de ferramentas capaz de interferir no processamento de dor a nível central e periférico

é de grande importância. Por esta razão, a proposta deste estudo é unir a rTMS e a TM para controle da dor dos indivíduos com OA de joelho e examinar a eficácia deste protocolo de tratamento, assumindo a hipótese de que esta união seria mais benéfica que as terapias aplicadas de forma isolada. Além da dor ainda foi investigada o efeito destas terapias na rigidez articular, capacidade funcional e física, na amplitude de movimento e na diminuição da rigidez articular.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Osteoartrite de joelho

A osteoartrite de joelho (OAJ) é a maior causa de dor e incapacidade física no mundo (MCALINDON *et al.*, 2014). O fato de ainda não existir mecanismo de cura, faz com que o controle da dor e a melhora da função sejam objetivos para melhorar a qualidade de vida desses indivíduos (BENNELL *et al.*, 2005). Por ser uma doença que ocorre com maior prevalência em idosos (DWYER *et al.*, 2015), o aumento da expectativa de vida leva a um aumento da prevalência da doença (BOWMAN *et al.*, 2018). Na OAJ, que tem causa multifatorial, há relação complexa entre a genética, os hormônios, o processo de envelhecimento, fatores mecânicos e metabólicos. Todos estes fatores interagem por mecanismos moleculares para regular o funcionamento dos tecidos articulares, como a cartilagem (HERRERO-BEAUMONT *et al.*, 2017).

A ampla complexidade e variedade de mecanismos causadores torna a OAJ pouco explorada e entendida, levando o foco de algumas pesquisas recentes a marcadores moleculares que estão implicados na mudança de estado dos condrócitos (ZHANG *et al.*, 2011). Os indivíduos sofrem tanto pela limitação de mobilidade, rigidez articular e principalmente a dor persistente (BOWMAN *et al.*, 2018). Esta é relatada de forma bem variada e nem sempre está relacionada à gravidade do acometimento articular observado em radiografias (BEDSON; CROFT, 2008).

A OAJ é uma doença que não tem cura e necessita de melhores esclarecimentos a respeito da sua fisiopatologia e principalmente dos mecanismos de dor nesses indivíduos, pois depois de anos de dor, muitos indivíduos recorrem à artroplastia total de joelho por não haver melhores estratégias de tratamento.

Entretanto, evidências emergentes sugerem que alterações no processamento nociceptivo dentro da periferia ou sistema nervoso central pode ser um fator importante para levar em conta no estudo das variações nas apresentações clínicas de dor associada à OAJ (FINGLETON *et al.*, 2015). Tanto os mecanismos periféricos e os mecanismos neurofisiológicos centrais contribuem para a dor de OAJ. A dor pode resultar da sensibilização de nociceptores do tecido somático profundo local que se tornam sensibilizados durante a inflamação (sensibilização periférica) ou sinais neurais repetidos de dor na articulação, que se tornam patológicos por sua persistência, causando alterações no sistema nervoso central (sensibilização central) (SCHAIBLE, 2012).

2.2 Dor periférica

Existem muitos fatores a serem esclarecidos no mecanismo patológico de origem e processamento da dor na OAJ (SCHAIBLE, 2012). A cartilagem hialina foi alvo de muitos estudos na área até o conhecimento de que seu desgaste, somado à degradação do colágeno tipo II, sinovite (GOLDRING; OTERO, 2011) e degradação da medula óssea (ZHANG *et al.*, 2011), caracterizam a OAJ como uma doença que acomete toda articulação e os tecidos adjacentes (NEOGI *et al.*, 2009).

A articulação com OA, quando analisada, mostrou uma grande quantidade de genes relacionados à inflamação, óxido nítrico (NO), metaloproteinases, ciclooxigenase-2 e catepsinas. Esses mediadores são produzidos pela sinóvia e pelos condrócitos, que respondem à perturbação biomecânica inflamatórias aos sinais induzidos por estresse nas células, mesmo na ausência de inflamação evidente.

A degradação da cartilagem por si só não seria capaz de dar início ao processo de dor dessa patologia, pois a cartilagem não é inervada, sendo provavelmente a sinovite e a degradação da medula óssea, as responsáveis por levar à processos episódicos de dor (GOLDRING; OTERO, 2011). Dor essa que é provocada por atividades específicas e sobrecarga articular (FELSON, 2009), característicos de uma dor nociceptiva (SCHAIBLE, 2012). Por este motivo, atividades de alto impacto (LV *et al.*, 2018) e a obesidade (HILL; BOYD; BOARD, 2018) desempenham um papel importante no início e na piora da degeneração e consequente dor nesses indivíduos.

2.3 Dor central

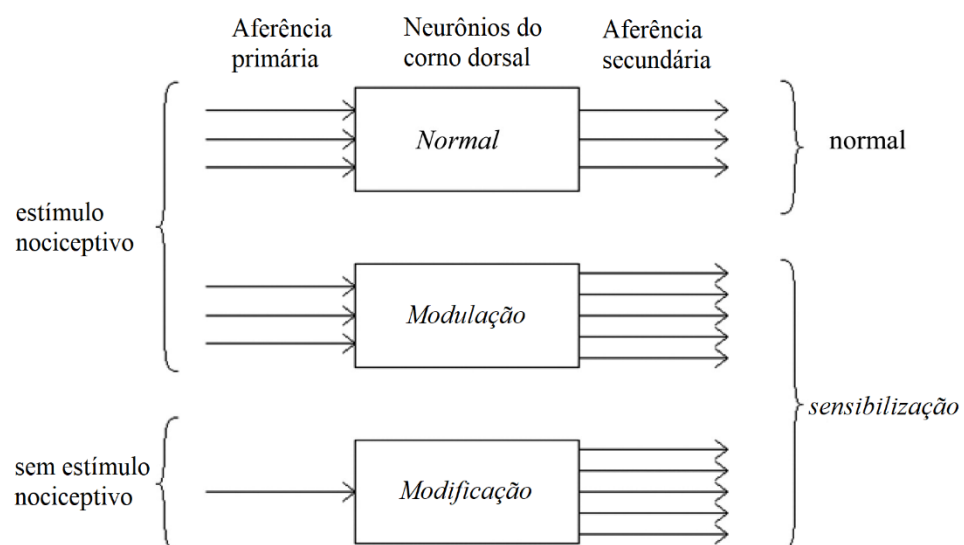
O córtex de um sujeito com dor crônica é menos plástico (SANTOS *et al.*, 2016), propenso a ser menos reativo do que os de sujeitos saudáveis (LABUS *et al.*, 2015) e associado a uma diminuição de substância cinzenta (SMALLWOOD *et al.*, 2013). Na OA de joelho, a dor é conhecida como a principal causa na redução de mobilidade de indivíduos idosos (GUCCIONE *et al.*, 1994).

É bem descrito o processo de sensibilização periférica nestes indivíduos, porém, com o avanço da doença a dor torna-se presente até nos momentos de repouso, pode até mesmo ocorrer em tecidos adjacentes e distantes do joelho com pouco ou nenhum estímulo nociceptivo. Todo esse processo também pode ser chamado de sensibilização central (FINGLETON *et al.*, 2015).

A sensibilização central é um ciclo de plasticidade do sistema somatossensorial que começa com estímulos nociceptivos repetidos da periferia inflamada, levando a um aumento da excitabilidade da membrana e eficácia sináptica destas vias de dor, além de diminuir o processo de inibição. Toda essa condição, por fim, gera um

recrutamento prévio de elementos sinápticos submiliares para os neurônios nociceptivos gerando um aumento de potencial de ação e um estado facilitado ou amplificado diante do estímulo de dor (LATREMOLIERE; WOOLF, 2010), como pode ser observado na Figura 1. Por fim, o fenômeno de sensibilização central instalado induz um menor limiar de dor, hiperalgesia, dor generalizada (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2012) alodínia cutânea (WOOLF, 2011).

Figura 1 – Diferença entre a nocicepção aguda e a sensibilização central.



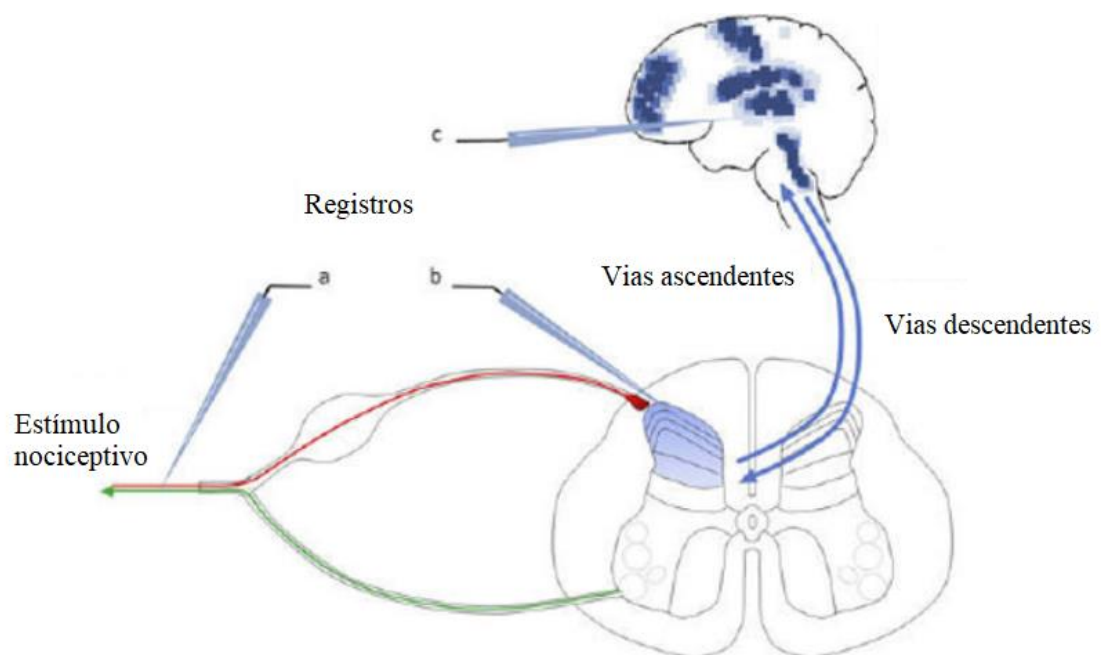
Legenda: a primeira situação representa uma normalidade com a aferência primária transportando a informação nociceptiva para as vias dorsais. A segunda e terceira representam a situação da sensibilização central. Na segunda, com um estímulo real que se torna amplificado. Na terceira, situação dos indivíduos com dor crônica, até mesmo sem estímulo nociceptivo as mensagens são amplificadas e transmitidas como um estímulo de dor. Adaptado de: Nijs e colaboradores (2011).

A hipótese de sensibilização central na dor crônica de indivíduos com OA proporcionou a investigação do nível de plasticidade do SNC desses indivíduos, encontrando associação significativa entre a dor e medidas de excitabilidade cortical

(KITTELSON *et al.*, 2014). Já foi demonstrado, também, que há uma diminuição na inibição intracortical nesses indivíduos e que esta é associada a uma desinibição sistema modulatório descendente da dor (TARRAGÓ *et al.*, 2016).

Essas alterações mostram-se coerentes quando comparadas a achados de sensibilização central na região do tálamo, amygdala e córtex cingulado anterior (LATREMOLIERE; WOOLF, 2010), além de regiões periféricas e medulares, como pode ser observada na Figura 2. Sabe-se que a região do tálamo é uma estação de transmissão de informação nociceptiva ao córtex cerebral (YEN; LU, 2013). Além disso, possui conexões com áreas motoras corticais (GARCIA-LARREA *et al.*, 1997) e que através destas conexões é possível que o estímulo no córtex motor influencie a atividade talâmica (STRAFELLA; VANDERWERF; SADIKOT, 2004).

Figura 2 – Áreas de sensibilização central nas vias periféricas, medulares e corticais após estímulo nociceptivo.



Legenda: registro de sensibilização em (a) vias periféricas, (b) medulares e (c) subcorticais e corticais (em azul escuro). Adaptado de: Latrimoliere e Woolf (2010).

De maneira análoga, mas na direção contrária, acredita-se que alterações no tálamo possam interferir no córtex motor primário (M1) (PARKER *et al.*, 2016) através da alta conectividade funcional entre eles (GARCIA-LARREA *et al.*, 1997; PEYRON *et al.*, 2007). Por esta razão diversos estudos interviram na dor crônica através da modulação no córtex motor primário (O'CONNELL *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2016). Esta intervenção já ocorreu em outras patologias, como a fibromialgia (FREGNI *et al.*, 2006), a dor lombar (O'CONNELL *et al.*, 2013) e a migrânea crônica (DASILVA *et al.*, 2012). É estabelecido atualmente como nível “A” de recomendação o efeito analgésico da estimulação magnética transcraniana repetitiva de alta frequência, uma ferramenta neuromodulatória, aplicada no córtex motor primário contralateral ao lado da dor (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014).

2.4 Atuação da terapia manual no aspecto periférico e central da dor crônica

A ação periférica da terapia manual consiste em diminuir o processo inflamatório através na sua atuação no processo de interação dos mediadores inflamatórios com os nociceptores periféricos (BIALOSKY *et al.*, 2010). Já foi demonstrado redução de citocinas e mediadoras de respostas inflamatórias em indivíduos que recebem a terapia manual (TEODORCZYK-INJEYAN; INJEYAN; RUEGG, 2006).

As manipulações e mobilizações oferecem uma redução da dor em indivíduos com OAJ. Em metanálise, uma análise de subgrupos sugere que uma menos de quatro semanas de terapia manual pode reduzir a dor (XU *et al.*, 2017). Além disso, desde 2008 a TM é recomendada como terapia adjuvante no tratamento da OAJ (NICE, 2014). A TM também tem mecanismos de ação supraespinhal, juntamente com respostas autonômicas e opioidérgicas que tem efeito na via descendente inibitória

(VERNON *et al.*, 1986). Além disso há relatos relacionados à esta terapia nas mudanças nos níveis séricos de β -endorfina e serotonina (DEGENHARDT *et al.*, 2007).

2.5 Atuação da rTMS no aspecto central da dor

A estimulação magnética transcraniana (TMS), desenvolvida em 1985 por Anthony Barker é uma ferramenta neuromodulatória, não-invasiva e segura pela qual um campo magnético que varia rapidamente (cerca de 2,0T) é aplicado, através de uma bobina, no escalpo do indivíduo e induz correntes elétricas capazes de atingir as camadas superficiais do córtex, obtendo uma resposta motora (ROSSI *et al.*, 2016). Isso acontece, pois, a descarga resultante da aplicação da TMS no córtex motor percorre o trato corticoespinal e os nervos periféricos até provocar respostas musculares contralaterais denominadas de potencial evocado motor (PEM) (CONFORTO *et al.*, 2010).

A modalidade repetitiva (rTMS) possibilita o tratamento de diversas patologias (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014). Nesta, trens de pulsos são aplicados a uma determinada frequência e intensidade sobre a área de interesse. A alta frequência ocorre quando os trens de pulso são entregues a mais de 5 Hz e a baixa a menos de 1 Hz (SASAKI *et al.*, 2013). Os efeitos na atividade cerebral provocados por sua aplicação são dependentes da frequência. A aplicação de baixa frequência é evidenciada como indutora do decaimento da excitabilidade, enquanto a alta frequência causa o efeito oposto (GROPPIA *et al.*, 2012; ROSSINI *et al.*, 2015).

Revisões sistemáticas com metanálise reportam a aplicação de rTMS de alta frequência em diversas patologias dolorosas crônicas. Na fibromialgia, 10 Hz de rTMS

melhoraram a qualidade de vida após 1 mês de aplicação (KNIJNIK *et al.*, 2015). Na dor neuropática, 5 sessões promoveram alívio na dor por pelo menos 1 mês (JIN *et al.*, 2015). Entretanto, apesar de seu efeito analgésico ser classificado como nível A de recomendação, não há ensaios clínicos que reportem o uso da rTMS para modular a dor em indivíduos com OA de joelho.

Há necessidade de estudos que investiguem primariamente o efeito dessas duas técnicas a curto prazo para posteriormente pensar em protocolos mais longos para minimizar a dor nesses indivíduos. Além disso, associar técnicas periféricas e centrais parece ser fisiologicamente mais eficaz para esta patologia crônica, que pode apresentar sensibilização central. Porém, há poucos estudos que se objetivam a modular a dor crônica da OAJ através da TM ou rTMS, ainda menos da associação destas técnicas.

3 HIPÓTESES

3.1 Hipótese 1:

Uma sessão de associação entre a rTMS e a TM é mais eficaz em comparação à estas terapias isoladas na redução dos níveis de dor, bem como na melhora da capacidade funcional e física, da amplitude de movimento, e diminuição da rigidez de indivíduos com OA de joelho.

3.2 Hipótese 2:

A diminuição dos níveis de dor, da rigidez articular e melhora da capacidade física após uma sessão de associação entre a rTMS e a TM é mais duradoura em comparação aos destas terapias isoladas em indivíduos com OA de joelho.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral:

Avaliar a eficácia e a duração dos efeitos de uma sessão de associação entre a rTMS e a TM em comparação às terapias isoladas em indivíduos com OA de joelho.

4.2 Objetivos específicos:

Avaliar a eficácia e a duração dos efeitos de uma sessão de associação entre a rTMS e a TM em comparação às terapias isoladas nos seguintes desfechos: (i) níveis de dor; (ii) capacidade funcional; (iii) capacidade física; (iv) amplitude de movimento e (v) rigidez articular de indivíduos com OA de joelho.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo do estudo

Estudo do tipo ensaio clínico, controlado, randomizado e triplo cego, para a intervenção rTMS.

5.2 Local e período do estudo

Este estudo foi realizado no período de fevereiro de 2017 à março de 2018, com indivíduos que possuem OA de joelho no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) e no Laboratório de Cinesioterapia e Recursos Terapêuticos Manuais (LACIRTEM) que estão localizados no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em Recife- PE. Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (CEP) dessa instituição (CAAE: 57666116.2.0000.5208/Número do parecer: 2.478.531) e registrado na plataforma *ClinicalTrials.gov* (NCT03076294).

5.3 População/amostra

A amostra de 36 voluntários (12 por grupo) foi não probabilística, constituída por indivíduos com OA de joelho há mais de um ano.

Os indivíduos foram recrutados através de divulgação em meios de comunicação social, na comunidade local e na Clínica Escola do Departamento de Fisioterapia da UFPE. Inicialmente as triagens foram realizadas via telefone para selecionar os indivíduos de acordo com alguns dos critérios de elegibilidade do estudo.

Posteriormente, os voluntários potencialmente elegíveis eram convidados para uma triagem presencial na qual eram checados os critérios remanescentes.

5.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos na pesquisa: (i) indivíduos de ambos os sexos; (ii) na faixa etária de 50 a 80 anos; (iii) com diagnóstico ou laudo médico comprovando a OA de joelho há mais de um ano; (iv) que preencham os critérios do *American College of Rheumatology* (Quadro 1) para osteoartrite de joelho idiopática (ALTMAN *et al.*, 1986) e (v) e que apresentem um nível de dor de pelo menos 30 pontos na escala visual analógica da dor 0-100 pontos (EVA). Foram excluídos do estudo: (i) indivíduos com diagnóstico de artrite reumatoide, osteoporose, fibromialgia, outra doença de ordem neurológica, (ii) que tenham realizado injeção de opióide ou corticosteroide nos últimos 30 dias; (iii) em uso de alguma medicação para dores crônicas modificada no último mês antes de participar do estudo; (iv) com história de cirurgia no joelho nos últimos seis meses; (v) indivíduos obesos grau II e III; (vi) com déficit cognitivo verificado através do Mini Exame do Estado Mental com ponto de corte ajustado para indivíduos alfabetizados (Anexo A) (LOURENÇO & VERAS, 2006) ou (vii) os indivíduos que tenham contra-indicações para o uso das estimulações cerebrais não-invasivas, como: implante metálico na face ou no crânio, histórico de convulsão, implante coclear. Indivíduos com OA de joelho bilateral terão o joelho mais comprometido (determinado pela intensidade da dor do indivíduo) designado para avaliação e tratamento.

Quadro 1 – Critérios do *American College of Rheumatology* organizados em forma de quadro

Laboratorial e clínico		Clínico e radiográfico		Clínico	
Pelo menos 5 de 9		Pelo menos 1 de 3		Pelo menos 3 de 6	
> 50 anos		> 50 anos		> 50 anos	
Rigidez +30 min		Rigidez +30 min		Rigidez +30 min	
Creptos		Creptos		Creptos	
Sensibilidade óssea*		Osteófitos		Sensibilidade óssea*	
Alargamento ósseo**				Alargamento ósseo**	
Calor não palpável				Calor não palpável	
TSE < 40 mm/hora***					
FR < 1.40 ****					
SFS da AO *****					

Legenda: * sensibilidade nas margens articulares; ** Os osteófitos mais proeminentes podem ser identificados como um alargamento ou protuberância na interlinha articular, de consistência rígida; ***Velocidade da sedimentação do eritrócito; ****Fator reumatoide; *****Aspecto do líquido sinovial: claro, viscoso ou com contagem de células brancas < 2,000mm³.

5.5 Procedimentos experimentais

Uma vez concedida autorização, os voluntários que atenderam aos critérios de elegibilidade foram selecionados para o estudo. A randomização foi feita por um pesquisador externo (pesquisador 1), não envolvido nas diversas etapas do estudo, através de uma sequência numérica aleatória gerada no site *www.randomization.com*. Esta sequência foi mantida em sigilo através de envelopes opacos e selados. Os indivíduos foram alocados em três grupos:

- (i) Grupo A (rTMS), submetido à uma sessão de rTMS;
- (ii) Grupo B (*sham* rTMS + TM), submetido à uma sessão de rTMS fictícia seguida da TM;

(iii) Grupo C (rTMS + TM), submetido à uma sessão de rTMS de alta frequência seguida da TM.

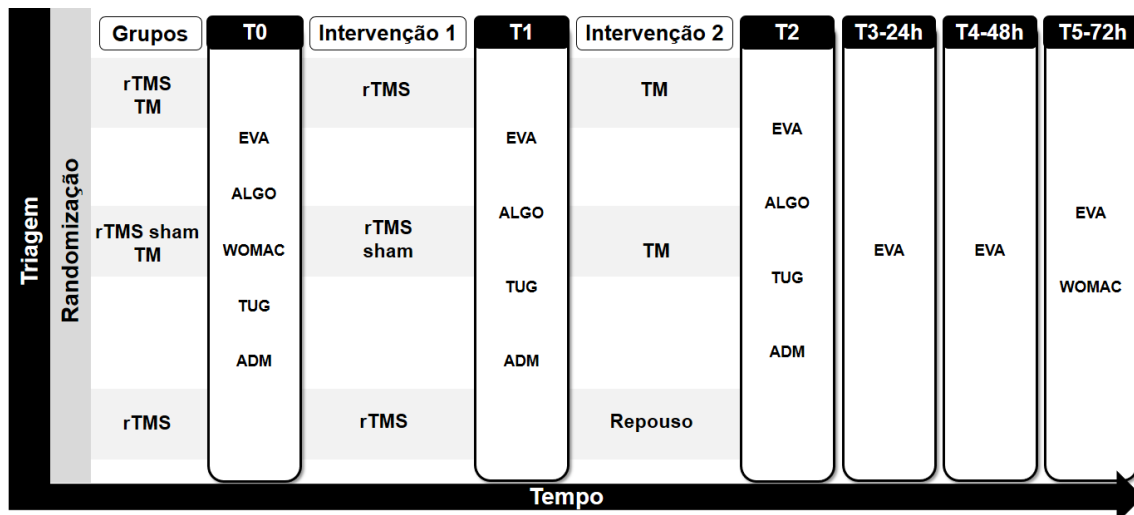
Um segundo pesquisador foi responsável pelos procedimentos de avaliação, um terceiro pela execução da TM e um quarto pesquisador pela aplicação da rTMS, o que manteve durante todo o estudo o cegamento do indivíduo e do pesquisador 2 e 3 quanto ao tipo de estimulação (real ou *sham*).

A sessão de rTMS foi realizada no LANA e a de TM no LACIRTEM, ambas por aproximadamente 20 minutos.

O momento T0 reflete a avaliação antes da primeira intervenção (rTMS real ou *sham*) e o momento T1 reflete a avaliação após a primeira intervenção e antes da segunda intervenção (TM). Quando não havia terapia manual o voluntário permanecia repousando em decúbito dorsal durante aproximadamente 20 minutos para preservar o cegamento do pesquisador 2. Ainda, o momento T2 reflete o momento após a segunda intervenção (TM ou repouso) e por fim os momentos T3 em diante refletem as avaliações diárias via contato telefônico.

A figura 3 esquematiza o desenho do estudo supracitado com as medidas de desfecho realizadas em cada tempo de avaliação.

Figura 3 – Desenho do estudo

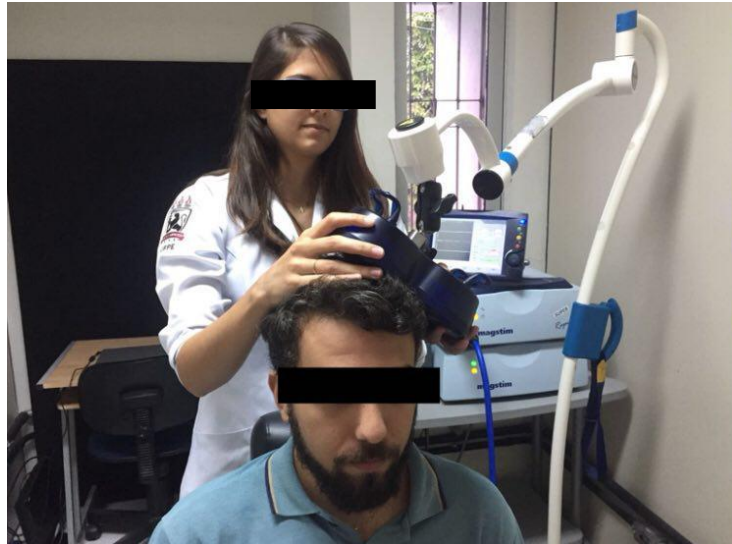


Legenda: ADM: amplitude de movimento; ALGO: algometria de pressão; EVA: escala visual analógica da dor; rTMS: estimulação magnética transcraniana repetitiva; TM: terapia manual; TUG: *timed up and go* teste; WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*. T0: avaliação inicial; T1: avaliação após primeira intervenção; T2: avaliação após segunda intervenção; T3, T4 e T5: *Follow-up* de 24, 48 e 72 horas, respectivamente.

5.5.1 Sessões de estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) de alta frequência

Nas sessões de rTMS, correntes elétricas foram induzidas no córtex do indivíduo por um campo magnético aplicado no escalpo do mesmo, através de uma bobina em forma de oito conectada a um estimulador magnético (Modelo/Marca: MagStim Rapid² magneticstimulator/UK). A bobina era posicionada numa angulação de 0°, em relação ao plano sagital, sobre o M1 contralateral ao joelho que apresentava maior nível de dor, relatado pelo voluntário (Figura 4). Este ponto adotado para estimulação corresponde ao ponto C3 (M1 esquerdo) ou C4 (M1 direito) de acordo com o sistema internacional 10-20 de marcação para eletroencefalografia (JASPER, 1958).

Figura 4 – Posicionamento da bobina no protocolo de estimulação do estudo.



Fonte: o autor.

No protocolo terapêutico foram fornecidos 24 trens de estímulo a 10 Hz durando cinco segundos cada trem. O intervalo entre os trens era de 45 segundos, totalizando 1200 pulsos durante aproximadamente 20 minutos. A intensidade utilizada era personalizada de acordo com o valor do limiar motor de repouso (LMR) do indivíduo, avaliado pouco antes de começar a estimulação. Portanto, deste valor do LMR, 90% era utilizado para estipular a intensidade da estimulação. Os parâmetros de estimulação adotados são baseados em protocolos já utilizados para tratamento da dor crônica (LEFAUCHEUR *et al.*, 2006, 2014), mas adaptados para a necessidade desta pesquisa, em relação ao tempo, viabilidade e conforto do indivíduo, de acordo com os critérios de segurança preconizados para a técnica (WASSERMANN, 1998).

A rTMS *sham* foi realizada utilizando a gravação do som da estimulação, porém o estimulador estava desligado e a bobina inativa era posicionada no mesmo local de uma estimulação real. O objetivo era o indivíduo ouvir o som característico do disparo da estimulação e não distinguir esta, de uma estimulação real.

Para controlar os possíveis efeitos adversos da estimulação, após cada sessão de rTMS os indivíduos responderam a um questionário e declaravam sua percepção da estimulação como real ou *sham*.

5.5.2 Sessões de TM

As sessões de TM (25 minutos) foram realizadas logo após à rTMS para os voluntários que participaram do grupo A ou C. Para os indivíduos do grupo B, ou seja, que só realizaram a rTMS foi orientado que permanecessem em repouso, deitados na maca em decúbito dorsal, durante os 30 minutos para preservar o cegamento do avaliador.

As sessões iniciavam com manipulações ou mobilizações necessárias ao voluntário. Esta necessidade era verificada pelo terapeuta responsável pela intervenção, com manobras de avaliação da mobilidade de estruturas e tecidos moles relacionadas com o joelho. Depois, a terapia continuava com um protocolo de massoterapia (FIELD *et al.*, 2015). Neste protocolo era realizada a mobilização de tecidos moles com uma pressão moderada na região do quadríceps, isquiotibiais e ao redor da patela durante 20 minutos. O protocolo que contém as possíveis manobras a serem aplicadas, descritas por articulação, bem como a descrição das manobras de massoterapia, encontra-se nos apêndices deste estudo (Apêndice 1).

Além das técnicas para o controle da dor e ganho de mobilidade utilizadas neste projeto, foram fornecidas aos voluntários, informações a respeito da OA e seu prognóstico, assim como, aconselhamentos, através de cartilhas, para o uso de calçado apropriado e prática de atividades físicas de baixo impacto. A TM era realizada por profissional treinado e capacitado na área da terapia manual. Além disso

este profissional não tinha conhecimento de que tipo de estimulação (rTMS *sham* ou ativa) o indivíduo tinha sido submetido até o momento da terapia manual.

5.5.3 Métodos de avaliação

Neste estudo, as repercussões da associação entre a rTMS e a TM foram analisadas quanto ao controle da dor (desfecho primário), capacidade funcional, capacidade física, amplitude de movimento e rigidez articular. As avaliações dos indivíduos foram realizadas por um pesquisador não envolvido nos procedimentos experimentais (pesquisador 2), de modo presencial, via telefone e em forma de questionário autoaplicável preenchido pelo indivíduo em seu ambiente residencial. As avaliações presenciais continham três momentos: antes da sessão terapêutica (T0); imediatamente após a primeira intervenção (T1); e imediatamente após a segunda intervenção (T2). As avaliações em forma de questionário eram explicadas ao voluntário no dia da sessão e a cada dia o avaliador entrava em contato via telefone para obter as respostas.

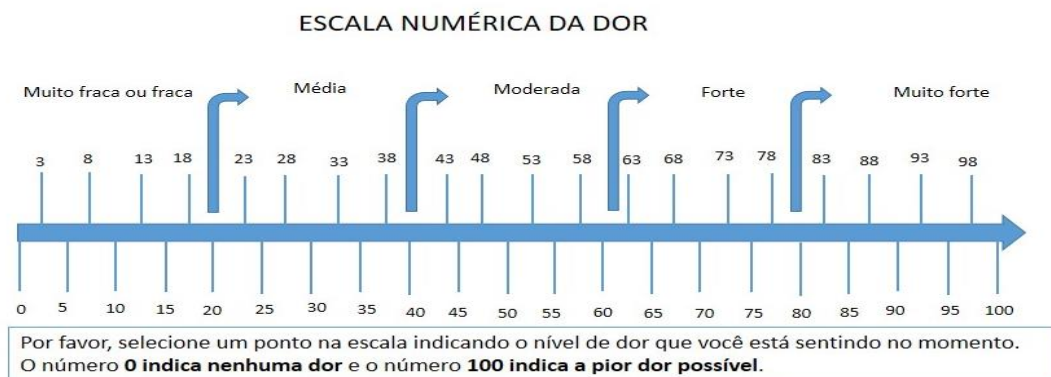
Antes de dar início a sessão, foram colhidas, numa triagem presencial, informações a respeito das variáveis antropométricas, demográficas e clínicas, tais como: idade, índice de massa corpórea (IMC) e o estado cognitivo (MEEM). A seguir serão detalhadas as medidas adotadas para cada desfecho e a forma de avaliação (presencial, questionário e via telefone).

Para o desfecho primário (dor), foram realizadas as seguintes medidas:

- Escala visual analógica numérica da dor (100 pontos): é a escala mais comum para avaliar a dor, composta por 100 pontos para quantificar o nível de dor, sendo zero a indicação de nenhuma dor e 100 a indicação da pior dor possível.

A EVA é recomendada como desfecho principal em estudos com dor crônica (DWORKIN *et al.*, 2005) e já foi estabelecido que uma diminuição em ao menos 30 pontos representa uma mínima diferença clinicamente importante (MDCI) (LEE *et al.*, 2003). A MDCI consiste na menor variação em um desfecho clínico percebida pelo indivíduo e que resulte numa mudança relevante em seu estado de saúde (MENDOZA *et al.*, 2006). A figura 5 representa a escala utilizada para avaliar os indivíduos. Esta escala utilizada ainda divide os valores que podem ser escolhidos pelo indivíduo em faixas de dor muito fraca, média, moderada, forte e muito forte. Neste estudo, a EVA foi avaliada nos momentos T0, T1, T2 e até os 30 dias após a intervenção. Os indivíduos que retornassem ao valor basal de dor antes dos 30 dias não eram mais acompanhados pela equipe deste estudo.

Figura 5 – Escala visual analógica numérica da dor de 0 a 100 pontos.

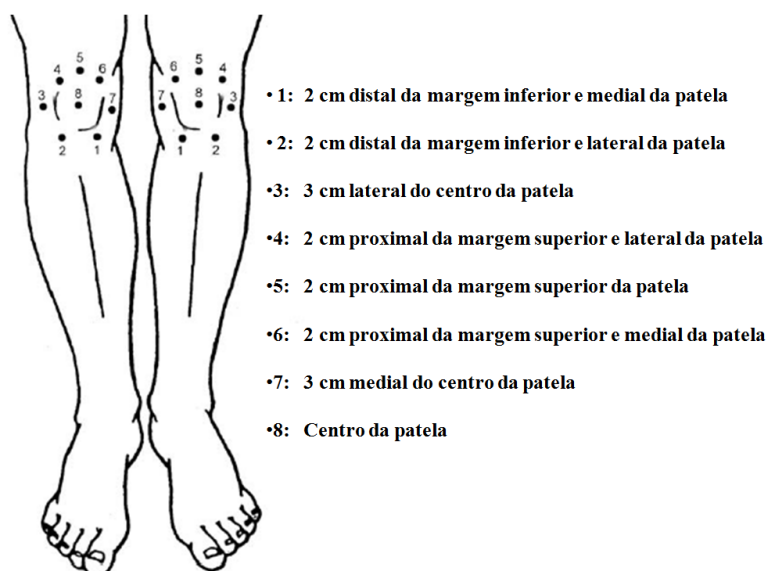


Fonte: o autor

- Algometria de pressão: foi realizada nas avaliações T0, T1 e T2. É uma técnica que visa quantificar através de estímulos físicos (pressão sobre os nociceptores) a capacidade de percepção e de tolerância dolorosa. Foi utilizada com o indivíduo deitado em decúbito dorsal e teve a finalidade de mensurar o limiar de dor à pressão (LDP) em oito pontos localizados na patela

e ao redor da mesma, como demonstrado na Figura 6. Além destes, dois pontos controle foram adotados, um no músculo Tibial Anterior (cinco centímetros distal a Tuberosidade Anterior da Tíbia) e outro no extensor radial longo do carpo (cinco centímetros distal ao Epicôndilo Lateral do Úmero) (ARENDR-NIELSEN *et al.*, 2010). O ponto do extensor radial longo do carpo foi utilizado, ainda, para avaliar a presença de sensibilização central nos voluntários deste estudo, pois os baixos LDPs neste local, distante da área afetada, sugere uma sensibilização central (SUOKAS *et al.*, 2012). Após a marcação, o algômetro (Modelo/Marca: Force Tem/Wagner) foi posicionado a 90° em contato com a pele e realizou-se uma pressão de 0,3 kgf/cm²/s até o indivíduo relatar a dor verbalmente. As mensurações foram feitas 2 vezes nos pontos demarcados, com intervalo de aproximadamente 2 minutos entre as medidas e foram consideradas as médias dos valores obtidos (ARENDR-NIELSEN *et al.*, 2010).

Figura 6 – Pontos de avaliação da algometria de pressão



Fonte: adaptado de Arendt-Nielsen *et al.*, 2010

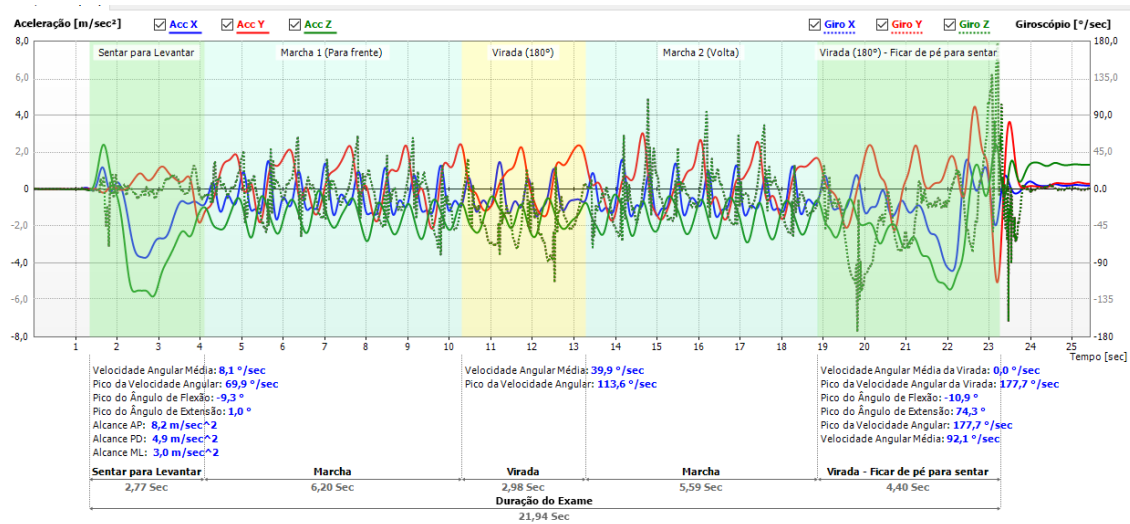
Para os desfechos secundários serão realizadas as seguintes medidas:

- *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)*: O WOMAC é um questionário autoaplicável, validado (FERNANDES, 2001) e específico para osteoartrite, com três dimensões nas quais avalia-se a dor, rigidez articular e a incapacidade física durante realização de atividades de vida diária. Esta escala permite avaliação específica da doença tornando-se um instrumento de uso para pesquisa clínica em osteoartrite. A pontuação, em escala tipo *Likert*, varia de 0 a 4 e, quanto mais elevado o escore, pior os três desfechos supracitados (ALEXANDRE *et al.*, 2008). Foi realizado na avaliação T0 e via contato telefônico 72 horas após a última intervenção (T5).

- *Timed Up and Go Teste (TUG)*: É um teste confiável para quantificar a mobilidade funcional em idosos frágeis (PODSIADLO; RICHARDSON, 1991). O teste quantifica em segundos a mobilidade funcional por meio do tempo que o indivíduo realiza a tarefa de levantar de uma cadeira, caminhar 3 (três) metros, virar, voltar rumo à cadeira e sentar novamente. No teste o voluntário parte da posição inicial com as costas apoiadas na cadeira. A cronometragem será iniciada após o sinal de partida e parada somente quando o indivíduo se colocar novamente na posição inicial, sentado com as costas apoiadas na cadeira (KARUKA *et al.*, 2011). A contagem do tempo deste teste foi realizada através do Wiva® Mob, uma ferramenta de análise não invasiva, para o estudo das condições que afetam o movimento, caminhada e estabilidade postural (Figura 7). O sistema utiliza um sensor inercial conectado via *Bluetooth* a um computador. O sensor foi posicionado na cintura do voluntário com

uma correia ergonômica especial que não influencia a execução do gesto motor. Esta medida foi realizada em T0, T1 e T2.

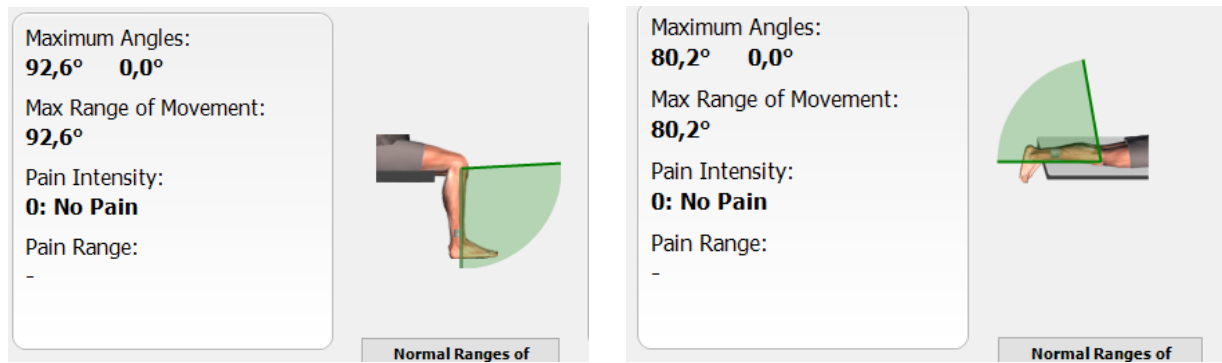
Figura 7 – Software da ferramenta de análise Wiva® Mob na tela do *timed up and go* teste



Fonte: o autor.

- **Amplitude de movimento (ADM):** Esta medida avalia funcionalmente o grau de amplitude da articulação do joelho através do Wiva® Mob (Figura 8). Nesta avaliação o sensor foi posicionado, com uma correia ergonômica, acima do maléolo lateral da perna avaliada. A partir do momento que o sensor estava conectado via *Bluetooth* ao computador, foi requisitado ao voluntário que realizasse o movimento de extensão do joelho, na posição sentada, e flexão de joelho em decúbito ventral. Esta medida foi realizada nos momentos T0, T1 e T2.

Figura 8 - *Software* da ferramenta de análise Wiva® Mob na tela da análise da amplitude de movimento.



Fonte: o autor.

6 RESULTADOS

Os principais resultados do presente estudo serão apresentados em formato de artigo científico original (Apêndice A). Além disso serão apresentados mais dois artigos derivados desta dissertação. Um artigo original de revisão de literatura (Apêndice B) e outro estudo de protocolo do ensaio clínico controlado randomizado (Apêndice C).

REFERÊNCIAS

ABBOTT, J. H. H. *et al.* Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee: A randomized controlled trial. 1: Clinical effectiveness. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 21, n. 4, p. 525–534, 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458413000034>>.

AGALIOTIS, M. *et al.* Burden of reduced work productivity among people with chronic knee pain: A systematic review. *Occupational and Environmental Medicine*, v. 71, n. 9, p. 651–659, 2014.

ALEXANDRE, T. D. S. *et al.* Fatores associados à qualidade de vida em idosos com osteoartrite de joelho. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 15, n. 4, p. 326–332, 2008.

ALTMAN, R. *et al.* Development of Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, v. 29, n. 8, 1986.

ARENDT-NIELSEN, L. *et al.* Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, v. 149, n. 3, p. 573–581, 2010. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201006000-00026>>.

BEDSON, J. & CROFT, P. R. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC musculoskeletal disorders*, v. 9, p. 116, 2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2542996&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

BENEDETTI, F. *et al.* Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, v. 17, n. 10, p. 1228–1230, 2011.

BENNEL, K. L. *et al.* Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*, v. 64, n. 6, p. 906–912, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897310>%5Cn<http://ard.bmj.com/content/64/6/906.full.pdf>>.

BENNEL, K. L.; HALL, M.; HINMAN, R. S. Osteoarthritis year in review 2015: Rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 24, n. 1, p. 58–70, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.07.028>>.

BERENBAUM, F. Osteoarthritis year 2010 in review: Pharmacological therapies. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 19, n. 4, p. 361–365, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2011.01.019>>.

BIALOSKY, J. E. *et al.* The Mechanisms of Manual Therapy in the Treatment of Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Model. *Manual therapy*, v. 14, n. 5, p. 531–538, 2010. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2775050&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

BOWMAN, S. *et al.* Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clinical and Translational Medicine*, v. 7, n. 1, p. 6, 2018. Disponível em: <<https://clintransmed.springeropen.com/articles/10.1186/s40169-017-0180-3>>.

CASTELNUOVO, G. *et al.* What is the role of the placebo effect for pain relief in neurorehabilitation? Clinical implications from the Italian consensus conference on pain in neurorehabilitation. *Frontiers in Neurology*, v. 9, n. MAY, p. 1–17, 2018.

CONFORTO, A. . *et al.* Effects of Somatosensory Stimulation on Motor Function After Subacute Stroke. *Leonardo*, v. 24, n. 3, p. 263–272, 2010.

COURTNEY, C. A. *et al.* Joint Mobilization Enhances Mechanisms of Conditioned Pain Modulation in Individuals With Osteoarthritis of the Knee. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, v. 46, n. 3, p. 1–30, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721229>>.

DASILVA, A. F. *et al.* TDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*, v. 52, n. 8, p. 1283–1295, 2012.

DEGENHARDT, B. F. *et al.* Interobserver reliability of osteopathic palpatory diagnostic tests of the lumbar spine: improvements from consensus training. *The Journal of the American Osteopathic Association*, v. 105, n. 10, p. 465–473, 2005.

DEGENHARDT, B. F. *et al.* Role of osteopathic manipulative treatment in altering pain biomarkers: a pilot study. *The Journal of the American Osteopathic Association*, v. 107, n. 9, p. 387–400, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908831>>.

DWORKIN, R. H. *et al.* Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, v. 113, n. 1–2, p. 9–19, 2005.

DWYER, L. *et al.* Manual and manipulative therapy in addition to rehabilitation for osteoarthritis of the knee: assessor-blind randomized pilot trial. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, v. 38, n. 1, p. 1–21.e2, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016147541400205X>>.

EIPPERT, F. *et al.* Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron*, v. 63, n. 4, p. 533–543, 2009.

FELSON, T. Review: Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Exercise and sport sciences reviews*, v. 37, n. 4, p. 165–170, 2009. Disponível em:

<[http://arthritis-](http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2531)

[research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2531](http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2531)%0A<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/ar2531.pdf>>.

FERNANDES, M. I. TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA ESPECÍFICO PARA OSTEOARTROSE WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) PARA A LÍNGUA PORTUGUESA. p. 0–119, 2001.

FIELD, T. *et al.* Knee arthritis pain is reduced and range of motion is increased following moderate pressure massage therapy. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, v. 21, n. 4, p. 233–237, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.08.002>>.

FINGLETON, C. *et al.* Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 23, n. 7, p. 1043–1056, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.02.163>>.

FREGNI, F. *et al.* A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, v. 54, n. 12, p. 3988–98, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133529>>.

GALHARDONI, R. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: A review of the literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 96, n. 4, p. S156–S172, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2014.11.010>>.

GARCIA-LARREA, L. *et al.* Positron Emission Tomography during Motor Cortex Stimulation for Pain Control. *Stereotactic and functional neurosurgery*, v. 68, p. 141–148, 1997.

GOLDRING, M.; OTERO, M. Inflammation in osteoarthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*, v. 17, n. 5, p. 59–63, 2011.

GRAVEN-NIELSEN, T. *et al.* Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis and Rheumatism*, v. 64, n. 9, p. 2907–2916, 2012.

GROPPA, S. *et al.* A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, v. 123, n. 5, p. 858–882, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>>.

GUCCIONE, A. A. *et al.* The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham study. *American Journal of Public Health*, v. 84, n. 3, p. 351–358, 1994.

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

HARMER, A. *et al.* Sustainability of effects of land-based exercise on pain and physical function for osteoarthritis of the knee: Systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, v. 22, n. 2014, p. S388, 2014.

HERRERO-BEAUMONT, G. *et al.* Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas*, v. 96, p. 54–57, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.013>>.

HILL, D.; BOYD, A.; BOARD, T. Management of symptomatic knee osteoarthritis in obesity: a survey of general practitioners' opinions and practice. *Eur J Orthop Surg Traumatol.*, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00590-018-2184-0>>.

HURLEY, M. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1999.

JASPER, H. H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 10, n. 2, p. 371–375, 1958. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590970>>.

JIN, Y. *et al.* High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy For Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis. *Pain physician*, v. 18, n. 6, p. E1029-46, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606017>>.

KELLY, A.-M. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emergency Medicine Journal*, v. 18, n. 3, p. 205–207, 2001. Disponível em: <<http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emj.18.3.205>>.

KHEDR, E. M. *et al.* Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 76, n. 6, p. 833–838, 2005.

KITTELSON, A. J. *et al.* Corticospinal and intracortical excitability of the quadriceps in patients with knee osteoarthritis. *Experimental Brain Research*, v. 232, n. 12, p. 3991–3999, 2014.

KNIJNIK, L. M. *et al.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, p. 1–11, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581213>>.

KRUMMENACHER, P. *et al.* Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, v.

148, n. 3, p. 368–374, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.033>>.

LABUS, J. S. *et al.* Multivariate morphological brain signatures predict patients with chronic abdominal pain from healthy control subjects. *Pain*, v. 8, n. 156, p. 1545–1554, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25906347>>.

LAIRES, PEDRO; GOUVEIA, MIGUEL; BRANCO, J. O impacto económico das doenças reumáticas. *Estado da Reumatol em Port*, 2010.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. Central Sensitization: a generator of pain hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain*, v. 10, n. 9, p. 895–926, 2010.

LEE, J. S. *et al.* Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. *Academic Emergency Medicine*, v. 10, n. 10, p. 1128–1130, 2003.

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, v. 125, n. 11, p. 2150–2206, 2014.

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, v. 67, n. 9, p. 1568–1574, 2006.

LEFAUCHEUR, J. P.; DROUOT, X.; NGUYEN, J. P. Interventional neurophysiology for pain control: Duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*, v. 31, n. 4, p. 247–252, 2001.

LEVINE, J. D.; GORDON, N. C.; FIELDS, H. L. the Mechanism of Placebo Analgesia. *The Lancet*, v. 312, n. 8091, p. 654–657, 1978.

LOURENÇO, R.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características

psicométricas em idosos ambulatoriais. *Revista de Saúde Pública*, v. 40, n. 4, p. 712–719, 2006.

LOURES, F. B. *et al.* Avaliação do índice de massa corporal como fator prognóstico na osteoartrose do joelho. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 51, n. 4, p. 400–404, 2016.

LV, H. *et al.* Multivariate analysis of factors related to radiographic knee osteoarthritis based on the comparison between football players and matched nonsportsmen. *International Orthopaedics*, v. 42, n. 3, p. 519–527, 2018.

MCALINDON, T. E. *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 22, n. 3, p. 363–388, 2014.

MENDOZA, T. *et al.* Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. *European Journal of Pain*, v. 10, n. 4, p. 353–361, 2006.

NAHMIAS, F. *et al.* Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain*, v. 147, n. 1–3, p. 224–232, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.016>>.

NEOGI, T. *et al.* Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *Bmj*, v. 339, n. aug21 1, p. b2844–b2844, 2009. Disponível em: <<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b2844>>.

NICE. Osteoarthritis: care and management. n. February, p. 8, 10, 2014.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, p. CD008208, 2014a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub3>>.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain.

Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 4, p. CD008208, 2014b.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex in the Treatment of Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Clinical journal of pain*, v. 29, n. 1, p. 26–34, 2013.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain (Review). *Cochrane Library*, n. 4, p. 342, 2018.

OIA. History and Current Context of the Osteopathic Profession. *Osteopathic International Alliance*, n. March, p. 1–22, 2012. Disponível em: <<http://www.bdoae.de/documents/oia-status-report-history-context-of-osteopathic-profession.pdf>>.

PARKER, R. S. *et al.* Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? a Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulation - ELSEVIER*, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.020>>.

PERLMAN, A. I. *et al.* Massage therapy for osteoarthritis of the knee: A randomized dose-finding trial. *PLoS ONE*, v. 7, n. 2, p. 1–9, 2012.

PEYRON, R. *et al.* Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage*, v. 34, n. 1, p. 310–321, 2007.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 39, n. 2, p. 142–148, 1991. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>>.

POLLARD, H. *et al.* The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee

pain: a randomised controlled trial. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, v. 52, n. 4, p. 229–242, 2008.

ROSSI, S. *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, v. 120, n. 12, p. 2008–2039, 2009.

ROSSI, S. *et al.* The heart side of brain neuromodulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, v. 374, n. 2067, p. 20150187, 2016. Disponível em: <<http://rsta.royalsocietypublishing.org/lookup/doi/10.1098/rsta.2015.0187>>.

ROSSINI, P. M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, v. 126, n. 6, p. 1071–1107, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>>.

SANTOS, C. L. *et al.* Exercício e eletroestimulação na dor, função e plasticidade cerebral de indivíduos com osteoartrite de joelho. O estado da arte. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, v. 6, n. 1, p. 45–55, 2016.

SASAKI, N. *et al.* Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 22, n. 4, p. 413–418, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.004>>.

SCHAIBLE, H. G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, v. 14, n. 6, p. 549–556, 2012.

SMALLWOOD, R. F. *et al.* Structural brain anomalies and chronic pain: A quantitative meta-analysis of gray matter volume. *Journal of Pain*, v. 14, n. 7, p. 663–675, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.001>>.

STRAFELLA, A. P.; VANDERWERF, Y.; SADIKOT, A. F. Transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex influences the neuronal activity of subthalamic nucleus. *European Journal of Neuroscience*, v. 20, n. 8, p. 2245–2249, 2004.

SUOKAS, A. K. *et al.* Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 20, n. 10, p. 1075–1085, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.009>>.

TARRAGÓ, M. DA G. L. *et al.* Descending Control of Nociceptive Processing in Knee Osteoarthritis Is Associated With Intracortical Disinhibition. *Medicine*, v. 95, n. 17, p. e3353, 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201604260-00010>>.

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

VERNON; *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*, 1986.

WASSERMANN, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 108, n. 1, p. 1–16, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474057>>.

WOOLF, C. J. Central Sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, v. 152, n. 3 Supplemental, p. 1–31, 2011.

XU, Q. *et al.* The effectiveness of manual therapy for relieving pain, stiffness, and dysfunction in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, v. 20, n. 4, p. 229–243, 2017. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85019719511&partnerID=40&md5=089959daac301e24b827484bfb8d246f>>.

YEN, C. T.; LU, P. L. Thalamus and pain. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, v. 51, n. 2, p. 73–80, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2013.06.011>>.

ZHANG, Y. *et al.* Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions and synovitis on MRI: the most study. *Arthritis Rheum*, v. 63, n. 3, p. 1–13, 2011.

APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL 1

O artigo a seguir trata-se de um ensaio clínico controlado e randomizado que será submetido à revista *Manual Therapy* – Qualis A1 para a área de educação física da CAPES. O objetivo deste estudo foi verificar a eficácia da associação da terapia manual com a estimulação magnética transcraniana no alívio imediato e à longo prazo da dor de indivíduos com OAJ.

Título: Alívio da dor a curto e longo prazo após uma sessão de estimulação magnética transcraniana associada à terapia manual em indivíduos com osteoartrite de joelho: um ensaio clínico controlado e randomizado

Autores: Mannaly Mendonça^{1,2} – mannaly@gmail.com
Maria das Graças Araújo² – mgrodriguesaraujo@hotmail.com
Camilla Fonseca¹ – camillabeatrizcf@gmail.com
Maíra Lima^{1,2} – mairalimafs@gmail.com
Sérgio Rocha¹ – srocha3105@gmail.com
Kátia Monte-Silva¹ – monte.silvakk@gmail.com

Afiliação: ¹ Laboratório de Neurociência Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil
² Laboratório de Cinesioterapia e Recursos Terapêuticos Manuais, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

Autor correspondente:

Kátia Monte-Silva - Avenida Jornalista Aníbal Fernandes s/n, 50670-900, Laboratório de Neurociência Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisioterapia, Recife, Brasil. Fone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491; e-mail: monte.silvakk@gmail.com

Destaques:

A osteoartrite de joelho é uma condição inflamatória que pode gerar uma sensibilização do sistema nervoso central por seus estímulos nociceptivos repetidos.

A associação entre a estimulação magnética transcraniana e a terapia manual pode ser uma estratégia eficaz para reduzir a dor nos indivíduos com osteoartrite de joelho por atuar no aspecto periférico e central da disfunção dolorosa.

Uma sessão da associação entre a estimulação magnética transcraniana e a terapia manual pode provocar uma redução na dor destes indivíduo por até trinta dias.

Resumo

Introdução: a dor crônica derivada da osteoartrite de joelho (OAJ) está relacionada à alterações em seu processamento não só a nível periférico, mas também central. Esta última alteração induz um menor limiar de dor e fenômenos como hiperalgesia, alodinia cutânea e dor em outros locais que não o joelho acometido. Uma estratégia terapêutica unindo a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) com a terapia manual (TM), que aborda o comprometimento periférico e central da doença, pode ser a chave para um controle de sintomas mais eficaz e duradouro. **Métodos:** neste ensaio clínico, controlado foi realizada uma randomização em três grupos: rTMS (submetido somente à rTMS), grupo *sham* rTMS/TM (submetido ao sham da rTMS e à TM) e grupo rTMS+TM (submetido às duas intervenções). As técnicas foram aplicadas visando o joelho acometido. A rTMS de alta frequência foi aplicada no córtex motor primário contralateral e a TM foi aplicada, com técnicas de mobilização e manipulação, após a rTMS. Dentre as medidas de avaliação da dor foram utilizados a escala visual analógica da dor (EVA), a algometria de pressão e a *Index Western Ontario and McMaster Universities* (WOMAC), que além da dor avalia rigidez e incapacidade física. Além disso, foram avaliadas a amplitude de movimento (ADM) e a mobilidade funcional através do *timed up and go* teste (TUG). Os momentos de avaliação foram antes (T0) e depois da primeira (T1) e segunda (T2) intervenção para EVA, algometria, ADM e TUG. A WOMAC foi realizada no momento T0 e 72 horas após (T5) a sessão. A EVA ainda foi avaliada durante os 30 dias após a intervenção. **Resultados:** o teste de *Friedman* demonstrou diferença na diminuição do valor da EVA entre o momento T0 e T2 do grupo rTMS ($p=0,043$), *sham* rTMS + TM ($p=0,000$) e rTMS + TM ($p=0,002$). Foi calculado o tamanho de efeito para o grupo rTMS ($r=0,49$), *sham* rTMS + TM ($r=0,66$) e rTMS + TM ($r=0,70$). Uma análise qualitativa da porcentagem de indivíduos que permaneceram 5, 15 e 30 dias sem retornar a dor basal foi realizada, em todos os grupos um percentual de indivíduos chegaram aos 30 dias com dor reduzida. O teste *Chochran's Q* mostrou diferença no grupo *sham* rTMS + TM entre a porcentagem de indivíduos que atingem a MDCl depois da rTMS fictícia (41,7%) e após o fim do tratamento (83,4%). A análise do ponto 10, ao contrário do 7, mostrou uma diferença no momento final das intervenções (T2) entre o grupo *sham* rTMS + TM e os grupos rTMS ($p=0,023$) e rTMS + TM ($p=0,036$). **Conclusão:** uma

sessão das terapias isoladas ou associadas foram eficazes na percepção da redução da dor imediata em indivíduos com OAJ. A longo prazo, os grupos que realizaram rTMS obtiveram melhores resultados qualitativos. Dentre os grupos, o de associação se destaca em relação à magnitude do efeito. O grupo que associou a rTMS *sham* à TM obteve melhores resultados em relação à medida sensorial quantitativa da algometria de pressão.

Palavras-chave: Osteoartrite do joelho. Dor crônica. Manipulações musculoesqueléticas. Estimulação magnética transcraniana.

1 Introdução

O persistente estímulo nociceptivo decorrente do processo degenerativo na articulação dos indivíduos com osteoartrite de joelho (OAJ), causa sensibilização da via aferente da dor levando a alterações plásticas a nível segmentar e central (TARRAGÓ *et al.*, 2016). Há diversas teorias que podem explicar o mecanismo dessas alterações, mas todas abordam a dificuldade do cérebro em identificar o sítio específico da dor periférica (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2012; PARKER *et al.*, 2016). As alterações plásticas centrais também podem levar a uma condução cortico-espinal inadequada, diminuindo a capacidade do indivíduo de ativar voluntariamente o quadríceps (KITTELSON *et al.*, 2014) que, somado à degeneração das estruturas, leva a um quadro de disfunção articular provocada pela dor (HURLEY, 1999).

As formas mais comuns de tratamento são os analgésicos e os anti-inflamatórios não esteroides (POLLARD *et al.*, 2008). Estes são amplamente utilizados para o controle da dor, porém causam sérios efeitos adversos após seu uso prolongado e incertezas a respeito de sua eficácia (BERENBAUM, 2011). Neste cenário a fisioterapia destaca-se por visar o benefício do indivíduo através de técnicas não

invasivas, com poucos efeitos colaterais (HARMER *et al.*, 2014) e que podem atuar no aspecto periférico e central da doença.

A terapia manual (TM) é uma das técnicas que consegue atuar no aspecto periférico, reorganizando as alterações das informações aferentes do sistema somatosensorial (HAAVIK-TAYLOR; MURPHY, 2007). Esta normalização é alcançada através de mobilizações e manipulações realizadas nos tecidos articulares e periarticulares (XU *et al.*, 2017). Ainda, é capaz de atuar no aspecto central da doença, melhorando o controle descendente inibitório da dor (COURTNEY *et al.*, 2016) e a liberação de substâncias opioidérgicas (VERNON; *et al.*, 1986), β -endorfina e serotonina (DEGENHARDT *et al.*, 2007).

Neste mesmo raciocínio, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS) ganha destaque, pois é capaz de modular a atividade cerebral (GROPPA *et al.*, 2012) demonstrando redução da dor crônica de diversas patologias (O'CONNELL *et al.*, 2018). Visto que a dor crônica promove uma menor plasticidade cortical (SANTOS *et al.*, 2016), o desafio de obter uma abordagem de tratamento que associe o aspecto periférico e central da modulação da dor é de extrema importância. Por esta razão, a proposta deste estudo é unir a rTMS e a TM para controle da dor dos indivíduos com OA de joelho (OAJ) e posterior melhora na disfunção articular, assumindo a hipótese de que esta união seria mais benéfica que as terapias aplicadas de forma isolada.

2 Métodos

2.1 Tipo de estudo e seleção de sujeitos

Os voluntários deste ensaio clínico, controlado e randomizado foram recrutados através de anúncios em mídias sociais e da própria universidade. Foram selecionados aqueles com diagnóstico médico de OAJ idiopática há pelo menos um ano, que preencheram os critérios do *American College of Rheumatology* (ALTMAN *et al.*, 1986), e apresentaram um nível de dor de pelo menos 30 pontos na escala visual analógica da dor (0-100 pontos), utilizados como critério de inclusão deste estudo.

Foram excluídos voluntários que apresentaram, associado à osteoartrose, diagnóstico de artrite reumatoide, osteoporose, fibromialgia, outra doença de ordem neurológica ou pelo menos um dos demais critérios de exclusão: (i) realização de injeção de opioide ou corticosteroide nos últimos 30 dias, (ii) uso de alguma medicação para dores crônicas modificada no último mês antes de participar do estudo, (iii) história de cirurgia no joelho nos últimos seis meses, (iv) obesidade grau II e III, (v) déficit cognitivo verificado através do Mini Exame do Estado Mental, com ponto de corte 24 e (v) presença de alguma contraindicação para o uso das estimulações cerebrais não-invasivas (ROSSI *et al.*, 2009).

Após a inclusão, os voluntários que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido foram aleatoriamente alocados em um dos grupos, através de uma sequência de números randômicos, gerada por um pesquisador que não estava envolvido nas etapas do estudo, no *website* www.randomization.com. Os indivíduos tinham três possibilidades de alocação: 1. grupo que realizou somente a rTMS (rTMS group), 2. grupo que realizou o *sham* rTMS e a terapia manual (*sham* rTMS + TM group) ou 3. grupo que realizou as duas terapias (rTMS + TM group). O sigilo de alocação foi mantido através da utilização de envelopes opacos e selados que só eram abertos pelos terapeutas responsáveis no momento das intervenções.

2.2 Aspectos gerais do estudo

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa local, registrado na plataforma *ClinicalTrials.org* (NCT03076294) e todos os procedimentos foram realizados de acordo com a declaração de Helsinki.

2.3 Procedimentos experimentais

No grupo rTMS o voluntário foi submetido primeiro à rTMS, durante 20 minutos e depois à uma situação de repouso, deitado em decúbito dorsal numa maca por um período de 25 minutos. No grupo *sham rTMS* + TM, foi submetido a um protocolo *sham* da rTMS seguido de um protocolo de terapia manual por 25 minutos. Já no grupo rTMS + TM os voluntários receberam a rTMS e em seguida o protocolo de terapia manual. Voluntários com OAJ bilateral tiveram o joelho mais comprometido (determinado pelo relato da intensidade da dor do indivíduo) designado para avaliação e tratamento.

2.2.1 Estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS)

Um estimulador magnético (MagStim Rapid² magnetic stimulator, UK) induziu correntes elétricas no córtex do indivíduo por um campo magnético aplicado no escalpo do mesmo. A bobina em forma de oito foi posicionada numa angulação de 0°, em relação ao plano sagital, sobre córtex motor primário (M1) contralateral ao joelho de maior dor do voluntário (O CONNELL *et al.*, 2018), especificamente no ponto C3 ou C4 de acordo com o sistema internacional 10-20 de marcação para eletroencefalografia (JASPER, 1958).

No protocolo terapêutico foram fornecidos 24 trens de pulso a 10 Hz durando cinco segundos cada trem. O intervalo entre os trens era de 45 segundos, totalizando 1200 pulsos durante aproximadamente 20 minutos. Foi realizada uma adaptação de protocolos já utilizados para tratamento da dor crônica (LEFAUCHEUR *et al.*, 2006, 2014), seguindo os critérios de segurança para rTMS (WASSERMANN, 1998). A intensidade utilizada era ajustada com o valor de 90% do limiar motor de repouso (LMR) do indivíduo, avaliado antes da estimulação. O LMR foi estabelecido através da menor intensidade do estimulador necessária para desencadear contração visível do músculo primeiro interósseo dorsal (PID), em pelo menos 50% das tentativas sucessivas.

A rTMS *sham* foi realizada utilizando a gravação do som da estimulação, porém o estimulador estava desligado e a bobina inativa era posicionada no mesmo local, mimetizando uma estimulação real. O objetivo era o indivíduo ouvir o som característico do disparo da estimulação e não distinguir esta, de uma estimulação real.

Para controlar os possíveis efeitos adversos da estimulação, após cada sessão de rTMS os indivíduos responderam a um questionário afirmando ou negando possíveis efeitos como dor de cabeça, dor no pescoço, sonolência, entre outros. Além disso, declaravam sua percepção da estimulação como real ou *sham*.

2.2.2 Terapia manual (TM)

Foi elaborado um protocolo de atendimento de 25 minutos, adaptável às características de cada indivíduo, que contém as possíveis manipulações ou mobilizações, na região do joelho afetado, a serem aplicadas e que variavam de acordo com a necessidade do voluntário. Estas técnicas são baseadas nos princípios da osteopatia (OIA, 2012). Depois, a terapia continuava com um protocolo de

massoterapia (Field *et al.*, 2015). Neste protocolo era realizada a mobilização de tecidos moles com uma pressão moderada na região do quadríceps, isquiotibiais e ao redor da patela durante 20 minutos.

Este protocolo foi aplicado por um fisioterapeuta capacitado, treinado e com experiência profissional na área da terapia manual e que não tinha conhecimento de que tipo de estimulação (rTMS *sham* ou ativa) o indivíduo tinha sido submetido até o momento da terapia manual. A versão completa do protocolo, que contém as possíveis manipulações que foram aplicadas, descritas por articulação, bem como a descrição das manobras de massoterapia, encontra-se no material suplementar.

2.3 Procedimentos avaliativos

Todas as avaliações foram realizadas por um pesquisador não envolvido na terapia do indivíduo. As repercussões imediatadas das terapias foram avaliadas em três momentos: antes (T0), após a rTMS (T1) e após TM ou repouso (T2). Os efeitos a longo prazo foram avaliados até 30 dias, via contato telefônico.

2.3.1 Dor

Nos momentos T0, T1 e T2, além de até os 30 dias que sucederam a intervenção, foi requisitado ao voluntário que, olhando para a escala visual analógica da dor (EVA), respondesse qual o número que simbolizava o nível da sua dor. A EVA utilizada contém 100 pontos, sendo zero a indicação de nenhuma dor e 100 a indicação da pior dor possível (KELLY, 2001). Esta escala divide os valores que podem ser escolhidos pelo indivíduo em faixas de dor muito fraca, média, moderada,

forte e muito forte. Ainda, já foi estabelecido que uma diminuição em ao menos 30 pontos representa uma mínima diferença clinicamente importante (MDCI) (LEE *et al.*, 2003), que representa a menor variação em um desfecho clínico percebida pelo indivíduo e que resulte numa mudança relevante em seu estado de saúde (MENDOZA *et al.*, 2006). Desta forma esta escala foi utilizada para mensurar a dor do voluntário de forma subjetiva. Após a intervenção, o nível de dor do voluntário era acompanhado por telefone até retornar ao valor basal ou por no máximo 30 dias.

A dor também foi avaliada, de forma objetiva, a partir da algometria de pressão. Esta avaliação foi realizada com o indivíduo em decúbito dorsal e teve a finalidade de mensurar o limiar de dor à pressão (LDP) em oito pontos localizados na patela e ao redor da mesma. Além destes, dois pontos controle foram adotados, um no músculo Tibial Anterior (cinco centímetros distal a Tuberosidade Anterior da Tíbia) e outro no extensor radial longo do carpo (cinco centímetros distal ao Epicôndilo Lateral do Úmero) (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2010). O último foi utilizado para avaliar a presença de sensibilização central, pois os baixos LDPs neste local, distante da área afetada, sugere uma sensibilização central (SUOKAS *et al.*, 2012).

Após a marcação, o algômetro (Medoc, Israel) foi posicionado a 90° em contato com a pele e realizou-se uma pressão crescente de 0,3 kgf/cm²/s, controlada através da visualização no *software Medoc Main Station*, até o indivíduo pressionar o botão posicionado em sua mão ao menor sinal de dor. As mensurações foram feitas 2 vezes nos pontos demarcados, com intervalo de aproximadamente 2 minutos entre as medidas e foram consideradas as médias dos valores obtidos nos momentos T0, T1 e T2.

2.3.3 Incapacidade física

O questionário *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) foi aplicado no momento T0 para avaliar três dimensões da OAJ: dor, rigidez e incapacidade física durante a realização de atividades de vida diária. Com uma pontuação *Likert*, assume-se que quanto maior o escore, pior o desfecho do indivíduo. Foi aplicado novamente 72 horas após o *baseline* (T5), por contato telefônico.

2.3.4 Mobilidade funcional e amplitude de movimento (ADM)

Estes dois desfechos foram realizados com o auxílio da ferramenta Wiva® Mob de análise não invasiva, para o estudo das condições que afetam o movimento, caminhada e estabilidade postural. O sistema utiliza um sensor inercial conectado via *Bluetooth* a um computador. O sensor foi posicionado com uma correia ergonômica na cintura do voluntário, no teste *timed up and go* (TUG), e acima do maléolo lateral da perna avaliada, na ADM, o que não influenciou a execução do teste motor.

O TUG quantificou em segundos a mobilidade funcional por meio do tempo que o indivíduo realiza a tarefa de levantar de uma cadeira, caminhar 3 (três) metros, virar, voltar rumo à cadeira e sentar novamente (PODSIADLO; RICHARDSON, 1991). Já a ADM avaliou funcionalmente os graus de amplitude da articulação do joelho na realização de movimentos de extensão (voluntário sentado) e flexão (voluntário em decúbito ventral). Estas medidas foram coletadas em T0, T1 e T2.

2.4 Análise estatística dos dados

Foi realizada uma análise descritiva, utilizando mediana e intervalo interquartil, média e desvio padrão, além de frequência, para caracterizar a amostra quanto a variáveis clínicas e demográficas. Devido ao reduzido número amostral, foram realizadas análises não paramétricas para todos os desfechos e foi calculado o tamanho de efeito, utilizando o d de Cohen, para a EVA.

Nos dados da algometria, foi calculada a média de todos os pontos, para eleger os pontos de maior dor. Posteriormente, na análise destes pontos, foi feita uma diferença de todos os momentos pelo valor basal, e os *outliers* foram retirados.

Para a avaliação das medidas entre grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, enquanto que para as análises em relação ao tempo, foi utilizado o teste de Friedman, com seus respectivos *post-hoc*. Adicionalmente, foi realizada uma análise baseada na ocorrência de uma diferença mínima clinicamente importante (MDCI), a partir do teste qui-quadrado e do Cochran's Q test, para avaliação inter e intra grupos, respectivamente. Além disso, foi calculada a porcentagem de indivíduos que chegaram aos 5, 15 e 30 dias sem dor em cada grupo.

3 Resultados

Dos 234 indivíduos triados, foram excluídos 198 indivíduos e incluídos e analisados 36 indivíduos (idade: $64,9 \pm 8,01$; 29 mulheres), 12 em cada grupo (Figura 1). Os grupos não apresentaram diferença estatística entre eles no que diz respeito às características clínicas e demográficas, como observado na tabela 1. Sonolência foi o efeito adverso mais relatado pelos voluntários, mas não impediu a continuação da estimulação. Só um voluntário do grupo *sham* rTMS + TM opinou que recebeu de

fato a estimulação fictícia. Os valores dos desfechos analisados, em todos os grupos e nos momentos T0, T1 e T2 estão descritos na tabela 2.

3.1 Dor

O teste de *Friedman* demonstrou diferença na diminuição do valor da EVA entre o momento T0 e T2 do grupo rTMS ($p=0.043$), *sham* rTMS + TM ($p=0.000$) e rTMS + TM ($p=0.002$). Foi calculado o tamanho de efeito para o grupo rTMS ($d=0.49$), *sham* rTMS + TM ($d=0.66$) e rTMS + TM ($d=0.70$), estes resultados podem ser observados na Figura 2.

Na análise qualitativa de seguimento dos 30 dias foi observado que a maior porcentagem de indivíduos do grupo rTMS chegaram a 30 dias sem dor. O grupo associação se comportou de forma similar. Já no grupo *sham* rTMS + TM esta frequência permaneceu equivalente entre os indivíduos que não permaneceram com redução da EVA e os que persistiram sem dor até o quinto e trigésimo dia (Figura 3).

Na análise da MDCI o teste qui-quadrado não evidenciou diferença entre os grupos na média de indivíduos que atingem esta mínima diferença após a primeira (T1) intervenção ou ao final do tratamento (T2). Porém, o teste *Chochran's Q* mostrou diferença no grupo *sham* rTMS + TM entre a porcentagem de indivíduos que atingem a MDCI depois da rTMS fictícia (41,7%) e após o fim do tratamento (83,4%) (Figura 4).

Nos dados da algometria, os pontos de menor média, ou seja, os que se apresentavam com menor LDP, conseqüentemente mais dolorosos foram o 10 (extensor radial longo do carpo) e o 7 (face medial do joelho). A análise do ponto 10, ao contrário do 7, mostrou uma diferença no momento final das intervenções (T2)

entre o grupo *sham* rTMS + TM e o rTMS ($p=0.023$), além do rTMS + TM ($p=0.036$). O primeiro apresentou um aumento do LDP no momento T1 e T2. A Figura 5 representa os gráficos destes resultados.

3.2 Mobilidade funcional, ADM e incapacidade física

Para a variável TUG, WOMAC e ADM da extensão e flexão de joelho não foi observada diferença estatística.

4 Discussão

Este estudo é o primeiro a avaliar o impacto imediato, e após um mês, de uma aplicação das técnicas de rTMS e TM, de forma isolada ou associada no indivíduo com OAJ. Admitindo achados anteriores de que a dor crônica do indivíduo com OAJ é caracterizada com uma sensibilização dos receptores periféricos e das vias centrais (FINGLETON *et al.*, 2015), levantamos a hipótese de que a associação das técnicas traria um benefício maior para este indivíduo. A nível local, esta hipótese foi confirmada. Os voluntários dos três grupos reduziram o nível de dor avaliado pela EVA e o grupo de associação teve um maior tamanho de efeito que os demais.

É possível notar, diante dos resultados a curto e longo prazo, que a rTMS pode ter desempenhado um papel importante diante da associação. Já foi descrito que ela foi capaz de reduzir a EVA em dores crônicas derivadas de diversas patologias (O CONNELL *et al.*, 2018), que não a OAJ. Estimulando M1, a rTMS provoca efeitos no tálamo e inibição dos neurônios nociceptivos (GALHARDONI *et al.*, 2015). Esta conexão direta entre o M1 e tálamo desencadeia uma cascata de eventos sinápticos em áreas distantes como a substância cinzenta periaquedutal, córtex cingulado anterior e insula, áreas envolvidas no processamento da dor (GARCIA-LARREA *et al.*,

1997). Outros efeitos como liberação de opioides endógenos são relacionados aos efeitos analgésicos a curto prazo da estimulação nesta área (NAHMIAS *et al.*, 2009).

O efeito a curto prazo já era esperando também nesta população, pois a rTMS aplicada ao M1, já é aceita com nível de recomendação “A” para analgesia. Porém, este efeito analgésico ainda parece perdurar a longo prazo nestes indivíduos. Pode-se observar que há um maior percentual de indivíduos que chegam aos 30 dias sem retornar ao nível de dor basal nos grupos que envolvem a aplicação da estimulação. Este achado está de acordo com resultados prévios encontrados na dor crônica, porém de outras patologias. Na dor talâmica e na neuralgia trigeminal já foi observado que o efeito analgésico da rTMS pode perdurar por uma semana (LEFAUCHEUR; DROUOT; NGUYEN, 2001).

Além disso, efeito cumulativo com duração de algumas semanas já foi observado em protocolos aplicados em dias consecutivos (KHEDR *et al.*, 2005). Entretanto, ainda não foi observada esta duração da analgesia por até um mês, como foi encontrado neste estudo. Esses resultados divergentes podem ser explicados pela diferença entre os parâmetros da técnica. O estudo que tem parâmetros similares (LEFAUCHEUR *et al.*, 2006) não avaliou o efeito a longo prazo e seu desfecho primário não foi dor, dificultando esta comparação. Também é possível que o número reduzido de estudos que investigam o efeito a longo prazo de uma sessão de rTMS contribua para a ausência de resultados como o nosso.

A TM se destacou por efeito semelhante, porém, com menor repercussão a longo prazo. Na análise da MDCl, o número de indivíduos que atingem o valor estimado dobra após a terapia manual no grupo *sham* rTMS + TM. Sabe-se que ela também provoca respostas opioidérgicas (VERNON *et al.*, 1986) e estas implicam

indiretamente no processo de diminuição da ativação de regiões supraespinhais responsáveis pelo processamento da dor (BIALOSKY *et al.*, 2010). Mas os principais relatos relacionados a esta terapia são as mudanças nos níveis séricos de β -endorfina e serotonina, como já foi observado após a aplicação da terapia manual em outras patologias, como a dor lombar (DEGENHARDT *et al.*, 2005).

Também, os efeitos da TM a longo prazo encontrados em nosso estudo, estão em consonância com a literatura. Foi demonstrado, em estudo anterior, que a melhora provocada pela massagem permaneceu até quatro meses. Mas, deve-se ressaltar que estes resultados foram após o fim de oito semanas de intervenção (PERLMAN *et al.*, 2012). Apesar dos resultados favoráveis, ainda não há número suficiente de estudos para se afirmar os efeitos a longo prazo de algumas sessões TM, tampouco de uma sessão. Estes efeitos persistentes ainda precisam ser mais explorados e elucidados em indivíduos com OAJ (XU *et al.*, 2017).

Os efeitos relatados destas duas terapias demonstram a razão da associação ter um maior tamanho de efeito para redução da EVA. Porém, de forma complementar aos efeitos das terapias, é necessário destacar o resultado obtido com a rTMS fictícia. Primeiro, na algometria do ponto remoto, a diferença encontrada ao fim do tratamento demonstrou um aumento no LDP no grupo *sham* rTMS + TM em comparação aos demais. No gráfico é possível observar que este aumento já começou a ser produzido logo após à rTMS *sham*. Há descrito um mecanismo individual da indução de analgesia pelo córtex pre frontal, uma área cognitiva no processamento da dor, que pode explicar esse efeito de aumento do LDP (KRUMMENACHER *et al.*, 2010). O fenômeno placebo é de extrema complexidade, envolvendo variáveis como o estado

psicológico, neurobiológico e psicossocial, relacionados ao indivíduo e à doença (CASTELNUOVO *et al.*, 2018).

É possível que a ansiedade do indivíduo em relação ao tratamento e o contexto possam ter levado o mesmo a desencadear vários mecanismos neurobiológicos relacionados à opioides, endocanabinoides e dopamina (BENEDETTI *et al.*, 2011; EIPPERT *et al.*, 2009; LEVINE; GORDON; FIELDS, 1978). Ainda, o contexto de estimulação no nosso estudo foi bem simulado, obedecendo as condições ideais para rTMS *sham* (O CONNELL *et al.*, 2018) o que pode ter aumentado a expectativa do indivíduo por achar que estava sendo tratado. Este fato pode ser confirmado pela grande quantidade de voluntários no grupo *sham* rTMS + TM que afirmaram receber a estimulação real.

Por fim, devido à todas intervenções, inclusive à *sham*, desencadearem mecanismos endógenos de controle da dor no indivíduo com OAJ, é possível explicar o efeito similar da rTMS real e *sham* na percepção de dor do indivíduo. Porém o resultado inesperado do LDP na rTMS *sham* e real não pode ser explicado da mesma forma. Uma possível explicação fisiológica é que neste estudo a rTMS foi aplicada em M1 e é possível que a modulação direta em áreas responsáveis pelo controle cognitivo da dor, como o córtex pré frontal dorsolateral (DLPFC), exerça um papel mais eficaz em relação ao perfil da dor nestes indivíduos com sensibilização central e suas medidas relacionadas ao processamento fisiológico global da dor. Com justificativa semelhante, o fato do DLPFC também está envolvido no processo de analgesia placebo (KRUMMENACHER *et al.*, 2010) foram achados maiores LDPs relacionados à estimulação *sham*.

Por fim, a ausência de resultados significativos relacionados às medidas da WOMAC, TUG e ADM podem expressar que o efeito de redução na dor de uma sessão não foi capaz causar alterações nas atividades diárias e funcionais do indivíduo com OAJ. Estas alterações estão relacionadas à implementação de protocolos mais longos de exercício e terapia manual na rotina de reabilitação deste indivíduo (ABBOTT *et al.*, 2013; NICE, 2014).

5 Limitações do estudo e perspectivas futuras

Como principal limitação do estudo podemos citar a falta de medidas de avaliação da excitabilidade cortical e interações intracorticais que poderiam oferecer mais subsídios para inferências em relação ao mecanismo de modulação central da dor. Além disso, não foi avaliada neste estudo o nível de ansiedade do voluntário, o que pode ter contribuído nos resultados deste estudo, principalmente em relação à expectativa de tratamento relacionada ao efeito placebo. Para extrapolação dos resultados deste estudo deve ser levado em consideração o tamanho da amostra e são necessárias mais pesquisas que avaliem o efeito acumulativo de várias sessões desta associação, utilizando a avaliação direta de regiões responsáveis pelo controle central da dor. Ainda, é interessante para futuras pesquisas com esta população, traçar o perfil de dor do indivíduo antes de escolher a área de estimulação. É possível também sugerir que futuros estudos avaliem se estimular regiões cognitivas do controle da dor e em seguida potencializar os mecanismos de seu controle endógeno, pode refletir em melhores resultados em relação às alterações fisiológicas das vias nociceptivas.

6 Conclusão

Este estudo conclui que uma sessão das terapias isoladas ou associadas foram eficazes na percepção da redução da dor imediata e a longo prazo em indivíduos com OAJ. A magnitude do efeito foi maior no grupo que realizou as terapias associadas, seguida da que realizou a terapia *sham* associada à terapia manual, demonstrando a importância da terapia manual na modulação periférica e central da dor crônica. O prolongamento da analgesia demonstrou uma maior porcentagem nos grupos que envolviam a rTMS.

Conflito de interesse

Os autores negam conflito de interesse em relação a este estudo.

Financiamento

Este estudo não recebeu auxílio financeiro.

Referências

ABBOTT, J. H. H. *et al.* Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee: A randomized controlled trial. 1: Clinical effectiveness. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 21, n. 4, p. 525–534, 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458413000034>>.

AGALLOTIS, M. *et al.* Burden of reduced work productivity among people with chronic knee pain: A systematic review. *Occupational and Environmental Medicine*, v. 71, n. 9, p. 651–659, 2014.

ALEXANDRE, T. D. S. *et al.* Fatores associados à qualidade de vida em idosos com osteoartrite de joelho. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 15, n. 4, p. 326–332, 2008.

ALTMAN, R. *et al.* Development of Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, v. 29, n. 8, 1986.

ARENDT-NIELSEN, L. *et al.* Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, v. 149, n. 3, p. 573–581, 2010. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201006000-00026>>.

BEDSON, J. & CROFT, P. R. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC musculoskeletal disorders*, v. 9, p. 116, 2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2542996&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

BENEDETTI, F. *et al.* Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, v. 17, n. 10, p. 1228–1230, 2011.

BENNELL, K. L. *et al.* Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*, v. 64, n. 6, p. 906–912, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897310>%5Cn<http://ard.bmj.com/content/64/6/906.full.pdf>>.

BENNELL, K. L.; HALL, M.; HINMAN, R. S. Osteoarthritis year in review 2015: Rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 24, n. 1, p. 58–70, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.07.028>>.

BERENBAUM, F. Osteoarthritis year 2010 in review: Pharmacological therapies. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 19, n. 4, p. 361–365, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2011.01.019>>.

BIALOSKY, J. E. *et al.* The Mechanisms of Manual Therapy in the Treatment of Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Model. *Manual therapy*, v. 14, n. 5, p. 531–538, 2010. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2775050&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

BOWMAN, S. *et al.* Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clinical and Translational Medicine*, v. 7, n. 1, p. 6, 2018. Disponível em: <<https://clintransmed.springeropen.com/articles/10.1186/s40169-017-0180-3>>.

CASTELNUOVO, G. *et al.* What is the role of the placebo effect for pain relief in neurorehabilitation? Clinical implications from the Italian consensus conference on pain in neurorehabilitation. *Frontiers in Neurology*, v. 9, n. MAY, p. 1–17, 2018.

CONFORTO, A. . *et al.* Effects of Somatosensory Stimulation on Motor Function After Subacute Stroke. *Leonardo*, v. 24, n. 3, p. 263–272, 2010.

COURTNEY, C. A. *et al.* Joint Mobilization Enhances Mechanisms of Conditioned Pain Modulation in Individuals With Osteoarthritis of the Knee. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, v. 46, n. 3, p. 1–30, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721229>>.

DASILVA, A. F. *et al.* TDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*, v. 52, n. 8, p. 1283–1295, 2012.

DEGENHARDT, B. F. *et al.* Interobserver reliability of osteopathic palpatory diagnostic

tests of the lumbar spine: improvements from consensus training. *The Journal of the American Osteopathic Association*, v. 105, n. 10, p. 465–473, 2005.

DEGENHARDT, B. F. *et al.* Role of osteopathic manipulative treatment in altering pain biomarkers: a pilot study. *The Journal of the American Osteopathic Association*, v. 107, n. 9, p. 387–400, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908831>>.

DWORKIN, R. H. *et al.* Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, v. 113, n. 1–2, p. 9–19, 2005.

DWYER, L. *et al.* Manual and manipulative therapy in addition to rehabilitation for osteoarthritis of the knee: assessor-blind randomized pilot trial. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, v. 38, n. 1, p. 1–21.e2, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016147541400205X>>.

EIPPERT, F. *et al.* Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron*, v. 63, n. 4, p. 533–543, 2009.

FELSON, T. Review: Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Exercise and sport sciences reviews*, v. 37, n. 4, p. 165–170, 2009. Disponível em: <<http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2531>%0Ahttp://www.biomedcentral.com/content/pdf/ar2531.pdf>.

FERNANDES, M. I. TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA ESPECÍFICO PARA OSTEOARTROSE WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) PARA A LÍNGUA PORTUGUESA. p. 0–119, 2001.

FIELD, T. *et al.* Knee arthritis pain is reduced and range of motion is increased

following moderate pressure massage therapy. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, v. 21, n. 4, p. 233–237, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.08.002>>.

FINGLETON, C. *et al.* Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 23, n. 7, p. 1043–1056, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.02.163>>.

FREGNI, F. *et al.* A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, v. 54, n. 12, p. 3988–98, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133529>>.

GALHARDONI, R. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: A review of the literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 96, n. 4, p. S156–S172, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2014.11.010>>.

GARCIA-LARREA, L. *et al.* Positron Emission Tomography during Motor Cortex Stimulation for Pain Control. *Stereotactic and functional neurosurgery*, v. 68, p. 141–148, 1997.

GOLDRING, M.; OTERO, M. Inflammation in osteoarthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*, v. 17, n. 5, p. 59–63, 2011.

GRAVEN-NIELSEN, T. *et al.* Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis and Rheumatism*, v. 64, n. 9, p. 2907–2916, 2012.

GROPPA, S. *et al.* A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, v. 123, n. 5, p. 858–882, 2012.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>>.

GUCCIONE, A. A. *et al.* The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham study. *American Journal of Public Health*, v. 84, n. 3, p. 351–358, 1994.

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

HARMER, A. *et al.* Sustainability of effects of land-based exercise on pain and physical function for osteoarthritis of the knee: Systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, v. 22, n. 2014, p. S388, 2014.

HERRERO-BEAUMONT, G. *et al.* Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas*, v. 96, p. 54–57, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.013>>.

HILL, D.; BOYD, A.; BOARD, T. Management of symptomatic knee osteoarthritis in obesity: a survey of general practitioners' opinions and practice. *Eur J Orthop Surg Traumatol.*, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00590-018-2184-0>>.

HURLEY, M. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1999.

JASPER, H. H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 10, n. 2, p. 371–375, 1958. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590970>>.

JIN, Y. *et al.* High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy For Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis. *Pain physician*, v. 18, n. 6, p. E1029-

46, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606017>>.

KELLY, A.-M. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emergency Medicine Journal*, v. 18, n. 3, p. 205–207, 2001. Disponível em: <<http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emj.18.3.205>>.

KHEDR, E. M. *et al.* Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 76, n. 6, p. 833–838, 2005.

KITTELSON, A. J. *et al.* Corticospinal and intracortical excitability of the quadriceps in patients with knee osteoarthritis. *Experimental Brain Research*, v. 232, n. 12, p. 3991–3999, 2014.

KNIJNIK, L. M. *et al.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, p. 1–11, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581213>>.

KRUMMENACHER, P. *et al.* Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, v. 148, n. 3, p. 368–374, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.033>>.

LABUS, J. S. *et al.* Multivariate morphological brain signatures predict patients with chronic abdominal pain from healthy control subjects. *Pain*, v. 8, n. 156, p. 1545–1554, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25906347>>.

LAIRES, PEDRO; GOUVEIA, MIGUEL; BRANCO, J. O impacto económico das doenças reumáticas. *Estado da Reumatol em Port*, 2010.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. Central Sensitization: a generator of pain hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain*, v. 10, n. 9, p. 895–926, 2010.

LEE, J. S. *et al.* Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. *Academic Emergency Medicine*, v. 10, n. 10, p. 1128–1130, 2003.

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, v. 125, n. 11, p. 2150–2206, 2014.

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, v. 67, n. 9, p. 1568–1574, 2006.

LEFAUCHEUR, J. P.; DROUOT, X.; NGUYEN, J. P. Interventional neurophysiology for pain control: Duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*, v. 31, n. 4, p. 247–252, 2001.

LEVINE, J. D.; GORDON, N. C.; FIELDS, H. L. the Mechanism of Placebo Analgesia. *The Lancet*, v. 312, n. 8091, p. 654–657, 1978.

LOURENÇO, R.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Revista de Saúde Pública*, v. 40, n. 4, p. 712–719, 2006.

LOURES, F. B. *et al.* Avaliação do índice de massa corporal como fator prognóstico na osteoartrose do joelho. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 51, n. 4, p. 400–404, 2016.

LV, H. *et al.* Multivariate analysis of factors related to radiographic knee osteoarthritis based on the comparison between football players and matched nonsportsmen.

International Orthopaedics, v. 42, n. 3, p. 519–527, 2018.

MCALINDON, T. E. *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 22, n. 3, p. 363–388, 2014.

MENDOZA, T. *et al.* Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. *European Journal of Pain*, v. 10, n. 4, p. 353–361, 2006.

NAHMIAS, F. *et al.* Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain*, v. 147, n. 1–3, p. 224–232, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.016>>.

NEOGI, T. *et al.* Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *Bmj*, v. 339, n. aug21 1, p. b2844–b2844, 2009. Disponível em: <<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b2844>>.

NICE. Osteoarthritis: care and management. n. February, p. 8, 10, 2014.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, p. CD008208, 2014a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub3>>.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, p. CD008208, 2014b.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex in the Treatment of Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Clinical journal of pain*, v. 29, n. 1, p. 26–34, 2013.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain (Review). *Cochrane Library*, n. 4, p. 342, 2018.

OIA. History and Current Context of the Osteopathic Profession. *Osteopathic International Alliance*, n. March, p. 1–22, 2012. Disponível em: <<http://www.bdoae.de/documents/oia-status-report-history-context-of-osteopathic-profession.pdf>>.

PARKER, R. S. *et al.* Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? a Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulation - ELSEVIER*, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.020>>.

PERLMAN, A. I. *et al.* Massage therapy for osteoarthritis of the knee: A randomized dose-finding trial. *PLoS ONE*, v. 7, n. 2, p. 1–9, 2012.

PEYRON, R. *et al.* Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage*, v. 34, n. 1, p. 310–321, 2007.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 39, n. 2, p. 142–148, 1991. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>>.

POLLARD, H. *et al.* The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee pain: a randomised controlled trial. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, v. 52, n. 4, p. 229–242, 2008.

ROSSI, S. *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, v. 120, n. 12, p. 2008–2039, 2009.

ROSSI, S. *et al.* The heart side of brain neuromodulation. *Philosophical Transactions*

of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, v. 374, n. 2067, p. 20150187, 2016. Disponível em: <<http://rsta.royalsocietypublishing.org/lookup/doi/10.1098/rsta.2015.0187>>.

ROSSINI, P. M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, v. 126, n. 6, p. 1071–1107, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>>.

SANTOS, C. L. *et al.* Exercício e eletroestimulação na dor, função e plasticidade cerebral de indivíduos com osteoartrite de joelho. O estado da arte. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, v. 6, n. 1, p. 45–55, 2016.

SASAKI, N. *et al.* Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 22, n. 4, p. 413–418, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.004>>.

SCHAIBLE, H. G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, v. 14, n. 6, p. 549–556, 2012.

SMALLWOOD, R. F. *et al.* Structural brain anomalies and chronic pain: A quantitative meta-analysis of gray matter volume. *Journal of Pain*, v. 14, n. 7, p. 663–675, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.001>>.

STRAFELLA, A. P.; VANDERWERF, Y.; SADIKOT, A. F. Transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex influences the neuronal activity of subthalamic nucleus. *European Journal of Neuroscience*, v. 20, n. 8, p. 2245–2249, 2004.

SUOKAS, A. K. *et al.* Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 20, n. 10, p. 1075–1085, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.009>>.

TARRAGÓ, M. DA G. L. *et al.* Descending Control of Nociceptive Processing in Knee Osteoarthritis Is Associated With Intracortical Disinhibition. *Medicine*, v. 95, n. 17, p. e3353, 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201604260-00010>>.

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

VERNON; *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*, 1986.

WASSERMANN, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 108, n. 1, p. 1–16, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474057>>.

WOOLF, C. J. Central Sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, v. 152, n. 3 Supplemental, p. 1–31, 2011.

XU, Q. *et al.* The effectiveness of manual therapy for relieving pain, stiffness, and dysfunction in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, v. 20, n. 4, p. 229–243, 2017. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

85019719511&partnerID=40&md5=089959daac301e24b827484bfb8d246f>.

YEN, C. T.; LU, P. L. Thalamus and pain. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, v. 51, n. 2, p. 73–80, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2013.06.011>>.

ZHANG, Y. *et al.* Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions and synovitis on MRI: the most study. *Arthritis Rheum*, v. 63, n. 3, p. 1–13, 2011.

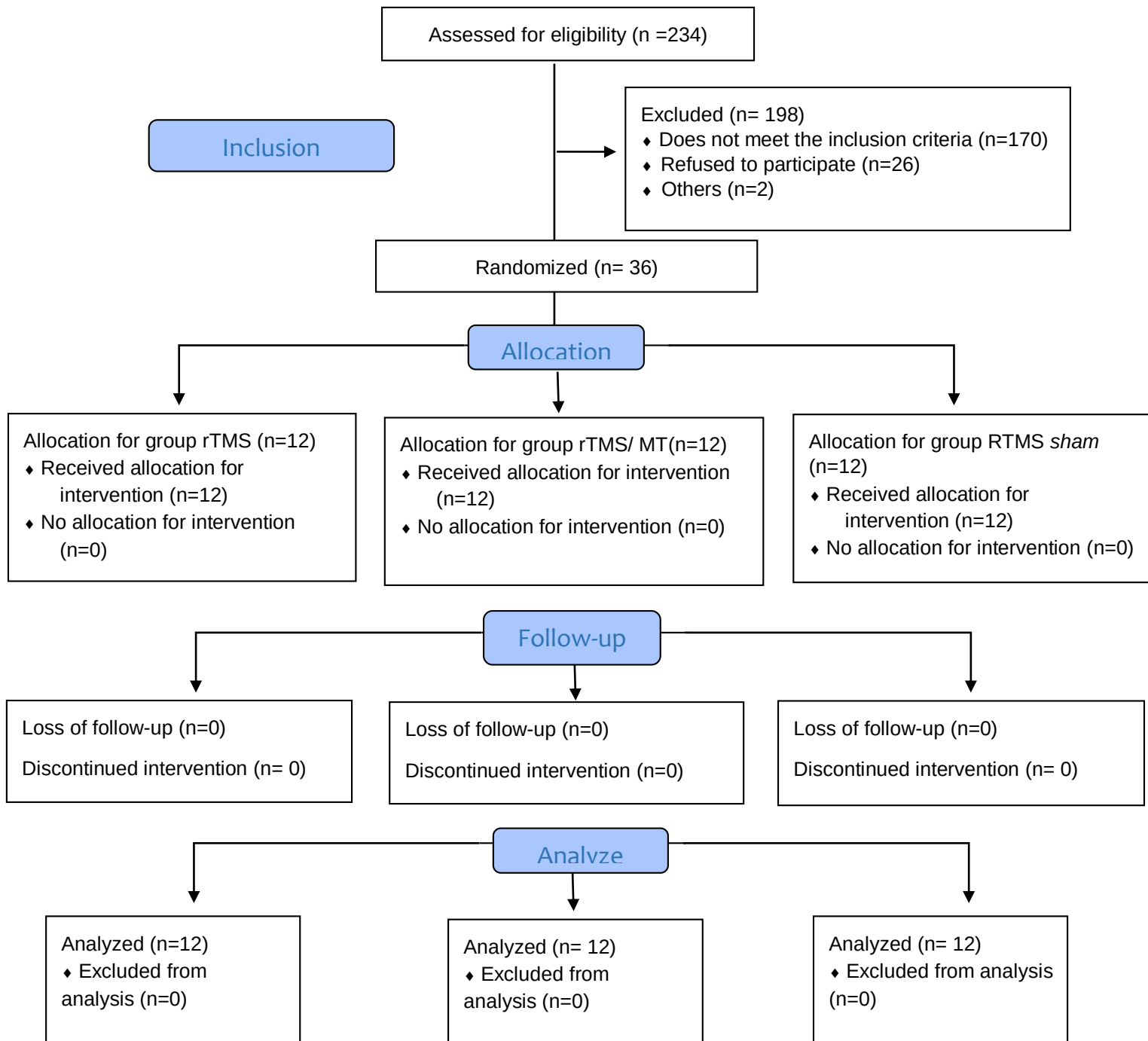


Figure 1. Consort Flow Diagram

Tabela 1. Características da amostra

	rTMS (n = 12)	rTMS sham+TM (n = 12)	rTMS+TM (n = 12)
Sexo n (%)			
Feminino	11 (91,6)	9 (75)	9 (75)
Idade média $\pm$ DP	65,5 $\pm$ 7,85	66,33 $\pm$ 7,34	63,08 $\pm$ 9,09
IMC	28,69 $\pm$ 4,85	29,68 $\pm$ 4,96	28,67 $\pm$ 3,4
EVA basal mediana (IIQ)	54 (42,25 - 60)	50 (43,75 – 64,5)	70 (53,75 - 78)
WOMAC mediana (IIQ)	53,25 (48,75 - 57,25)	57,5 (51,75 – 61,25)	56 (45,75 - 60)
Joelho afetado n (%)			
Direito	1 (8,33)	1 (8,33)	1(8,33)
Esquerdo	1(8,33)	1(8,33)	2(16,66)
Bilateral	10(83,33)	10(83,33)	9(75%)
Uso contínuo de medicação para dor n (%)	11(91,66)	7(58,33)	10(83,33)

rTMS: estimulação magnética transcraniana repetitiva; TM: terapia manual; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil; n: número amostral; WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*; EVA: escala visual analógica da dor (0-100); IMC: índice de massa corporal.

Tabela 2. Dados numéricos dos desfechos analisados

	rTMS			sham rTMS + TM			rTMS + TM		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
EVA (0-100) mediana (IIQ)	54 (42,35 – 60)	20 (15 – 43,75)	14 (3,75 – 45)	50 (43,75 – 64,5)	30 (10 – 51,25)	20 (0 – 31,25)	70 (53,75 – 78)	31,5 (13,75 – 50)	21,25 (14,75 – 38,5)
TUG (segundos) média (DP)	14,61 (4,11)	13,54 (2,90)	11,97 (2,38)	14,93 (5,54)	13,51 (4,99)	12,32 (4,44)	13,71 (4,71)	12,83 (4,45)	11,71 (4,27)
ADME (graus) média (DP)	78,07 (12,60)	78,27 (13,40)	80 (13,64)	77,9 (16,3)	74,96 (18,19)	79,45 (14,27)	79,26 (11,1)	85,34 (7,16)	84,92 (8,54)
ADMF (graus) média (DP)	99,26 (32)	101,33 (21,94)	103,43 (20,32)	100 (24,48)	102,48 (20,64)	109,37 (15,37)	107,6 (13,63)	106,13 (13,82)	110,55 (14,73)
	T0		T5	T0		T5	T0		T5
WOMAC (subescore dor) mediana (IIQ)	11 (10 – 12,25)		7 (5 – 9)	12 (11 – 15)		10 (9 – 12,5)	13 (11,75 – 14,25)		9,5 (5,75 – 10,5)
WOMAC (subescore total) mediana (IIQ)	53,5 (48,75 – 57,25)		32,5 (28 – 40,5)	57,5 (51,75 – 61,25)		45,5 (38,75 – 53)	56 (45,75 – 60)		45 (32 – 56,25)

EVA: escala visual analógica da dor; TUG: *timed up and go* teste; ADME: amplitude de movimento em extensão de joelho; ADMF: amplitude de movimento em flexão de joelho; WOMAC: *Index Western Ontario and McMaster Universities*; rTMS: estimulação magnética transcraniana repetitiva, do inglês *repetitive transcranial magnetic stimulation*; TM: terapia manual; T0: avaliação basal; T1: avaliação após primeira intervenção; T2: avaliação após segunda intervenção; IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio padrão.

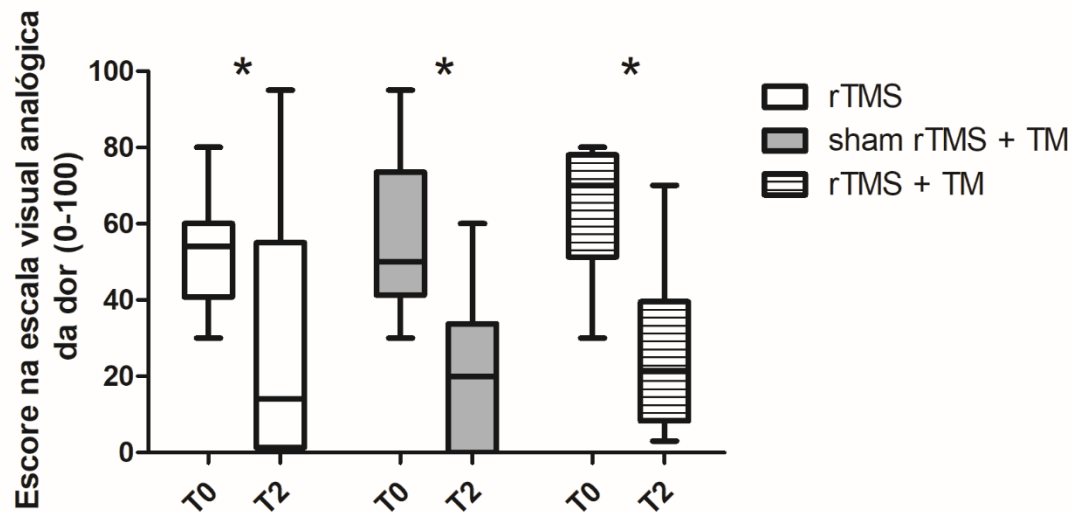


Figura 2. Escore da escala visual analógica da dor (0-100) expresso em mediana e intervalo interquartil nos momentos T0 e T2. rTMS: grupo que realizou somente a estimulação magnética transcraniana repetitiva; *sham* rTMS + TM: grupo que realizou a estimulação *sham* e posteriormente a terapia manual; rTMS + TM: grupo que realizou as terapias associadas. O asterisco (*) representa a diferença estatística significativa entre os momentos T0 e T2.

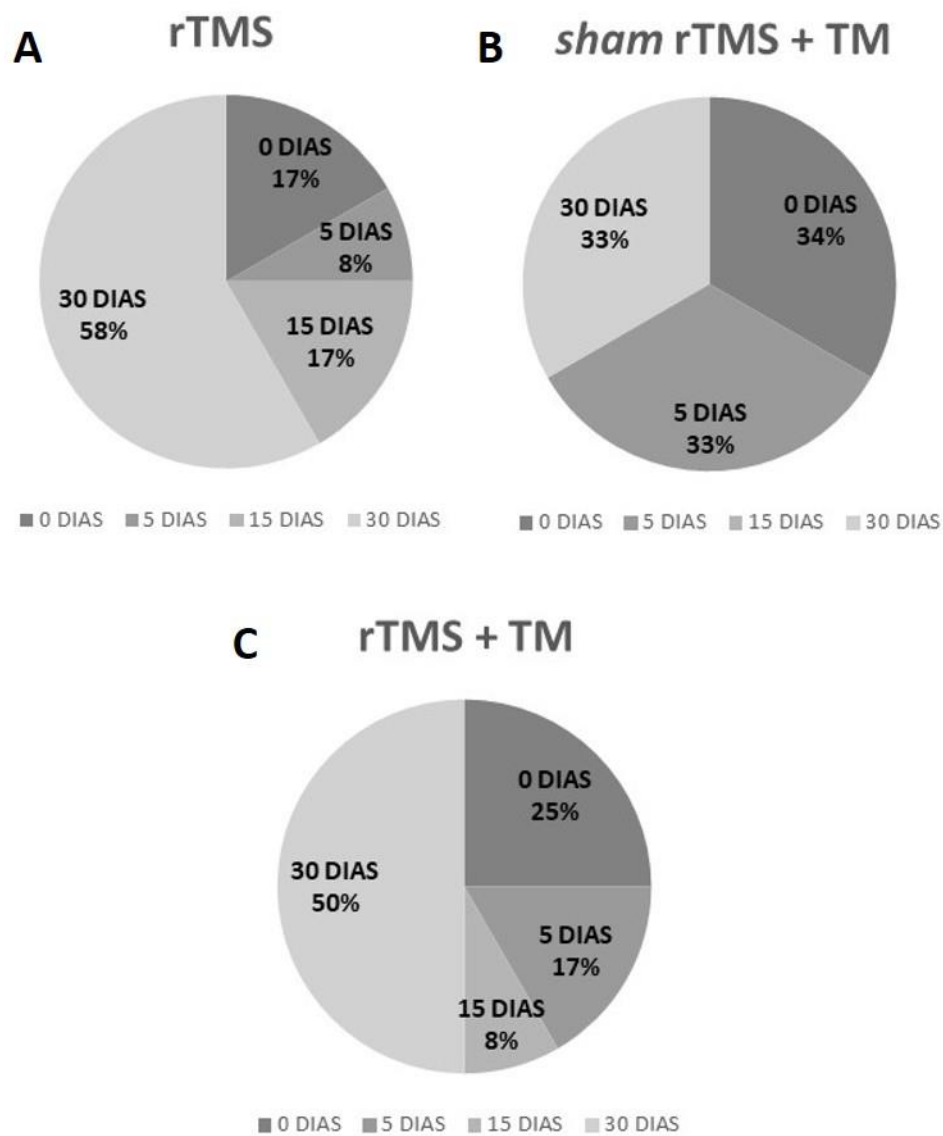


Figura 3. Porcentagem de indivíduos que retornaram ao valor basal da dor em 0 (zero), 5 (cinco), 15 (quinze) e 30 (trinta) dias nos grupos (A) rTMS; (B) *sham* rTMS + TM; (C) rTMS + TM. rTMS: grupo que realizou somente a estimulação magnética transcraniana repetitiva; *sham* rTMS + TM: grupo que realizou a estimulação *sham* e posteriormente a terapia manual; rTMS + TM: grupo que realizou as terapias associadas.

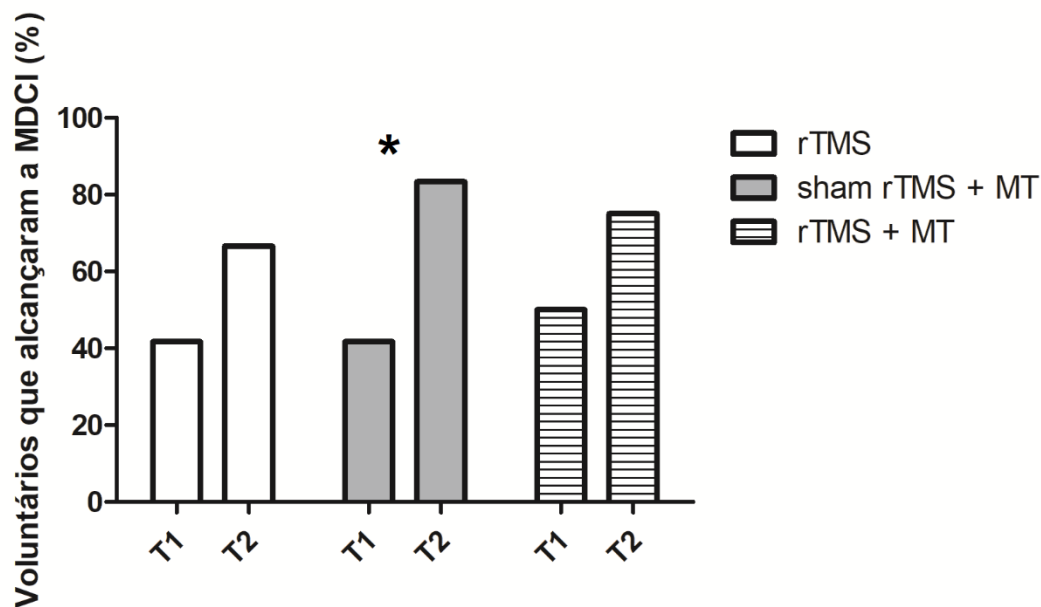


Figura 4. O gráfico representa a porcentagem de voluntários que alcançaram a MDCI nos momentos T1 e T2. rTMS: grupo que realizou somente a estimulação magnética transcraniana repetitiva; *sham* rTMS + TM: grupo que realizou a estimulação *sham* e posteriormente a terapia manual; rTMS + TM: grupo que realizou as terapias associadas. O asterisco (*) representa uma diferença estatística entre a porcentagem de indivíduos nos momentos T1 e T2.

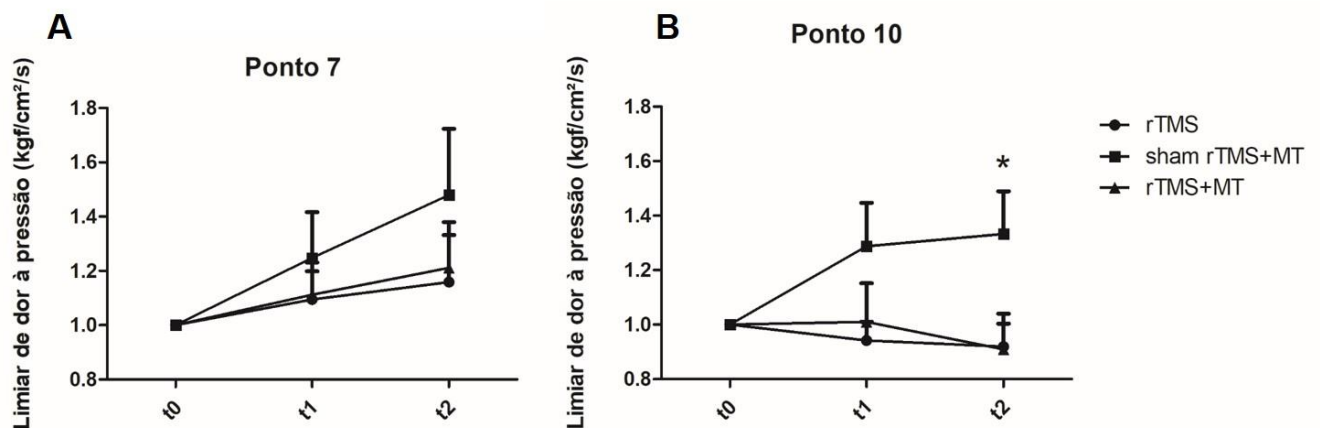


Figura 5. Limiar de dor à pressão em média e desvio padrão nos momentos T0, T1 e T2 no ponto 7 (A) e ponto 10 (B). rTMS: grupo que realizou somente a estimulação magnética transcraniana repetitiva; *sham* rTMS + TM: grupo que realizou a estimulação *sham* e posteriormente a terapia manual; rTMS + TM: grupo que realizou as terapias associadas. O asterisco (*) representa uma diferença estatística significativa entre o grupo *sham* rTMS + TM e os demais.

APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL 2

O artigo a seguir trata-se de uma revisão de literatura derivada desta dissertação que foi submetida à revista Terapia Manual – Qualis B2 para a área de educação física da CAPES. O objetivo deste estudo foi apresentar as evidências disponíveis a respeito da atuação da terapia manual e da estimulação magnética transcraniana repetitiva na dor crônica derivada da OAJ.

Título: Atuações periféricas e centrais da terapia manual e da estimulação magnética transcraniana no controle da dor de indivíduos com osteoartrite de joelho – uma revisão de literatura

Autores: Mannaly Mendonça^{1,2} – mannaly@gmail.com

Camilla Fonseca¹ – camillabeatrizcf@gmail.com

Maíra Lima^{1,2} – mairalimafs@gmail.com

Sérgio Rocha¹ – srocha3105@gmail.com

Luiz Carlos de Mello² - luiz-carlos-mello@hotmail.com

Marcelo Renato Guerino² - marceloguerino@hotmail.com

Ana Paula Lima² - apllima@yahoo.com.br

Maria das Graças Araújo²– mgrodriguesaraujo@hotmail.com

Kátia Monte-Silva¹ – monte.silvakk@gmail.com

Afiliação: ¹ Laboratório de Neurociência Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

² Laboratório de Cinesioterapia e Recursos Terapêuticos Manuais, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

Autor correspondente:

Mannaly Mendonça - Avenida Jornalista Aníbal Fernandes s/n, 50670-900, Laboratório de Neurociência Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisioterapia, Recife, Brasil. Laboratório de Cinesioterapia e Recursos Terapêuticos Manuais, Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisioterapia, Recife, Brasil. Fone: +55 81-2126 7579 / 2126 8939 FAX: +55 81-2126 8491; e-mail: mannaly@gmail.com

RESUMO

Introdução: A osteoartrite (OA) é uma patologia incurável que acomete toda articulação e os tecidos adjacentes, cuja degeneração da cartilagem articular é resultante de uma combinação de fatores; já a osteoartrite do joelho (OAJ) é um fator incapacitante, e a dor é a principal causa de limitações físicas, na redução de mobilidade de indivíduos idosos. **Objetivo:** Verificar a incidência de artigos que discerrem atuação da terapia manual (TM) no aspecto periférico e central da dor crônica e da estimulação magnética transcraniana (TMS) no aspecto central da dor. **Método:** Revisão de literatura realizada no Medline sem limite de data, na língua inglesa. Foram utilizados e combinados os termos: Osteoarthritis, knee, chronic pain, musculoskeletal manipulations e transcranial magnetic stimulation. Foram incluídos artigos que tratassem de técnicas da terapia manual e da estimulação magnética transcraniana repetitiva em dores crônicas e foram excluídos os que abordassem a associação com outras técnicas terapêuticas. **Resultados:** Foram encontrados artigos que estudaram o indivíduo com dor crônica derivada da OAJ, investigaram o comportamento do SNC dos indivíduos com OAJ e da estimulação magnética transcraniana no córtex motor dos indivíduos com dor crônica e também a atuação da terapia manual nos aspectos periférico e central da dor crônica. **Conclusão:** Há necessidade de estudos que investiguem primariamente o efeito dessas duas técnicas a curto prazo e posteriormente protocolos mais longos para minimizarem a dor nesses indivíduos.

Palavras-chave: Osteoartrite do joelho. Dor crônica. Manipulações musculoesqueléticas. Estimulação magnética transcraniana.

ABSTRACT

Background: Osteoarthritis (OA) is an incurable disorder that affects all joints and adjacent tissues whose degeneration of articular cartilage results from a combination of factors. Still, knee osteoarthritis (KOA) is a disabling factor and pain is the main cause of physical limitations, in the reduction of mobility of elderly individuals. **Objective:** To verify the incidence of articles that detect manual therapy (TM) performance in the peripheral and central aspect of chronic pain and transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the central aspect of pain. **Method:** Literature review conducted on Medline without date limit and in English language. The terms osteoarthritis, knee, chronic pain, musculoskeletal manipulations and transcranial magnetic stimulation were used and combined. We included articles dealing with techniques of manual therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain. It was excluded articles that addressed the association with other therapeutic techniques. **Results:** We found articles that studied the subject with KOA chronic pain, investigated the CNS behavior of patients with KOA, transcranial magnetic stimulation in the motor cortex of patients with chronic pain and also the performance of manual therapy in the peripheral and central aspects of chronic pain. **Conclusion:** Studies that investigate the effect of these two techniques in the short term and later on longer protocols to minimize pain in these patients are needed.

Keywords: Osteoarthritis, knee. Chronic pain. Musculoskeletal manipulations. Transcranial magnetic stimulation.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma patologia incurável que acomete toda articulação e os tecidos adjacentes, cuja degeneração da cartilagem articular é resultante de uma combinação de fatores mecânicos, genéticos, hormonais, ósseos e metabólicos que interagem por mecanismos moleculares na regulação do funcionamento dos tecidos articulares (LOURES *et al.*, 2016; HERRERO-BEAUMONT *et al.*, 2017). A articulação do joelho caracteriza-se como um dos principais locais de acometimento da OA e tende a aumentar sua incidência na população mundial (AGALLOTIS *et al.*, 2014).

A osteoartrite do joelho (OAJ) é um fator incapacitante, e a dor é a principal causa de limitações físicas, na redução de mobilidade de indivíduos idosos, considerada a segunda condição crônica mais frequente encontrada nessa população (MCALIND *et al.*, 2014; DWYER *et al.*, 2015; LOURES *et al.*, 2016; SOUZA *et al.* 2017). O fato de ainda não existir mecanismo de cura, faz com que o controle da dor e a melhora da função sejam objetivos para melhorar a qualidade de vida desses indivíduos (BENNEL; HALL; HINMAN, 2016).

São necessários esclarecimentos sobre a fisiopatologia e dos mecanismos de dor nos indivíduos com OAJ, porque muitos recorrem à artroplastia total de joelho por inexistência de melhores estratégias de tratamento. Evidências sugerem que a dor é resultante da sensibilização de nociceptores do tecido somático profundo local durante a inflamação (sensibilização periférica), ou sinais neurais repetidos de dor na articulação, que se tornam patológicos por sua persistência, causando alterações no sistema nervoso central (SNC; sensibilização central) (SCHAIBLE, 2012; FINGLETON *et al.*, 2015).

O desgaste da cartilagem hialina por si não seria capaz de dar início ao processo doloroso dessa patologia, por não ser innervada, porém somado à degradação do colágeno tipo II, sinovite (GOLDRING & OTERO, 2011) e degradação da medula óssea (ZHANG *et al.*, 2011), são responsabilizadas pelos episódios de dor, que é provocada por atividades específicas e sobrecarga articular (FELSON, 2009), característicos de uma dor nociceptiva (SCHAIBLE, 2012). Por este motivo, atividades de alto impacto (LV *et al.*, 2018) e a obesidade (HILL; BOYD; BOARD, 2018) exercem papel importante no início e no agravamento da degeneração articular e da dor nesses indivíduos.

Nesse sentido, esta revisão de literatura apresenta a atuação da terapia manual (TM) no aspecto periférico e central da dor crônica e da estimulação magnética transcraniana (TMS) no aspecto central da dor.

MÉTODOS

Este estudo é uma revisão de literatura realizada no *Medline* sem limite de data e na língua inglesa. Os seguintes termos foram utilizados e combinados para busca dos artigos: *Osteoarthritis, knee, chronic pain, musculoskeletal manipulations* e *transcranial magnetic stimulation*. Foram incluídos os artigos que tratassem de técnicas da terapia manual e da estimulação magnética transcraniana repetitiva em dores crônicas. Artigos que abordassem a associação com outras técnicas terapêuticas ou que avaliassem o efeito das terapias em outros desfechos que não dor, foram excluídos.

RESULTADOS

O indivíduo com dor crônica derivada da OAJ

No indivíduo com dor crônica, o córtex é menos plástico (SANTOS *et al.*, 2016), propenso a ser menos reativo do que os de sujeitos saudáveis (LABUS *et al.*, 2015) e associado a uma diminuição de substância cinzenta (SMALLWOOD *et al.*, 2013).

No processo de sensibilização periférica nestes indivíduos, no curso inexorável da doença, a dor torna-se presente até nos momentos de repouso, pode até mesmo ocorrer em tecidos adjacentes e distantes do joelho com pouco ou nenhum estímulo nociceptivo. Todo esse processo também pode ser chamado de sensibilização central (FINGLETON *et al.*, 2015).

A sensibilização central é um ciclo de plasticidade do sistema somatossensorial que começa com estímulos nociceptivos repetidos da periferia inflamada, levando a um aumento da excitabilidade da membrana e eficácia sináptica destas vias de dor, além de diminuir o processo de inibição. Ocorre recrutamento prévio de elementos sinápticos submiliares para os neurônios nociceptivos gerando um aumento de potencial de ação e um estado facilitado ou amplificado diante do estímulo doloroso (LATREMOLIERE; WOOLF, 2010). Por fim, o fenômeno de sensibilização central instalado induz um menor limiar de dor, hiperalgesia, dor generalizada (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2012) alodínia cutânea (WOOLF, 2011).

Investigação do SNC dos indivíduos com OAJ

A hipótese de sensibilização central na dor crônica de indivíduos com OAJ proporcionou a investigação do nível de plasticidade do SNC desses indivíduos, encontrando associação significativa entre a dor e medidas de excitabilidade cortical (KITTELSON *et al.*, 2014). Há uma diminuição na inibição intracortical nesses indivíduos e que esta é associada a uma desinibição sistema modulatório descendente da dor (TARRAGÓ *et al.*, 2016).

Essas alterações mostram-se coerentes quando comparadas a achados de sensibilização central na região do tálamo, amígdala e córtex cingulado anterior (LETRAMOLIERE & WOOLF, 2010), além de regiões periféricas e medulares. Sabe-se que a região do tálamo é uma estação de transmissão de informação nociceptiva ao córtex cerebral (YEN & LU, 2013). Além disso, possui conexões com áreas motoras corticais (GARCÍA-LARREA *et al.*, 1997) e que através destas conexões é possível que o estímulo no córtex motor influencie a atividade talâmica (STRAFELLA *et al.*, 2004).

Analogamente, mas na direção contrária, acredita-se que alterações no tálamo possam interferir no córtex motor primário (M1) (PARKER *et al.*, 2016) através da alta conectividade funcional entre eles (GARCIA-LARREA *et al.*, 1997; PEYRON *et al.*, 2007), portanto, diversos estudos intervêm na dor crônica através da modulação no córtex motor primário (O'CONNELL *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2016).

Uma forma de modulação do M1 nos indivíduos com dor crônica são as estimulações cerebrais não invasivas (NIBS, do inglês: non-invasive brain stimulation). Esta intervenção já ocorreu em outras patologias, como a fibromialgia (FREGNI *et al.*, 2006), a dor lombar (O'CONNELL *et al.*, 2013) e a migrânea crônica (DASILVA *et al.*, 2012). Neste estudo destacaremos o papel de uma das NIBS, a estimulação magnética transcraniana.

A estimulação magnética transcraniana no córtex motor dos indivíduos com dor crônica

A estimulação magnética transcraniana (TMS), desenvolvida em 1985 por Anthony Barker é uma ferramenta neuromodulatória, não-invasiva e segura pela qual um campo magnético que varia rapidamente (cerca de 2,0T) é aplicado, através de uma bobina, no escalpo do indivíduo e induz correntes elétricas capazes de atingir as camadas superficiais do córtex, obtendo uma resposta motora (ROSSI *et al.*, 2016). Isso acontece, pois, a descarga resultante da aplicação da EMT no córtex motor percorre o trato corticoespinal e os nervos periféricos até provocar respostas musculares contralaterais denominadas de potencial evocado motor (PEM) (CONFORTO *et al.*, 2010).

A modalidade repetitiva (rTMS, do inglês: repetitive transcranial magnetic stimulation), estabelecida como nível “A” de recomendação para o efeito analgésico em indivíduos com dor crônica, possibilita o tratamento de diversas patologias (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014). Nesta, trens de pulsos são aplicados a uma determinada frequência e intensidade sobre a área de interesse. A alta frequência ocorre quando os trens de pulso são entregues a mais de 5 Hz e a baixa a menos de 1 Hz (SASAKI *et al.*, 2013). Os efeitos na atividade cerebral provocados por sua aplicação são dependentes da frequência. A aplicação de baixa frequência é evidenciada como indutora do decaimento da excitabilidade, enquanto a alta frequência causa o efeito oposto (GROPPIA *et al.*, 2012; ROSSINI *et al.*, 2015).

Revisões sistemáticas com metanálise reportam a aplicação de rTMS de alta frequência nos indivíduos com dores crônicas como fibromialgia, na qual 10 Hz de rTMS melhoraram a qualidade de vida após 1 mês de aplicação (KNIJNIK *et al.*, 2015) e dor neuropática, em que 5 sessões promoveram alívio na dor por pelo menos 1 mês (JIN *et al.*, 2015). Entretanto, não há ensaios clínicos que reportem o uso da rTMS para modular a dor em indivíduos com OAJ.

Atuação da terapia manual nos aspectos periférico e central da dor crônica

A ação periférica da TM consiste em diminuir o processo inflamatório através da sua atuação no processo de interação dos mediadores inflamatórios com os

nociceptores periféricos (BIALOSKY *et al.*, 2010). Já foi demonstrado redução de citocinas e mediadoras de respostas inflamatórias em indivíduos que recebem esse tipo de terapia (TEODORCZYK-INJEYAN *et al.*, 2006).

As manipulações e mobilizações oferecem uma redução da dor em indivíduos com OAJ. Em metanálise, uma análise de subgrupos sugere que menos de quatro semanas de terapia manual pode reduzir a dor (XU *et al.*, 2017). Além disso, desde 2008 a TM é recomendada como terapia adjuvante no tratamento da OAJ (NICE, 2014). A TM também tem mecanismos de ação supraespinhal, juntamente com respostas autonômicas e opioidérgicas que tem efeito na via descendente inibitória (VERNON *et al.*, 1986). Além disso há relatos relacionados à esta terapia nas mudanças nos níveis séricos de β -endorfina e serotonina (DEGENHARDT *et al.*, 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há necessidade de estudos que investiguem primariamente o efeito dessas duas técnicas a curto prazo e posteriormente protocolos mais longos para minimizarem a dor nesses indivíduos. Além disso, associar técnicas periféricas e centrais parece ser fisiologicamente mais eficaz para esta patologia crônica, que pode apresentar sensibilização central. Não obstante, há poucos estudos que se propõem a modular a dor crônica da OAJ através da TM ou rTMS, ainda menos da associação destas técnicas.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

M.M., C.F. e M.L.: pesquisa bibliográfica; S.R., L.C.M. e M.R.G.: redação do manuscrito; A.P.L., M.G.R.A. e K. M.S.: revisão crítica do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

AGALIOTIS, M. *et al.* Burden of reduced work productivity among people with chronic knee pain: A systematic review. *Occupational and Environmental Medicine*, v. 71, n. 9, p. 651–659, 2014.

ABBOTT, J. H. H. *et al.* Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee: A randomized controlled trial. 1: Clinical effectiveness. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 21, n. 4, p. 525–534, 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458413000034>>.

AGALIOTIS, M. *et al.* Burden of reduced work productivity among people with chronic knee pain: A systematic review. *Occupational and Environmental Medicine*, v. 71, n. 9, p. 651–659, 2014.

ALEXANDRE, T. D. S. *et al.* Fatores associados à qualidade de vida em idosos com osteoartrite de joelho. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 15, n. 4, p. 326–332, 2008.

ALTMAN, R. *et al.* Development of Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, v. 29, n. 8, 1986.

ARENDT-NIELSEN, L. *et al.* Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, v. 149, n. 3, p. 573–581, 2010. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201006000-00026>>.

BEDSON, J. & CROFT, P. R. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC musculoskeletal disorders*, v. 9, p. 116, 2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2542996&tool=pmcentre>>

z&rendertype=abstract>.

BENEDETTI, F. *et al.* Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, v. 17, n. 10, p. 1228–1230, 2011.

BENNEL, K. L. *et al.* Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*, v. 64, n. 6, p. 906–912, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897310>%5Cn<http://ard.bmj.com/content/64/6/906.full.pdf>>.

BENNEL, K. L.; HALL, M.; HINMAN, R. S. Osteoarthritis year in review 2015: Rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 24, n. 1, p. 58–70, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.07.028>>.

BERENBAUM, F. Osteoarthritis year 2010 in review: Pharmacological therapies. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 19, n. 4, p. 361–365, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2011.01.019>>.

BIALOSKY, J. E. *et al.* The Mechanisms of Manual Therapy in the Treatment of Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Model. *Manual therapy*, v. 14, n. 5, p. 531–538, 2010. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2775050&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

BOWMAN, S. *et al.* Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clinical and Translational Medicine*, v. 7, n. 1, p. 6, 2018. Disponível em: <<https://clintransmed.springeropen.com/articles/10.1186/s40169-017-0180-3>>.

CASTELNUOVO, G. *et al.* What is the role of the placebo effect for pain relief in

neurorehabilitation? Clinical implications from the Italian consensus conference on pain in neurorehabilitation. *Frontiers in Neurology*, v. 9, n. MAY, p. 1–17, 2018.

CONFORTO, A. . *et al.* Effects of Somatosensory Stimulation on Motor Function After Subacute Stroke. *Leonardo*, v. 24, n. 3, p. 263–272, 2010.

COURTNEY, C. A. *et al.* Joint Mobilization Enhances Mechanisms of Conditioned Pain Modulation in Individuals With Osteoarthritis of the Knee. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, v. 46, n. 3, p. 1–30, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721229>>.

DASILVA, A. F. *et al.* TDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*, v. 52, n. 8, p. 1283–1295, 2012.

DEGENHARDT, B. F. *et al.* Interobserver reliability of osteopathic palpatory diagnostic tests of the lumbar spine: improvements from consensus training. *The Journal of the American Osteopathic Association*, v. 105, n. 10, p. 465–473, 2005.

DEGENHARDT, B. F. *et al.* Role of osteopathic manipulative treatment in altering pain biomarkers: a pilot study. *The Journal of the American Osteopathic Association*, v. 107, n. 9, p. 387–400, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908831>>.

DWORKIN, R. H. *et al.* Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, v. 113, n. 1–2, p. 9–19, 2005.

DWYER, L. *et al.* Manual and manipulative therapy in addition to rehabilitation for osteoarthritis of the knee: assessor-blind randomized pilot trial. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, v. 38, n. 1, p. 1–21.e2, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016147541400205X>>.

EIPPERT, F. *et al.* Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron*, v. 63, n. 4, p. 533–543, 2009.

FELSON, T. Review: Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Exercise and sport sciences reviews*, v. 37, n. 4, p. 165–170, 2009. Disponível em: <<http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2531>%0A<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/ar2531.pdf>>.

FERNANDES, M. I. TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA ESPECÍFICO PARA OSTEOARTROSE WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) PARA A LÍNGUA PORTUGUESA. p. 0–119, 2001.

FIELD, T. *et al.* Knee arthritis pain is reduced and range of motion is increased following moderate pressure massage therapy. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, v. 21, n. 4, p. 233–237, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.08.002>>.

FINGLETON, C. *et al.* Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 23, n. 7, p. 1043–1056, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.02.163>>.

FREGNI, F. *et al.* A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, v. 54, n. 12, p. 3988–98, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133529>>.

GALHARDONI, R. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: A review of the literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 96, n. 4, p. S156–S172, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2014.11.010>>.

GARCIA-LARREA, L. *et al.* Positron Emission Tomography during Motor Cortex Stimulation for Pain Control. *Stereotactic and functional neurosurgery*, v. 68, p. 141–148, 1997.

GOLDRING, M.; OTERO, M. Inflammation in osteoarthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*, v. 17, n. 5, p. 59–63, 2011.

GRAVEN-NIELSEN, T. *et al.* Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis and Rheumatism*, v. 64, n. 9, p. 2907–2916, 2012.

GROPPIA, S. *et al.* A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, v. 123, n. 5, p. 858–882, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>>.

GUCCIONE, A. A. *et al.* The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham study. *American Journal of Public Health*, v. 84, n. 3, p. 351–358, 1994.

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

HARMER, A. *et al.* Sustainability of effects of land-based exercise on pain and physical function for osteoarthritis of the knee: Systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, v. 22, n. 2014, p. S388, 2014.

HERRERO-BEAUMONT, G. *et al.* Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas*, v. 96, p. 54–57, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.013>>.

HILL, D.; BOYD, A.; BOARD, T. Management of symptomatic knee osteoarthritis in obesity: a survey of general practitioners' opinions and practice. *Eur J Orthop Surg Traumatol.*, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00590-018-2184-0>>.

HURLEY, M. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1999.

JASPER, H. H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 10, n. 2, p. 371–375, 1958. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590970>>.

JIN, Y. *et al.* High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy For Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis. *Pain physician*, v. 18, n. 6, p. E1029-46, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606017>>.

KELLY, A.-M. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emergency Medicine Journal*, v. 18, n. 3, p. 205–207, 2001. Disponível em: <<http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emj.18.3.205>>.

KHEDR, E. M. *et al.* Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 76, n. 6, p. 833–838, 2005.

KITTELSON, A. J. *et al.* Corticospinal and intracortical excitability of the quadriceps in patients with knee osteoarthritis. *Experimental Brain Research*, v. 232, n. 12, p. 3991–3999, 2014.

KNIJNIK, L. M. *et al.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain practice : the official journal of World*

Institute of Pain, p. 1–11, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581213>>.

KRUMMENACHER, P. *et al.* Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, v. 148, n. 3, p. 368–374, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.033>>.

LABUS, J. S. *et al.* Multivariate morphological brain signatures predict patients with chronic abdominal pain from healthy control subjects. *Pain*, v. 8, n. 156, p. 1545–1554, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25906347>>.

LAIRES, PEDRO; GOUVEIA, MIGUEL; BRANCO, J. O impacto económico das doenças reumáticas. *Estado da Reumatol em Port*, 2010.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. Central Sensitization: a generator of pain hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain*, v. 10, n. 9, p. 895–926, 2010.

LEE, J. S. *et al.* Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. *Academic Emergency Medicine*, v. 10, n. 10, p. 1128–1130, 2003.

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, v. 125, n. 11, p. 2150–2206, 2014.

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, v. 67, n. 9, p. 1568–1574, 2006.

LEFAUCHEUR, J. P.; DROUOT, X.; NGUYEN, J. P. Interventional neurophysiology for pain control: Duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*, v. 31, n. 4, p. 247–252, 2001.

LEVINE, J. D.; GORDON, N. C.; FIELDS, H. L. the Mechanism of Placebo Analgesia. *The Lancet*, v. 312, n. 8091, p. 654–657, 1978.

LOURENÇO, R.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Revista de Saúde Pública*, v. 40, n. 4, p. 712–719, 2006.

LOURES, F. B. *et al.* Avaliação do índice de massa corporal como fator prognóstico na osteoartrose do joelho. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 51, n. 4, p. 400–404, 2016.

LV, H. *et al.* Multivariate analysis of factors related to radiographic knee osteoarthritis based on the comparison between football players and matched nonsportsmen. *International Orthopaedics*, v. 42, n. 3, p. 519–527, 2018.

MCALINDON, T. E. *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 22, n. 3, p. 363–388, 2014.

MENDOZA, T. *et al.* Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. *European Journal of Pain*, v. 10, n. 4, p. 353–361, 2006.

NAHMIAS, F. *et al.* Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain*, v. 147, n. 1–3, p. 224–232, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.016>>.

NEOGI, T. *et al.* Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *Bmj*, v. 339, n. aug21 1, p. b2844–b2844, 2009. Disponível em: <<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b2844>>.

NICE. Osteoarthritis: care and management. n. February, p. 8, 10, 2014.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain.

Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 4, p. CD008208, 2014a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub3>>.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, p. CD008208, 2014b.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex in the Treatment of Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Clinical journal of pain*, v. 29, n. 1, p. 26–34, 2013.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain (Review). *Cochrane Library*, n. 4, p. 342, 2018.

OIA. History and Current Context of the Osteopathic Profession. *Osteopathic International Alliance*, n. March, p. 1–22, 2012. Disponível em: <<http://www.bdoae.de/documents/oia-status-report-history-context-of-osteopathic-profession.pdf>>.

PARKER, R. S. *et al.* Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? a Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulation - ELSEVIER*, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.020>>.

PERLMAN, A. I. *et al.* Massage therapy for osteoarthritis of the knee: A randomized dose-finding trial. *PLoS ONE*, v. 7, n. 2, p. 1–9, 2012.

PEYRON, R. *et al.* Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage*, v. 34, n. 1, p. 310–321, 2007.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics*

Society, v. 39, n. 2, p. 142–148, 1991. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>>.

POLLARD, H. *et al.* The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee pain: a randomised controlled trial. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, v. 52, n. 4, p. 229–242, 2008.

ROSSI, S. *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, v. 120, n. 12, p. 2008–2039, 2009.

ROSSI, S. *et al.* The heart side of brain neuromodulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, v. 374, n. 2067, p. 20150187, 2016. Disponível em: <<http://rsta.royalsocietypublishing.org/lookup/doi/10.1098/rsta.2015.0187>>.

ROSSINI, P. M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, v. 126, n. 6, p. 1071–1107, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>>.

SANTOS, C. L. *et al.* Exercício e eletroestimulação na dor, função e plasticidade cerebral de indivíduos com osteoartrite de joelho. O estado da arte. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, v. 6, n. 1, p. 45–55, 2016.

SASAKI, N. *et al.* Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 22, n. 4, p. 413–418, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.004>>.

SCHAIBLE, H. G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, v. 14, n. 6, p. 549–556, 2012.

SMALLWOOD, R. F. *et al.* Structural brain anomalies and chronic pain: A quantitative meta-analysis of gray matter volume. *Journal of Pain*, v. 14, n. 7, p. 663–675, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.001>>.

STRAFELLA, A. P.; VANDERWERF, Y.; SADIKOT, A. F. Transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex influences the neuronal activity of subthalamic nucleus. *European Journal of Neuroscience*, v. 20, n. 8, p. 2245–2249, 2004.

SUOKAS, A. K. *et al.* Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 20, n. 10, p. 1075–1085, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.009>>.

TARRAGÓ, M. DA G. L. *et al.* Descending Control of Nociceptive Processing in Knee Osteoarthritis Is Associated With Intracortical Disinhibition. *Medicine*, v. 95, n. 17, p. e3353, 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201604260-00010>>.

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

VERNON; *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*, 1986.

WASSERMANN, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 108, n. 1, p. 1–16, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474057>>.

WOOLF, C. J. Central Sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, v. 152, n. 3 Supplemental, p. 1–31, 2011.

XU, Q. *et al.* The effectiveness of manual therapy for relieving pain, stiffness, and dysfunction in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, v. 20, n. 4, p. 229–243, 2017. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85019719511&partnerID=40&md5=089959daac301e24b827484bfb8d246f>>.

YEN, C. T.; LU, P. L. Thalamus and pain. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, v. 51, n. 2, p. 73–80, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2013.06.011>>.

ZHANG, Y. *et al.* Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions and synovitis on MRI: the most study. *Arthritis Rheum*, v. 63, n. 3, p. 1–13, 2011.

APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL 3

O artigo a seguir trata-se de um protocolo de ensaio clínico controlado randomizado derivado desta dissertação que foi submetida à revista *Conscientiae Saúde – Qualis B2* para a área de educação física da CAPES. O objetivo deste estudo foi descrever o protocolo do ensaio clínico controlado e randomizado utilizado para avaliar o efeito da associação da terapia manual e da estimulação magnética repetitiva de alta frequência no controle da dor de indivíduos com osteoartrite de joelho. O estudo foi guiado por evidências científicas baseadas na prática para o uso da terapia manual e da estimulação magnética para essa condição.

Estimulação magnética transcraniana com a terapia manual em indivíduos com osteoartrite de joelho: estudo de protocolo

Transcranial magnetic stimulation with manual therapy in patients with knee osteoarthritis: protocol study

Estimulação transcraniana e terapia manual na osteoartrite

Transcranial stimulation and manual therapy in osteoarthritis

Autores: Mannaly Mendonça^{1,2} – mannaly@gmail.com
Maria das Graças Araújo² – mgrodriguesaraujo@hotmail.com
Sérgio Rocha¹ – srocha3105@gmail.com
Kátia Monte-Silva¹ – monte.silvakk@gmail.com

Afiliação: ¹ Laboratório de Neurociência Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil
² Laboratório de Cinesioterapia e Recursos Terapêuticos Manuais, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

Autor correspondente:

Mannaly Mendonça - Avenida Jornalista Aníbal Fernandes s/n, 50670-900, Laboratório de Neurociência Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisioterapia, Recife, Brasil. Fone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491; e-mail: mannaly@gmail.com

Registro no *ClinicalTrials.gov*: NCT03076294

Parecer do comitê de ética: 2.478.531

Resumo

Introdução: A dor persistente na osteoartrite de joelho (OAJ) pode gerar sensibilização das vias aferentes e do sistema nervoso central (SNC) ao longo do tempo. Por isso, para o indivíduo com dor crônica derivada da OAJ, associar terapias que abordem o comprometimento periférico, como a terapia manual (TM) e central, como a estimulação magnética transcraniana (rTMS, do inglês: *repetitive transcranial magnetic stimulation*) parece ser uma estratégia promissora para redução da dor nos indivíduos com OAJ. O objetivo é descrever um protocolo de tratamento para controle da dor dos indivíduos com OA de joelho, utilizando a TM e a rTMS, assumindo a hipótese de que esta união seria mais benéfica que as terapias aplicadas de forma isolada. **Métodos:** Este ensaio clínico com três braços de intervenções, controlado, randomizado e triplo cego, irá alocar os indivíduos com OAJ nos grupos (i) rTMS; (ii) *sham* rTMS + TM e (iii) rTMS + TM. A avaliação da dor será realizada através da escala visual analógica da dor (EVA) de 100 pontos, antes e depois das intervenções e por no máximo 30 dias após a realização da sessão única. Esta sessão envolverá a aplicação da rTMS real ou fictícia seguida da TM ou do repouso. **Discussão:** O estudo encontra-se em andamento e espera-se que após a aplicação do protocolo terapêutico o grupo que realizou a associação tenha uma melhora mais expressiva em comparação aos demais.

Descritores: Osteoartrite do joelho. Dor crônica. Manipulações musculoesqueléticas. Estimulação magnética transcraniana.

Abstract

Background: Persistent pain in knee osteoarthritis (KOA) can generate sensitization of the afferent and central nervous system (CNS) over time. Therefore, for patients with KOA chronic pain, associating therapies that address peripheral impairment, such as manual therapy (TM) and central impairment, such as transcranial magnetic stimulation (rTMS) seems to be a promising strategy for pain reduction in OAJ patients. The objective is to describe a treatment protocol for pain control of patients with knee

OA using TM and rTMS, assuming that this union would be more beneficial than the therapies applied alone **Methods:** This triple-blind, controlled, randomized, triple-arm clinical trial will allocate patients with OAJ in groups (i) rTMS; (ii) *sham* rTMS + MT and (iii) rTMS + MT. Pain assessment will be performed using the Visual Analogue Pain (VAS) with 100 points, before and after the interventions and for a maximum of 30 days after the single session. This session will involve the application of real or fictitious rTMS followed by TM or rest. **Discussion:** The study is in progress and it is expected that after the application of the therapeutic protocol the group that performed the association has more significant improvement in comparison to others.

Keywords: Osteoarthritis, knee. Chronic pain. Musculoskeletal manipulations. Transcranial magnetic stimulation.

Introdução

A osteoartrite do joelho (OA) é uma doença crônica, degenerativa, de natureza inflamatória que se caracteriza por uma degradação da cartilagem articular, espessamento do osso subcondral e formação de osteófitos (POLLARD *et al.*, 2008). O persistente estímulo nociceptivo decorrente do processo degenerativo na articulação do joelho causa sensibilização da via aferente da dor levando a alterações plásticas a nível segmentar e central (TARRAGÓ *et al.*, 2016). Como consequência destas alterações, podem surgir sintomas como expansão a redução do limiar de dor e alodinia (TARRAGÓ *et al.*, 2016).

Diante deste quadro clínico da OA, a terapia manual (TM) é uma das técnicas da fisioterapia, que consegue atuar no aspecto periférico, normalizando as alterações das informações aferentes do sistema somatosensorial (HAAVIK-TAYLOR; MURPHY, 2007). Além disso, a TM pode atuar no controle descendente inibitório da dor, sendo assim, capaz de atuar no no aspecto central da doença (COURTNEY *et al.*, 2016). Porém, pela carência de pesquisas no tema para confirmar os resultados positivos encontrados até então (XU *et al.*, 2017), a TM ainda é recomendada como terapia adjuvante apesar de estar presente como tratamento de primeira linha para indivíduos com OA de joelho (NICE, 2014).

Além das técnicas de terapia manual no controle da dor, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS, do inglês: *repetitive transcranial magnetic stimulation*) ganha destaque, pois tem se mostrado eficaz na redução da dor crônica de diversas patologias (O'CONNELL *et al.*, 2014a). A rTMS é uma ferramenta utilizada pelos fisioterapeutas de caráter indolor e não-invasiva, sendo capaz de modular a atividade cerebral (GROPPIA *et al.*, 2012). Visto que a dor crônica promove uma menor plasticidade cortical (SANTOS *et al.*, 2016), o desafio de obter uma relevante união de ferramentas capaz de interferir no processamento de dor a nível central e periférico é de extrema importância. Por esta razão, a proposta deste estudo é descrever um protocolo de tratamento para controle da dor dos indivíduos com OA de joelho, utilizando a TM e a rTMS, assumindo a hipótese de que esta união seria mais benéfica que as terapias aplicadas de forma isolada.

Métodos

O protocolo foi desenvolvido de acordo com as diretrizes do CONSORT.

Desenho do estudo

Este estudo é um ensaio clínico com três braços de intervenções, controlado, randomizado e triplo cego, para a intervenção rTMS, no qual voluntários com OA do joelho estão sendo recrutados.

Registro de ensaios clínicos

O protocolo do estudo foi publicado no Clinical Trials (www.clinicaltrials.org), sob o número de registro NCT03076294.

Local do estudo

Este estudo será realizado no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) e no Laboratório de Cinesioterapia e Recursos Terapêuticos Manuais (LACIRTEM) que estão localizados no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em Recife- PE. Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (CEP) dessa instituição (Número de parecer de aprovação: 2.478.531. Os pesquisadores serão responsáveis pela avaliação, reavaliação e supervisão do programa de intervenção.

Critérios de inclusão

Os participantes do estudo serão de ambos os sexos, na faixa etária de 50 a 80 anos com diagnóstico ou laudo médico comprovando a OA de joelho há mais de um ano, que preencham os critérios do *American College of Rheumatology* para osteoartrite de joelho idiopática (ALTMAN *et al.*, 1986) e que apresentem um nível de dor de pelo menos 30 pontos na escala visual analógica da dor 0-100 pontos (EVA).

Critérios de exclusão

Serão excluídos voluntários que: (i) com diagnóstico de artrite reumatoide, osteoporose, fibromialgia, outra doença de ordem neurológica, (ii) que tenham realizado injeção de opióide ou corticosteroide nos últimos 30 dias; (iii) em uso de alguma medicação para dores crônicas modificada no último mês antes de participar do estudo; (v) com história de cirurgia no joelho nos últimos seis meses; (vi) indivíduos obesos grau II e III; (vii) com déficit cognitivo verificado através do Mini Exame do Estado Mental com ponto de corte ajustado para indivíduos alfabetizados (LOURENÇO; VERAS, 2006) ou (vii) os indivíduos que tenham contra-indicações para o uso das estimulações cerebrais não-invasivas, como: implante metálico na face ou no crânio, histórico de convulsão, implante coclear. Indivíduos com OA de joelho bilateral terão o joelho mais comprometido (determinado pela intensidade da dor do indivíduo) designado para avaliação e tratamento.

Características basais

Após o recrutamento e a triagem inicial, serão coletados detalhes referentes a dados pessoais e socioeconômicos, estilo de vida, medicamentos, identificação da existência de outras doenças, avaliações antropométricas.

Randomização e alocação

Uma vez concedida autorização, os voluntários que atenderam aos critérios de elegibilidade serão selecionados para o estudo. A randomização será feita por um pesquisador externo (pesquisador 1), não envolvido nas diversas etapas do estudo, através de uma sequência numérica aleatória gerada no site *www.randomization.com*. Esta sequência será mantida em sigilo através de envelopes opacos e selados. Os indivíduos serão alocados em três grupos: (i) grupo A (rTMS), submetido à uma sessão de rTMS; (ii) grupo B (*sham* rTMS + TM), submetido à uma sessão de rTMS

fictícia seguida da TM e (iii) grupo C (rTMS + TM), submetido à uma sessão de rTMS de alta frequência seguida da TM.

Procedimentos experimentais

Um segundo pesquisador será responsável pelos procedimentos de avaliação, um terceiro pela execução da TM e um quarto pesquisador pela aplicação da rTMS, o que manterá, durante todo o estudo, o cegamento do indivíduo e do pesquisador 2 e 3 quanto ao tipo de estimulação (real ou *sham*).

A sessão de rTMS será realizada no LANA e a de TM no LACIRTEM, ambas por aproximadamente 20 minutos. Os indivíduos serão avaliados em no mínimo quatro momentos: T0 – antes da primeira intervenção (rTMS real ou *sham*); T1 após a primeira intervenção e antes da segunda intervenção (TM); T2 – após a segunda intervenção (TM) ou repouso; e T3 – avaliações diárias via contato telefônico, por no máximo 30 dias ou até retornar ao nível de dor basal. Quando não houver terapia manual o voluntário permanecerá repousando em decúbito dorsal durante aproximadamente 20 minutos para preservar o cegamento do pesquisador 2.

Sessões de estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) de alta frequência

Nas sessões de rTMS, os participantes permanecerão sentados em uma cadeira confortável com encosto de cabeça e braços. A rTMS do córtex motor será realizada com uma bobina em oito acoplada a um estimulador magnético. Antes do início da rTMS, será determinado o limiar motor de repouso (LMR) do primeiro músculo interósseo dorsal contralateral ao joelho com maior dor. O LMR será definido como a menor intensidade de TMS necessária para produzir uma amplitude de potencial evocado motores maior ou igual a 50 μ V em pelo menos 5 de 10 tentativas. No protocolo terapêutico serão fornecidos 24 trens de estímulo a 10 Hz durando cinco segundos cada trem. O intervalo entre os trens será de 45 segundos, totalizando 1200 pulsos durante aproximadamente 20 minutos. A intensidade utilizada será de 90% do LMR. Os parâmetros de estimulação adotados são baseados em protocolos já utilizados para tratamento da dor crônica (LEFAUCHEUR *et al.*, 2006, 2014), mas adaptados para a necessidade desta pesquisa, em relação ao tempo, viabilidade e conforto do indivíduo, de acordo com os critérios de segurança preconizados para a técnica (WASSERMANN, 1998).

A rTMS *sham* será realizada utilizando a gravação do som da estimulação, porém o estimulador permanecerá desligado e a bobina inativa será posicionada no mesmo local de uma estimulação real. Para controlar os possíveis efeitos adversos da estimulação, após cada sessão de rTMS os indivíduos responderão a um questionário e declararão sua percepção da estimulação como real ou *sham*.

Sessões de terapia manual

As sessões de TM (25 minutos) serão realizadas logo após à rTMS para os voluntários que participaram do grupo A ou C. Para os indivíduos do grupo B, ou seja, que só realizaram a rTMS serão orientados a permanecer em repouso, deitados na maca em decúbito dorsal, durante os 30 minutos para preservar o cegamento do avaliador.

As sessões iniciarão com manipulações ou mobilizações necessárias ao voluntário. Esta necessidade será verificada pelo terapeuta responsável pela intervenção através de testes específicos de mobilidade articular e musculoesquelética. Depois, a terapia continuará com um protocolo de massoterapia (FIELD *et al.*, 2015). Neste protocolo será realizada a mobilização de tecidos moles com uma pressão moderada na região do quadríceps, isquiotibiais e ao redor da patela durante 20 minutos. A TM será realizada por profissional treinado e capacitado na área da terapia manual. Além disso este profissional não terá conhecimento de que tipo de estimulação (rTMS *sham* ou ativa) o indivíduo será submetido até o momento da terapia manual.

Para a avaliação do desfecho primário (dor), serão realizadas as seguintes medidas:

Escala visual analógica da dor

É a escala mais comum para avaliar a dor, composta por 100 milímetros para quantificar o nível de dor, na qual cada milímetro simboliza um ponto, sendo zero a indicação de nenhuma dor e 100 a indicação da pior dor possível. A EVA é recomendada como desfecho principal em estudos com dor crônica (DWORKIN *et al.*, 2005) e já foi estabelecido que uma diminuição em ao menos 30 pontos representa

uma mínima diferença clinicamente importante (MDCI) (LEE *et al.*, 2003). A MDCI consiste na menor variação em um desfecho clínico percebida pelo indivíduo e que resulte numa mudança relevante em seu estado de saúde (MENDOZA *et al.*, 2006).

Algometria de pressão

Será realizada nas avaliações T0, T1 e T2. É uma técnica que visa quantificar através de estímulos físicos (pressão sobre os nociceptores) a capacidade de percepção e de tolerância dolorosa. Será utilizada com o indivíduo deitado em decúbito dorsal e teve a finalidade de mensurar o limiar de dor à pressão (LDP) em oito pontos localizados na patela e ao redor da mesma. Além destes, dois pontos controle serão adotados, um no músculo tibial anterior (cinco centímetros distal a tuberosidade anterior da tíbia) e outro no extensor radial longo do carpo (cinco centímetros distal ao Epicôndilo Lateral do Úmero) (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2010). O ponto do extensor radial longo do carpo será utilizado, ainda, para avaliar a presença de sensibilização central nos voluntários deste estudo, pois os baixos LDPs neste local, distante da área afetada, sugere uma sensibilização central (SUOKAS *et al.*, 2012).

Para os desfechos secundários serão realizadas as seguintes medidas: (i) *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC), (ii) *Timed Up and Go* Teste (TUG) e (iii) amplitude de movimento (ADM).

O WOMAC é um questionário autoaplicável, validado (FERNANDES, 2001) e específico para osteoartrite, com três dimensões nas quais avalia-se a dor, rigidez articular e a incapacidade física durante realização de atividades de vida diária. Esta escala permite avaliação específica da doença tornando-se um instrumento de uso para pesquisa clínica em osteoartrite. A pontuação, em escala tipo *Likert*, varia de 0 a 4 e, quanto mais elevado o escore, pior os três desfechos supracitados (ALEXANDRE *et al.*, 2008). Será realizado na avaliação T0 e via contato telefônico 72 horas após a última intervenção (T5).

O TUG, é um teste confiável para quantificar a mobilidade funcional em idosos frágeis (PODSIADLO; RICHARDSON, 1991). O teste quantifica em segundos a

mobilidade funcional por meio do tempo que o indivíduo realiza a tarefa de levantar de uma cadeira, caminhar 3 (três) metros, virar, voltar rumo à cadeira e sentar novamente. No teste o voluntário parte da posição inicial com as costas apoiadas na cadeira. A cronometragem será iniciada após o sinal de partida e parada somente quando o indivíduo se colocar novamente na posição inicial, sentado com as costas apoiadas na cadeira (KARUKA et al., 2011). A contagem do tempo deste teste será realizada através do Wiva® Mob, uma ferramenta de análise não invasiva, para o estudo das condições que afetam o movimento, caminhada e estabilidade postural. O sistema utiliza um sensor inercial conectado via *Bluetooth* a um computador. O sensor será posicionado na cintura do voluntário com uma correia ergonômica especial que não influencia a execução do gesto motor. Esta medida foi realizada em T0, T1 e T2.

A amplitude de movimento, é uma medida que avalia funcionalmente o grau de amplitude da articulação do joelho através do Wiva® Mob. Nesta avaliação o sensor será posicionado, com uma correia ergonômica, acima do maléolo lateral da perna avaliada. A partir do momento que o sensor ficará conectado via *Bluetooth* ao computador, será requisitado ao voluntário que realizasse o movimento de extensão do joelho, na posição sentada, e flexão de joelho em decúbito ventral. Esta medida será realizada nos momentos T0, T1 e T2.

Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra será realizado utilizando o programa G*Power, considerando um alfa de 5% e um beta de 80%.

Análise estatística

A normalidade dos dados será verificada com o teste de Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos serão expressos como média e DP, usando o teste t para amostras independentes para comparar os grupos e o teste t pareado para comparar os tempos. Para a análise de medidas repetidas, será usada a análise de variância com um teste post hoc de LSD. Os dados não paramétricos e as variáveis discretas serão expressas através das medianas com intervalos interquartis. O teste de Mann-Whitney será utilizado para comparar os grupos, e para comparação dos momentos, será aplicado o teste de Wilcoxon. Em todos os testes, os resultados serão considerados estatisticamente significativos quando os valores α forem $<0,05$.

Discussão

O objetivo deste ensaio clínico é avaliar o efeito da associação da terapia manual e da estimulação magnética repetitiva de alta frequência no controle da dor de indivíduos com osteoartrite de joelho. O estudo é guiado por evidências científicas baseadas na prática para o uso da terapia manual e da estimulação magnética para essa condição.

Após a conclusão da coleta de dados, espera-se que os voluntários do grupo com uma sessão de associação entre a rTMS e a TM tenham uma melhora mais eficaz em comparação à estas terapias isoladas na redução dos níveis de dor, bem como na melhora da capacidade funcional e física, da amplitude de movimento, e diminuição da rigidez de indivíduos com OA de joelho. Além disso, espera-se que a diminuição dos níveis de dor, da rigidez articular e melhora da capacidade física após uma sessão de associação entre a rTMS e a TM seja mais duradoura em comparação aos destas terapias isoladas nesses indivíduos. Os dados serão publicados após a conclusão do estudo.

Andamento do ensaio clínico

Os dados estão sendo coletados no momento.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Referências

ABBOTT, J. H. H. *et al.* Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee: A randomized controlled trial. 1: Clinical effectiveness. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 21, n. 4, p. 525–534, 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458413000034>>.

AGALIOTIS, M. *et al.* Burden of reduced work productivity among people with chronic

knee pain: A systematic review. *Occupational and Environmental Medicine*, v. 71, n. 9, p. 651–659, 2014.

ALEXANDRE, T. D. S. *et al.* Fatores associados à qualidade de vida em idosos com osteoartrite de joelho. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 15, n. 4, p. 326–332, 2008.

ALTMAN, R. *et al.* Development of Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, v. 29, n. 8, 1986.

ARENDT-NIELSEN, L. *et al.* Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, v. 149, n. 3, p. 573–581, 2010. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201006000-00026>>.

BEDSON, J. & CROFT, P. R. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC musculoskeletal disorders*, v. 9, p. 116, 2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2542996&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

BENEDETTI, F. *et al.* Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, v. 17, n. 10, p. 1228–1230, 2011.

BENNEL, K. L. *et al.* Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*, v. 64, n. 6, p. 906–912, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897310>%5Cn<http://ard.bmj.com/content/64/6/906.full.pdf>>.

BENNEL, K. L.; HALL, M.; HINMAN, R. S. Osteoarthritis year in review 2015:

Rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 24, n. 1, p. 58–70, 2016.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.07.028>>.

BERENBAUM, F. Osteoarthritis year 2010 in review: Pharmacological therapies.

Osteoarthritis and Cartilage, v. 19, n. 4, p. 361–365, 2011. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2011.01.019>>.

BIALOSKY, J. E. *et al.* The Mechanisms of Manual Therapy in the Treatment of Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Model. *Manual therapy*, v. 14, n. 5, p. 531–

538, 2010. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2775050&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

BOWMAN, S. *et al.* Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clinical and Translational Medicine*, v. 7, n. 1, p. 6, 2018. Disponível em:

<<https://clintransmed.springeropen.com/articles/10.1186/s40169-017-0180-3>>.

CASTELNUOVO, G. *et al.* What is the role of the placebo effect for pain relief in neurorehabilitation? Clinical implications from the Italian consensus conference on pain in neurorehabilitation. *Frontiers in Neurology*, v. 9, n. MAY, p. 1–17, 2018.

CONFORTO, A. . *et al.* Effects of Somatosensory Stimulation on Motor Function After Subacute Stroke. *Leonardo*, v. 24, n. 3, p. 263–272, 2010.

COURTNEY, C. A. *et al.* Joint Mobilization Enhances Mechanisms of Conditioned Pain Modulation in Individuals With Osteoarthritis of the Knee. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, v. 46, n. 3, p. 1–30, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721229>>.

DASILVA, A. F. *et al.* TDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related

neural networks in chronic migraine. *Headache*, v. 52, n. 8, p. 1283–1295, 2012.

DEGENHARDT, B. F. *et al.* Interobserver reliability of osteopathic palpatory diagnostic tests of the lumbar spine: improvements from consensus training. *The Journal of the American Osteopathic Association*, v. 105, n. 10, p. 465–473, 2005.

DEGENHARDT, B. F. *et al.* Role of osteopathic manipulative treatment in altering pain biomarkers: a pilot study. *The Journal of the American Osteopathic Association*, v. 107, n. 9, p. 387–400, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908831>>.

DWORKIN, R. H. *et al.* Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, v. 113, n. 1–2, p. 9–19, 2005.

DWYER, L. *et al.* Manual and manipulative therapy in addition to rehabilitation for osteoarthritis of the knee: assessor-blind randomized pilot trial. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, v. 38, n. 1, p. 1–21.e2, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016147541400205X>>.

EIPPERT, F. *et al.* Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron*, v. 63, n. 4, p. 533–543, 2009.

FELSON, T. Review: Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Exercise and sport sciences reviews*, v. 37, n. 4, p. 165–170, 2009. Disponível em: <<http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2531>><<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/ar2531.pdf>>.

FERNANDES, M. I. TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA ESPECÍFICO PARA OSTEOARTROSE WOMAC (Western

Ontario and McMaster Universities) PARA A LÍNGUA PORTUGUESA. p. 0–119, 2001.

FIELD, T. *et al.* Knee arthritis pain is reduced and range of motion is increased following moderate pressure massage therapy. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, v. 21, n. 4, p. 233–237, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.08.002>>.

FINGLETON, C. *et al.* Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 23, n. 7, p. 1043–1056, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.02.163>>.

FREGNI, F. *et al.* A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, v. 54, n. 12, p. 3988–98, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133529>>.

GALHARDONI, R. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: A review of the literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 96, n. 4, p. S156–S172, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2014.11.010>>.

GARCIA-LARREA, L. *et al.* Positron Emission Tomography during Motor Cortex Stimulation for Pain Control. *Stereotactic and functional neurosurgery*, v. 68, p. 141–148, 1997.

GOLDRING, M.; OTERO, M. Inflammation in osteoarthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*, v. 17, n. 5, p. 59–63, 2011.

GRAVEN-NIELSEN, T. *et al.* Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis and Rheumatism*, v. 64, n. 9, p. 2907–2916, 2012.

GROPPIA, S. *et al.* A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, v. 123, n. 5, p. 858–882, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>>.

GUCCIONE, A. A. *et al.* The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham study. *American Journal of Public Health*, v. 84, n. 3, p. 351–358, 1994.

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

HARMER, A. *et al.* Sustainability of effects of land-based exercise on pain and physical function for osteoarthritis of the knee: Systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, v. 22, n. 2014, p. S388, 2014.

HERRERO-BEAUMONT, G. *et al.* Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas*, v. 96, p. 54–57, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.013>>.

HILL, D.; BOYD, A.; BOARD, T. Management of symptomatic knee osteoarthritis in obesity: a survey of general practitioners' opinions and practice. *Eur J Orthop Surg Traumatol.*, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00590-018-2184-0>>.

HURLEY, M. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1999.

JASPER, H. H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 10, n. 2, p. 371–375, 1958. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590970>>.

JIN, Y. *et al.* High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy For Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis. *Pain physician*, v. 18, n. 6, p. E1029-46, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606017>>.

KELLY, A.-M. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emergency Medicine Journal*, v. 18, n. 3, p. 205–207, 2001. Disponível em: <<http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emj.18.3.205>>.

KHEDR, E. M. *et al.* Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 76, n. 6, p. 833–838, 2005.

KITTELSON, A. J. *et al.* Corticospinal and intracortical excitability of the quadriceps in patients with knee osteoarthritis. *Experimental Brain Research*, v. 232, n. 12, p. 3991–3999, 2014.

KNIJNIK, L. M. *et al.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, p. 1–11, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581213>>.

KRUMMENACHER, P. *et al.* Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, v. 148, n. 3, p. 368–374, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.033>>.

LABUS, J. S. *et al.* Multivariate morphological brain signatures predict patients with chronic abdominal pain from healthy control subjects. *Pain*, v. 8, n. 156, p. 1545–1554, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25906347>>.

LAIRES, PEDRO; GOUVEIA, MIGUEL; BRANCO, J. O impacto económico das doenças reumáticas. *Estado da Reumatol em Port*, 2010.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. Central Sensitization: a generator of pain hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain*, v. 10, n. 9, p. 895–926, 2010.

LEE, J. S. *et al.* Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. *Academic Emergency Medicine*, v. 10, n. 10, p. 1128–1130, 2003.

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, v. 125, n. 11, p. 2150–2206, 2014.

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, v. 67, n. 9, p. 1568–1574, 2006.

LEFAUCHEUR, J. P.; DROUOT, X.; NGUYEN, J. P. Interventional neurophysiology for pain control: Duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*, v. 31, n. 4, p. 247–252, 2001.

LEVINE, J. D.; GORDON, N. C.; FIELDS, H. L. the Mechanism of Placebo Analgesia. *The Lancet*, v. 312, n. 8091, p. 654–657, 1978.

LOURENÇO, R.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Revista de Saúde Pública*, v. 40, n. 4, p. 712–719, 2006.

LOURES, F. B. *et al.* Avaliação do índice de massa corporal como fator prognóstico na osteoartrose do joelho. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 51, n. 4, p. 400–404, 2016.

LV, H. *et al.* Multivariate analysis of factors related to radiographic knee osteoarthritis based on the comparison between football players and matched nonsportsmen. *International Orthopaedics*, v. 42, n. 3, p. 519–527, 2018.

MCALINDON, T. E. *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 22, n. 3, p. 363–388, 2014.

MENDOZA, T. *et al.* Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. *European Journal of Pain*, v. 10, n. 4, p. 353–361, 2006.

NAHMIAS, F. *et al.* Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain*, v. 147, n. 1–3, p. 224–232, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.016>>.

NEOGI, T. *et al.* Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *Bmj*, v. 339, n. aug21 1, p. b2844–b2844, 2009. Disponível em: <<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b2844>>.

NICE. Osteoarthritis: care and management. n. February, p. 8, 10, 2014.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, p. CD008208, 2014a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub3>>.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, p. CD008208, 2014b.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex in the Treatment of Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Clinical journal of pain*, v. 29, n. 1, p. 26–34, 2013.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain (

Review). *Cochrane Library*, n. 4, p. 342, 2018.

OIA. History and Current Context of the Osteopathic Profession. *Osteopathic International Alliance*, n. March, p. 1–22, 2012. Disponível em: <<http://www.bdoae.de/documents/oia-status-report-history-context-of-osteopathic-profession.pdf>>.

PARKER, R. S. *et al.* Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? a Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulation - ELSEVIER*, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.020>>.

PERLMAN, A. I. *et al.* Massage therapy for osteoarthritis of the knee: A randomized dose-finding trial. *PLoS ONE*, v. 7, n. 2, p. 1–9, 2012.

PEYRON, R. *et al.* Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage*, v. 34, n. 1, p. 310–321, 2007.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 39, n. 2, p. 142–148, 1991. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>>.

POLLARD, H. *et al.* The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee pain: a randomised controlled trial. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, v. 52, n. 4, p. 229–242, 2008.

ROSSI, S. *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, v. 120, n. 12, p. 2008–2039, 2009.

ROSSI, S. *et al.* The heart side of brain neuromodulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, v. 374, n. 2067, p. 20150187, 2016. Disponível em: <<http://rsta.royalsocietypublishing.org/lookup/doi/10.1098/rsta.2015.0187>>.

ROSSINI, P. M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, v. 126, n. 6, p. 1071–1107, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>>.

SANTOS, C. L. *et al.* Exercício e eletroestimulação na dor, função e plasticidade cerebral de indivíduos com osteoartrite de joelho. O estado da arte. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, v. 6, n. 1, p. 45–55, 2016.

SASAKI, N. *et al.* Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 22, n. 4, p. 413–418, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.004>>.

SCHAIBLE, H. G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, v. 14, n. 6, p. 549–556, 2012.

SMALLWOOD, R. F. *et al.* Structural brain anomalies and chronic pain: A quantitative meta-analysis of gray matter volume. *Journal of Pain*, v. 14, n. 7, p. 663–675, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.001>>.

STRAFELLA, A. P.; VANDERWERF, Y.; SADIKOT, A. F. Transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex influences the neuronal activity of subthalamic nucleus. *European Journal of Neuroscience*, v. 20, n. 8, p. 2245–2249, 2004.

SUOKAS, A. K. *et al.* Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 20, n. 10, p. 1075–1085, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.009>>.

TARRAGÓ, M. DA G. L. *et al.* Descending Control of Nociceptive Processing in Knee Osteoarthritis Is Associated With Intracortical Disinhibition. *Medicine*, v. 95, n. 17, p. e3353, 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201604260-00010>>.

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

VERNON; *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*, 1986.

WASSERMANN, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 108, n. 1, p. 1–16, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474057>>.

WOOLF, C. J. Central Sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, v. 152, n. 3 Supplemental, p. 1–31, 2011.

XU, Q. *et al.* The effectiveness of manual therapy for relieving pain, stiffness, and dysfunction in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, v. 20, n. 4, p. 229–243, 2017. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

85019719511&partnerID=40&md5=089959daac301e24b827484bfb8d246f>.

YEN, C. T.; LU, P. L. Thalamus and pain. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, v. 51, n. 2, p. 73–80, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2013.06.011>>.

ZHANG, Y. *et al.* Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions and synovitis on MRI: the most study. *Arthritis Rheum*, v. 63, n. 3, p. 1–13, 2011.

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Modelo para maiores de 18 anos; de acordo com a Resolução 466/12 - CNS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa **“Estimulação magnética transcraniana e terapia manual na dor de indivíduos com osteoartrite de joelho: ensaio clínico controlado randomizado”**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora, fisioterapeuta e mestranda da Pós-graduação em Fisioterapia Mannaly Braga de Mendonça. **Endereço do pesquisador responsável:** Rua Valdemar Falcão, nº 233 – Engenho do Meio – Recife/PE – CEP: 50730-020. Telefone: (81) 2126-7579 / Cel: (81) 99555-4000 / email: mannaly@gmail.com.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Objetivo da pesquisa: o propósito desse estudo é investigar os efeitos da terapia manual isoladamente e em associação com a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) na dor, qualidade de vida, excitabilidade cortical, interações intracorticais, funcionalidade e amplitude de movimento de joelho em indivíduos com osteoartrite (OA) de joelho.

Justificativa do trabalho: Essa pesquisa justifica-se pela necessidade de conhecer a eficácia e as repercussões a nível cortical da terapia manual aplicada a indivíduos com OA de joelho que sofrem de dor há mais de um ano. Além disso, a proposta de associação entre uma técnica periférica e uma técnica de modulação a nível central parece ser promissora, mas requer uma investigação cautelosa com a finalidade de detectar sua efetividade e o melhor protocolo que deve ser aplicado nessa população.

Procedimentos da Pesquisa (indivíduos com OA de joelho): você receberá informações a respeito do estudo e receberá uma cópia deste termo de consentimento para o seu registro. Se concordar em participar, você participará de uma avaliação que incluirão os seguintes testes, medidas e questionários: algometria de pressão (que avalia a percepção e a tolerância a dor), escala visual analógica da dor (que avalia a intensidade da dor), *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (que avalia a qualidade de vida de indivíduos com osteoartrite de joelho nos domínios dor, rigidez e funcionalidade), além de uma avaliação através do estimulador magnético transcraniano. Todos esses métodos avaliativos já foram utilizados anteriormente e oferecem riscos mínimos à saúde dos indivíduos submetidos a eles. Você participará de uma sessão de EMTr e uma sessão de terapia manual. Dependendo do grupo experimental para o qual você será selecionado, você receberá sessões de estimulação magnética transcraniana real ou fictícia e posteriormente receberá ou não a terapia manual, desse modo, poderá receber nesta sessão de tratamento uma das intervenções ou as duas. É importante esclarecer que não será permitida a escolha da técnica nem a ordem na qual você será submetido. A técnica de EMTr consiste em um tipo de estimulação cerebral, de forma não invasiva, através da aplicação de um campo magnético no escalpo que induzirá uma corrente elétrica cortical, podendo alterar a atividade cerebral.

Riscos: o estudo fornece risco mínimo à saúde dos participantes, uma vez que as técnicas são consideradas seguras de acordo com a literatura científica e os pesquisadores possuem experiência na área. O (a) indivíduo poderá experimentar dor na cabeça ou no pescoço, náusea ou tontura após a estimulação magnética transcraniana, porém são efeitos raros e sem prejuízo a sua saúde. Além disso, poderá se sentir constrangido pela presença no pesquisador e abordagem de questões pessoais.

Benefícios: O indivíduo será beneficiado em realizar um tratamento de qualidade, através de um profissional capacitado com uma técnica de terapia manual, além de ter a possibilidade de participar de um tratamento inovador que pode promover um alívio da dor crônica causada pelo processo degenerativo osteo-articular presente na OA de joelho. Através da participação na pesquisa, também estará beneficiando o conhecimento científico das técnicas empregadas para o tratamento desta patologia.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas e questionários) ficarão armazenados em pastas de arquivo e computadores do laboratório de neurociência aplicada (LANA) e no laboratório de cinesioterapia e recursos terapêuticos manuais (LACIRTEM), sob a responsabilidade da pesquisadora Mannaly Braga de Mendonça, no endereço acima informado, pelo período mínimo de 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1 andar , sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO(A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **“Estimulação magnética transcraniana e terapia manual na dor de indivíduos com osteoartrite de joelho: ensaio clínico controlado randomizado”** como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante (ou responsável legal): _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do participante em participar (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:

Nome:

Assinatura:

Assinatura:

IMPRESSÃO
DIGITAL

APÊNDICE E – PROTOCOLO DA TERAPIA MANUAL

Protocolo de terapia manual

Projeto dor crônica na OAJ

O protocolo se inicia com manipulações ou mobilizações necessárias ao voluntário e baseadas na quarta edição do livro *GreenMan's Principles of Manual Medicine* da doutora em osteopatia Lisa DeStefano. A necessidade dessas manobras é verificada pelo terapeuta responsável pela intervenção. A seguir estão descritas as possíveis manobras a serem aplicadas descritas por articulação.

1. Articulação tibiofibular proximal

- Objetivo: Restauração do deslizamento antero-posterior e a relação normal com a tíbia.

Teste para o deslizamento anteroposterior

- Indivíduo sentado na mesa com ambos os pés fixados no plano ou o indivíduo sentado na beira da mesa com o operador sentado em frente segurando a parte medial de ambos os pés juntos.
- O operador agarra/segura a fíbula proximal entre o polegar ou eminência tenar e os dedos de cada mão, cuidadosamente para não comprimir o nervo peroneal que passa atrás da cabeça da fíbula.
- O operador move a cabeça da fíbula anteriormente e posteriormente no plano da articulação, testando para comparação de amplitude de cada lado, a qualidade do movimento e palpação.
- A cabeça da fíbula que resiste ao movimento anterior transitoriamente é posicionalmente uma cabeça da fíbula posteriorizada e uma cabeça da fíbula que resiste ao movimento posterior transitoriamente é posicionalmente uma cabeça da fíbula anteriorizada.

Opções de tratamento

- Posição: Sentado
- Técnica: Músculo Energia

Posição da lesão: Cabeça da fíbula posterior

- Restrição do movimento: Deslizamento anterior da cabeça da fíbula

- Indivíduo sentado na borda da mesa com a perna disfuncional pendurada e o operador sentado na frente, com a mão medial segurando o antepé do indivíduo.
- O operador inverte e roda internamente o pé do indivíduo enquanto a mão lateral exerce uma força anterolateral no sentido da cabeça da fíbula.
- O indivíduo é instruído a reverter e realizar a dorsiflexão do pé contra uma resistência oferecida pela mão medial do operador de 3 a 5 segundos e três a cinco repetições.
- O operador desenvolve uma nova barreira para cada esforço do indivíduo.
- Repete



Fonte: *GreenMan's Principles of Manual Medicine* (2011)

Posição da lesão: Cabeça da fíbula anterior

Restrição do movimento: Deslizamento posterior da cabeça da fíbula

- O indivíduo sentado na borda da mesa com a perna disfuncional pendurada e o operador sentado em frente com a mão medial segurando o antepé do indivíduo.
- O operador inverte e roda externamente o pé do indivíduo enquanto o polegar lateral exerce uma força posteromedial no sentido da cabeça da fíbula.
-

- O indivíduo é instruído a reverter e fazer a flexão plantar o pé contra uma resistência oferecida pela mão medial do operador de 3 a 5 segundos e três a cinco repetições.
- O operador desenvolve uma nova barreira para cada esforço do indivíduo.
- Repete



Fonte: *GreenMan's Principles of Manual Medicine* (2011)

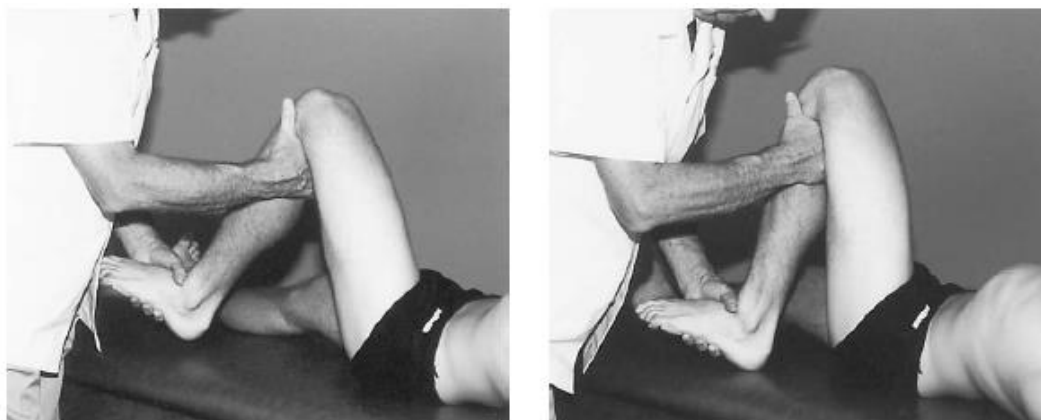
- Posição: Decúbito dorsal
- Técnica de mobilização com impulso

Posição da lesão: cabeça da fíbula posterior

Restrição de movimento: Deslizamento anterior da cabeça da fíbula

- Indivíduo em supino na mesa com o operador em pé do lado da disfunção com a mão caudal controlando o pé e tornozelo do indivíduo.
- A mão cefálica do operador suporta a flexão do joelho com a articulação metacarpofalangeana do dedo indicador posterior a cabeça da fíbula.

- O operador realiza uma barreira de rotação externa e flexão do joelho e pinça a articulação metacarpofalangeana entre o fêmur distal e a cabeça da fíbula.
- O operador executa a mobilização com impulso (thrust) com exagero da flexão de joelho trazendo a cabeça da fíbula para anterior.



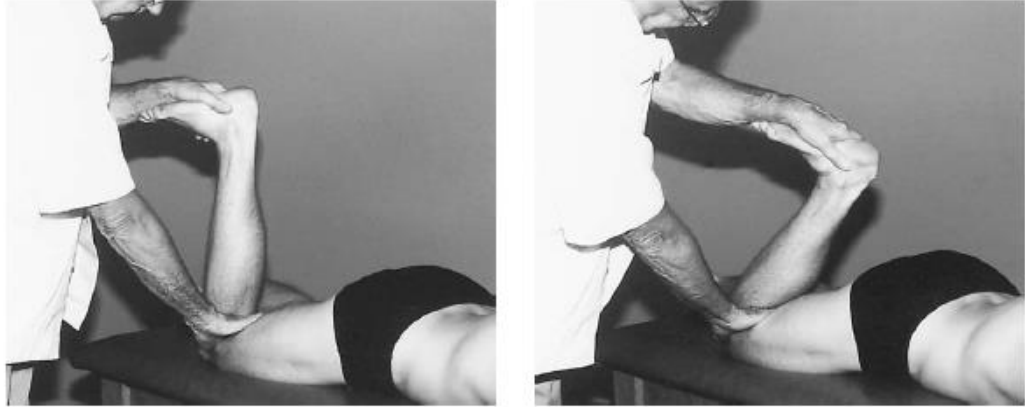
Fonte: *GreenMan's Principles of Manual Medicine* (2011)

- Posição: Decúbito ventral
- Técnica de mobilização com impulso

Posição da lesão: cabeça da fíbula posterior

Restrição de movimento: Deslizamento anterior da cabeça da fíbula

- Indivíduo em pronação na mesa com o operador em pé do lado da disfunção com a mão distal controlando o pé e tornozelo.
- A mão proximal do operador é colocada atrás do espaço poplíteo com a articulação metacarpofalangeana com o dedo indicador posterior a cabeça da fíbula.
- O joelho do operador está flexionado pinçando a articulação entre a cabeça da fíbula e o fêmur.
- A barreira é realizada do lado da rotação externa da perna e flexão do joelho e o operador executa a mobilização com impulso (*thrust*) exagerando a flexão de joelho.



Fonte: *GreenMan's Principles of Manual Medicine* (2011)

- Posição: Decúbito dorsal
- Técnica de mobilização com impulso

Posição da lesão: cabeça da fíbula anterior

Restrição de movimento: Deslizamento posterior da cabeça da fíbula

- Indivíduo em supino na mesa com o operador em pé do lado da disfunção.
- A mão distal do operador controla a parte de baixo da perna em extensão do joelho e rotação interna por aproximadamente 30 segundos.
- A eminência tenar da mão proximal do operador é colocada atrás do sentido da fíbula proximal.
- O operador realiza uma barreira de movimento anteroposterior da cabeça da fíbula fazendo compressão pra baixo cuidadosamente com braço em extensão.
- Quando é feita a barreira, o operador executa a mobilização com impulso (thrust) deixando cair o peso do corpo o operador cuidadosamente com o braço estendido no sentido anterior da cabeça da fíbula.



Fonte: *GreenMan's Principles of Manual Medicine* (2011)

Em seguida o protocolo continua com uma sessão de massoterapia. Ela será baseada no protocolo de Field *et al.*, 2015. Será realizada a mobilização de tecidos moles com uma pressão moderada na região do quadríceps, isquiotibiais e ao redor da patela durante 20 minutos. As mobilizações são descritas detalhadamente e sequencialmente a seguir:

1. Movimento no sentido horário e anti-horário acima e abaixo do joelho com ambas as palmas (4x)
2. Prensa de palma, alternando acima e abaixo da patela (4x)
3. Prensa de palma sobre quadríceps começando acima do tendão da patela (4x)
4. Vibração no quadríceps (10 segundos)
5. Massagem lenta e firmemente no quadríceps (4x)
6. Polegar sobre o polegar friccionando o tendão acima da patela (4x)
7. Polegar sobre o polegar friccionando o tendão abaixo da patela (4x)
8. Fricção lateral do tendão abaixo da patela (4x)
9. Fricção medial a lateral do tendão abaixo da patela (4x)
10. Fricção lateral do tendão acima da patela (4x)
11. Fricção medial a lateral do tendão acima da patela (4x)
12. Fricção lateral e mediana ao longo do joelho (4x)
13. Massagem lenta da banda iliotibial começando na ponta da fíbula (4x)
14. Com a perna do participante em forma de L, a mão proximal sobre o arco de pé, a outra mão é colocada sobre o joelho. Proceder a dobrar e estender passivamente a perna (4x)
15. Com a perna dobrada em forma de L no sentido horário e anti-horário movimentos do joelho (4x)
16. Coloque a perna sobre o ombro e faça o participante dobrar e estender a perna enquanto trabalha nos isquiotibiais com ambas as mãos (4x)

APÊNDICE F – SUBMISSÃO DE ARTIGO ORIGINAL DE PROJETO PARALELO

Elsevier Editorial System(tm) for Clinical
Neurophysiology
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Could cathodal transcranial direct current stimulation modulate the power spectral density of alpha band in migrainous occipital lobe?

Article Type: Full Length Article

Section/Category: Sensation, Central Sensory Pathways and their Disorders, Pain

Keywords: transcranial direct current stimulation; electroencephalogram; migraine.

Corresponding Author: Dr. Kátia Monte-Silva, Ph.D.

Corresponding Author's Institution: Universidade Federal de Pernambuco

First Author: Sérgio Rocha, Ph.D.

Order of Authors: Sérgio Rocha, Ph.D.; Marcelo C Rodrigues, Ph.D.; Mannaly B Mendonça, PT; Fernanda Nogueira, PT; Camilla Boudoux, PT; Lorena F Melo, Ms.C; Amanda T Rodrigues; Kátia Monte-Silva, Ph.D.

Suggested Reviewers: Marte Helene Bjørk
Department of Neuroscience, Norwegian University of Science and Technology
marte.bjork@ntnu.no

Marina DeTommaso
Dipartimento di Neuroscienze e Organi di senso, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Italy
marina.detommaso@uniba.it

Giuseppe Cosentino
Department of Experimental Biomedicine and Clinical Neurosciences (BioNeC), University of Palermo, Italy
gcosentino80@gmail.com

Marcelo Moraes Valença
Universidade Federal de Pernambuco
mmvalenca@yahoo.com.br

Opposed Reviewers:

ANEXO B - INDEX WESTERN ONTARIO AND MCMASTER UNIVERSITIES (WOMAC)

As perguntas a seguir se referem a intensidade da dor que você está atualmente sentindo devido a artrite de seu joelho. Para cada situação, por favor, coloque a intensidade da dor que sentiu nas últimas 72 horas (Por favor, marque suas respostas com um "X").

Pergunta: Qual a intensidade da sua dor?

1-Caminhando em um lugar plano.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

2- Subindo ou descendo escadas.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

3- A noite deitado na cama.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

4-Sentando-se ou deitando-se.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

5. Ficando em pé.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

As perguntas a seguir se referem a intensidade de rigidez nas junta (não dor), que você está atualmente sentindo devido a artrite em seu joelho nas últimas 72 horas. Rigidez é uma sensação de restrição ou dificuldade para movimentar suas juntas (Por favor, marque suas respostas com um "X").

1. Qual é a intensidade de sua rigidez logo após acordar de manhã?

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

2. Qual é a intensidade de sua rigidez após se sentar, se deitar ou repousar no decorrer do dia?

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

As perguntas a seguir se referem a sua atividade física. Nós chamamos atividade física, sua capacidade de se movimentar e cuidar de você mesmo(a). Para cada uma das atividades a seguir, por favor, indique o grau de dificuldade que você está tendo devido a artrite em seu joelho durante as últimas 72 horas (Por favor marque suas respostas com um "X").

Pergunta: Qual o grau de dificuldade que você tem ao:

1- Descer escadas.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

2- Subir escadas.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

3- Levantar-se estando sentada.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

4- Ficar em pé.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

5- Abaixar-se para pegar algo.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

6- Andar no plano.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

7- Entrar e sair do carro.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

8- Ir fazer compras.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

9- Colocar meias.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

10- Levantar-se da cama.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

11- Tirar as meias.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

12- Ficar deitado na cama.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

13- Entrar e sair do banho.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

14 -Se sentar.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

15- Sentar e levantar do vaso sanitário.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

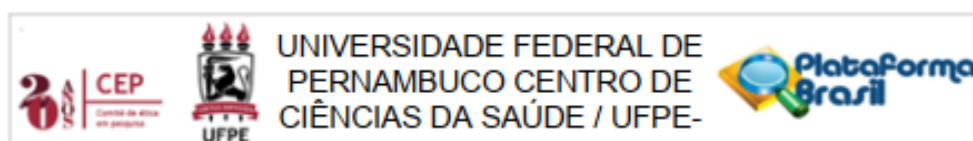
16- Fazer tarefas domésticas pesadas.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

17- Fazer tarefas domésticas leves.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estimulação magnética transcraniana e terapia manual no controle da dor de pacientes com osteoartrite de joelho: ensaio clínico controlado randomizado

Pesquisador: Mannaly Braga de Mendonça

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57888116.2.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.478.531

Apresentação do Projeto:

Trata-se de solicitação de Emenda solicitada pela pesquisadora para ajuste metodológico necessário para conclusões mais fidedignas no estudo, uma vez que a modificação na conformação dos grupos (explicada no campo métodos) permitirá inferências a respeito das terapias isoladas em relação à associação.

Projeto de pesquisa apresentado pela mestranda orientada pela Prof^{Dr}ª Maria das Graças Rodrigues de Araújo e coorientada pela Prof^{Dr}ª Kátia Karina do Monte-Silva, ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Estudo do tipo ensaio clínico, controlado e randomizado, que será realizado com pacientes com OA de joelho, no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) e no Laboratório de Cinesioterapia e Recursos Terapêuticos Manuais (LACIRTEM) localizados no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em Recife- PE, após a aprovação no comitê de ética e pesquisa dessa instituição. A amostra será não probabilística, constituída por pacientes com OA de joelho há mais de um ano.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO D – PROTOCOLO DE REGISTRO NO *CLINICALTRIALS.GOV*

ClinicalTrials.gov **PRS**
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: March 6, 2017

ClinicalTrials.gov ID: NCT03076294

Study Identification

Unique Protocol ID: OA_TMS_Pain

Brief Title: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Associated With Manual Therapy
in Knee Osteoarthritis Pain

Official Title:

Secondary IDs:

ANEXO E – PRODUÇÃO CIENTÍFICA (POSTER)



Promovendo a Troca de Conhecimento em Medicina e Saúde Pública

São Paulo, 25 de setembro de 2017

IX Simpósio Internacional em Neuromodulação

CERTIFICADO

Certifico que o resumo intitulado:

“Durabilidade dos efeitos de uma sessão de estimulação magnética transcraniana isolada ou associada à terapia manual no nível da dor de pacientes com osteoartrite do joelho: resultados preliminares”

foi aceito e apresentado sob a forma de **PÔSTER** durante o *IX Simpósio Internacional em Neuromodulação*, ocorrido nos dias 18 a 20 de Setembro de 2017 em São Paulo/SP, tendo como autores:

Mannaly Mendonça

Camila Fonseca

Maira Lima

Sérgio Rocha

Maria das Graças Araújo

Kátia Monte-Silva



Co-Diretor do Simpósio:
 Diretor do Spaulding Neuromodulation Center,
 Spaulding Rehabilitation Hospital/MGH/Harvard Medical School - Boston
 Fundador e Conselheiro Educacional, Instituto Scala

Instituto SCALA
 Avenida das Nações Unidas, 14171 – 15º andar | São Paulo - SP
 [11] 3368-2131 | contato@institutoscala.com.br | www.institutoscala.com.br

ANEXO F – PREMIAÇÃO CIENTÍFICA (APRESENTAÇÃO ORAL)



ANEXO G – PRODUÇÃO CIENTÍFICA (POSTER)

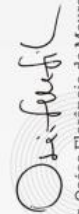

I Congresso Internacional de
TERAPIA MANUAL
E POSTUROLOGIA
4 a 6 Maio de 2018
 Centro de Convenções do Mar Hotel Recife
RECIFE - PERNAMBUCO

Certificado

Certificamos que Maíra de Lima Ferreira da Silva participou do I Congresso Internacional De Terapia Manual E Posturologia, realizado em Recife(PE), de 4 a 6 de maio de 2018, no Centro De Convenções Do Mar Hotel Recife, PE - Brasil, promovido pela **SBF - Sociedade Brasileira de Fisioterapia**, como apresentador(a) do tema livre **"Efeito imediato de uma sessão de estimulação magnética transcraniana associada à terapia manual na funcionalidade de pacientes com osteoartrite de joelho: resultados preliminares"** em co-autoria com Mannaly Mendonça, Camilla Fonseca, Maria das Graças Araújo e Kátia Monte-Silva.


SOCIEDADE BRASILEIRA
DE FISIOTERAPIA


 Prof. Dr. Paulo Henrique Altran Veiga
 Presidente do Congresso


 Dr. Oséas Florêncio de Moura Filho
 Presidente da Sociedade Brasileira de Fisioterapia


 Dr. Wiron Correia Lima Filho
 Coordenador Científico da Sociedade Brasileira de Fisioterapia

ANEXO H – PRODUÇÃO CIENTÍFICA (POSTER)



**I Congresso Internacional de
TERAPIA MANUAL
E POSTUROLOGIA**
4 a 6 Maio de 2018
Centro de Convenções do Mar Hotel Recife
RECIFE - PERNAMBUCO

Certificado

Certificamos que camilla beatriz coutinho da fonscea participou do I Congresso Internacional De Terapia Manual E Posturologia, realizado em Recife(PE), de 4 a 6 de maio de 2018, no Centro De Convenções Do Mar Hotel Recife, PE - Brasil, promovido pela **SBF - Sociedade Brasileira de Fisioterapia**, como apresentador(a) do tema livre **"Efeito de uma sessão de estimulação magnética transcraniana associada à terapia manual na dor, rigidez e incapacidade de pacientes com osteoartrite de joelho: resultados preliminares"** em co-autoria com Mannaly Mendonça, Maíra Lima, Kátia Monte-Silva e Maria das Graças Araújo.



Prof. Dr. Paulo Henrique Altran Veiga
Presidente do Congresso

Osiris Florêncio de Moura Filho

Dr. Oséas Florêncio de Moura Filho
Presidente da Sociedade Brasileira
de Fisioterapia

Wiron Correia Lima Filho

Dr. Wiron Correia Lima Filho
Coordenador Científico
da Sociedade Brasileira
de Fisioterapia