



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE

THIAGO ABNER DOS SANTOS SOUSA

EFEITO DA MOBILIZAÇÃO ARTICULAR NA NOCICEPÇÃO
E NA ATIVIDADE MOTORA EM MODELO ANIMAL DE
DOR MUSCULOESQUELÉTICA INFLAMATÓRIA

ARACAJU-SE

2015

THIAGO ABNER DOS SANTOS SOUSA	EFEITO DA MOBILIZAÇÃO ARTICULAR NA NOCICEPÇÃO E NA ATIVIDADE MOTORA EM MODELO ANIMAL DE DOR MUSCULOESQUELÉTICA INFLAMATÓRIA	2015

THIAGO ABNER DOS SANTOS SOUSA

**EFEITO DA MOBILIZAÇÃO ARTICULAR NA
NOCICEPÇÃO E NA ATIVIDADE MOTORA EM
MODELO ANIMAL DE DOR
MUSCULOESQUELÉTICA INFLAMATÓRIA**

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Sergipe
como requisito à obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Josimari Melo de Santana

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Karina Laurenti Sato

ARACAJU-SE

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

S725 Sousa, Thiago Abner dos Santos

Efeito da mobilização articular na nocicepção e na atividade motora em modelo animal de dor musculoesquelética inflamatória / Thiago Abner dos Santos Sousa; orientadora Josimari Melo de Santana, co-orientadora Karina Laurenti Sato. – Aracaju, 2015.
47 f. il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2015.

1. Sistema musculoesquelético. 2. Distúrbios do movimento. 3. Nociceptividade. 4. Atividade motora. 5. Hiperalgisia. I. Santana, Josimari Melo de, orient. II. Sato, Karina Laurenti, co-orient. III. Título.

CDU 616.7

THIAGO ABNER DOS SANTOS SOUSA

**EFEITO DA MOBILIZAÇÃO ARTICULAR NA
NOCICEPÇÃO E NA ATIVIDADE MOTORA EM
MODELO ANIMAL DE DOR
MUSCULOESQUELÉTICA INFLAMATÓRIA**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Sergipe
como requisito à obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Josimari Melo de Santana

1º Examinador: Prof^a. Dr^a. Morgana Duarte da Silva

2º Examinador: Prof. Dr. Enilton Aparecido Camargo

PARECER

AGRADECIMENTOS

Serei sempre grato...

A Deus, pela força e persistência em cada passo que eu dou na minha vida.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Josimari Melo de Santana, pela confiança, pelo carinho e pelas discussões e correções sempre produtivas.

À minha co-orientadora, Prof.^a. Dr.^a Karina Laurenti Sato, pelo acolhimento, carinho, disponibilidade e ensinamentos.

A todos os meus colegas e amigos do Laboratório de Pesquisa em Neurociência – LAPENE, pelas parcerias de sucesso. Em especial, aos alunos de iniciação científica, Diogo, Felipe e Nataly, pelo empenho, compromisso e responsabilidade. É muito bom fazer parte desse grupo!!!

Aos meus amigos, Isabela Azevedo e Lucas Vasconcelos, pela parceria, amizade e pelas grandes discussões científicas.

Aos meus familiares, que estiveram torcendo pelas minhas vitórias e que são a base mais forte para a obtenção das minhas conquistas. Obrigado por tornarem possível a realização dos meus sonhos e por vibrarem pelas minhas conquistas e, sobretudo, por compreenderem a minha “ausência”.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, a Capes e a Fapitec pelo apoio concedido.

Aos animais, que dispuseram de suas vidas para realização desse estudo e aperfeiçoamento do meu conhecimento.

RESUMO

Efeito da mobilização articular na nocicepção e na atividade motora em modelo animal de dor musculoesquelética inflamatória. Thiago Abner dos Santos Sousa. Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, 2015.

Introdução: A dor musculoesquelética pode ser consequência conhecida do esforço repetitivo, do uso excessivo e de distúrbios musculoesqueléticos relacionados ao trabalho. O manejo terapêutico da dor musculoesquelética envolve tratamento farmacológico e fisioterapia. Na prática clínica fisioterapêutica, a mobilização articular (MA) é frequentemente utilizada como recurso analgésico. No entanto, os efeitos da mobilização articular entre os graus de pequena e grande amplitude nas articulações periféricas, na nocicepção e na atividade locomotora ainda não são bem esclarecidos cientificamente. **Objetivo:** Investigar os efeitos da mobilização articular periférica na nocicepção, na atividade motora e nos níveis de ansiedade em modelo animal de dor musculoesquelética inflamatória. **Método:** Para tanto, 18 ratos *Wistar* machos (250 a 300 g) receberam injeção de solução de carragenina e caolina (0,1 mL) no joelho esquerdo para induzir inflamação articular. Foram realizadas mobilizações articulares de grau I (n=6) e grau III (n=6) diferenciados pelo grau de amplitude articular. Os animais controles (n=6) foram mantidos dentro de uma luva durante o mesmo tempo dos animais que foram submetidos à intervenção terapêutica. O protocolo de mobilização articular foi feito em três séries de três minutos com um intervalo de um minuto entre as séries, durante três dias intercalados. Foram mensurados a hiperalgesia mecânica secundária (Von Frey digital), deslocamento motor espontâneo (campo aberto) e atividade locomotora através da velocidade média, tempo de atividade e tempo de *rearing* (monitor de atividades-IR). Essas medidas foram realizadas antes e 24 horas após a indução e antes e depois de cada dia de tratamento. Os dados foram expressos como média $\pm$ EPM. Diferenças entre grupos foram analisadas pelo teste ANOVA monocaudal seguido de teste Tukey e as diferenças intragrupos foram analisadas pelo teste t pareado. **Resultados:** Após indução da inflamação musculoesquelética articular, houve redução do limiar de retirada da pata em todos os grupos ($p < 0,001$). Os grupos MA I e MA III mostraram aumento significativo do limiar de retirada da pata ($p = 0,05$) 48 horas após a intervenção nos dias D5 e D7, mostrando efeito analgésico não imediato da MA. Houve redução significativa da velocidade média ($p < 0,001$) nos grupos MA I e MA III no dia D1, 24 horas após a indução. Observou-se aumento significativo da velocidade ($p = 0,02$) no grupo MA III 48 horas após intervenção terapêutica nos dias D5 e D7. Imediatamente após a aplicação da terapia no grupo MA III, houve redução da velocidade média ($p < 0,03$) nos dias D3 e D7 e ($p < 0,03$) no dia D5 após a aplicação da MA I e MA III. Houve aumento significativo do tempo de *rearing* ($p < 0,03$) no grupo MA III 48 horas após a intervenção no dia D7, evidenciando efeito não imediato da MA grau III na atividade motora exploratória. O tempo de atividade foi significativamente reduzido ($p < 0,002$) nos grupos MA I e MA III em relação ao momento antes da indução da inflamação musculoesquelética. Os dados mostraram aumento do tempo de atividade ($p < 0,01$) 48 horas após a intervenção no grupo MA III nos dias D5 e D7. No deslocamento espontâneo, houve aumento do número de quadrantes transpassados ($p < 0,04$) nos grupos MA I e MA III 48 horas após a intervenção nos dias D5 e D7, sugerindo, assim, redução dos níveis de ansiedade. Não houve diferença significativa entre os grupos tratados em nenhuma das variáveis avaliadas. **Conclusão:** Conclui-se que a mobilização articular realizada nos graus I e III não teve um efeito imediato, porém não apresentou efeitos prejudiciais na redução da hiperalgesia e dos níveis de ansiedade e na melhora da atividade motora na fase aguda do modelo experimental de dor musculoesquelética inflamatória.

Descritores: Mobilização articular; Hiperalgesia; Atividade Motora; Ansiedade

ABSTRACT

Effects of peripheral joint mobilization on nociception and motor activity in experimental modelo of musculoskeletal pain. Thiago Abner dos Santos Sousa. Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, 2015.

Introduction: Musculoskeletal pain can be known consequence of repetitive strain, overuse and musculoskeletal disorders related to work. These injuries include a variety of disorders that cause pain in bones, joints, muscles, or surrounding structures, often promoting decreased range of motion and loss of function. The therapeutic management of musculoskeletal pain involves pharmacological treatment and physical therapy. However, the effects of joint mobilization (JM) between the grades of small and large amplitude in the peripheral joints in nociception and locomotor activity are still not well understood scientifically. **Objective:** To investigate the effects of joint mobilization in peripheral nociception, motor activity and axient in animal models of inflammatory musculoskeletal pain. **Methods:** Eighteen male Wistar rats (250 to 300 g) received carrageenan and kaolin (0.1 mL) injection solution into the left knee joint to induce inflammation. Joint mobilization grade I (n=6) and grade III (n=6) were held differentiated by the grade of range. Control animals (n = 6) were kept within a glove during the same time of the animals that were submitted to therapy intervention. All tests were performed with the investigator blinded to the type of treatment performed. Treatment with JM occurred for three days interspersed from the third post-induction day. Were measured the secondary mechanical hyperalgesia (Von Frey digital), spontaneous displacement motor (Open field) and locomotor activity by mean speed, time activity and frequency of rearing (Monitor de Atividades- IR). These measurements are performed before and 24 hours after induction and before and after each treatment day. Data were expressed as mean $\pm$ SEM. Differences between groups were analyzed by ANOVA one-way followed by Tukey test and intra-group differences were analyzed by paired t test. **Results:** After induction of musculoskeletal joint inflammation, decreased paw withdrawal threshold in all groups ($p < 0.001$). The groups JM I and JM III demonstrated significantly increased paw withdrawal threshold ($p=0.05$) 48 hours after the intervention days D5 and D7, showing no immediate analgesic effect MA. Significant reduction of the mean speed ($p < 0.001$) in groups JM I and JM III on day D1, 24 hours after induction. A significant increase in speed ($p=0.02$) in the group JM III 48 hours after therapeutic intervention in the days D5 and D7. Immediately after application of therapy in group JM III, mean speed was reduced ($p < 0.03$) on days and D3 and D7 ($p < 0.03$) at day D5 after application JM I and JM III. A significant increase in rearing time ($p < 0.03$) in the group JM III 48 hours after intervention on D7, showing no immediate effect of the JM grade III in the exploratory motor activity. The activity was significantly reduced in time ($p < 0.002$) in the groups JM I and JM III compared to the time before the induction of musculoskeletal inflammation. The data showed increased activity time ($p < 0.01$) 48 hours after the intervention JM III at days D5 and D7. In spontaneous movement, there was an increase in the number of quadrants ($p < 0.04$) in the groups JM I and JM III 48 hours after intervention on days D5 and D7, suggesting there by reducing the levels of anxiety. There was no significant difference between the groups treated in any variable. **Conclusion:** It is concluded that the joint mobilization carried out in grades I and III had no immediate effect, but did not present adverse effects on reduction of hyperalgesia and levels of anxiet and improving motor activity in acute experimental model of inflammatory musculoskeletal pain

Keywords: Joint Mobilization; Hyperalgesia; Motor Activity; Anxiety

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Grupos experimentais e números de animais por grupo.....	25
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Indução da inflamação articular	19
Figura 2- Aparelho analgesímetro digital	20
Figura 3- Aparelho monitor de atividade – IR.....	21
Figura 4- Aparelho campo aberto	22
Figura 5- Animal contido dentro da luva realizando protocolo de mobilização articular	23
Figura 6- Linha de tempo do delineamento experimental comportamental	24
Figura 7- Gráfico do limiar de retirada da pata	26
Figura 8- Gráfico de velocidade média	27
Figura 9- Gráfico do tempo de atividade	28
Figura 10- Gráfico do frequência de <i>rearing</i>	29
Figura 11- Gráfico do deslocamento espontâneo	30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CEPA	Comitê de Ética em Pesquisa Animal
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CTRL	Grupo Controle
EPM	Erro Padrão da Média
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
MA	Mobilização Articular
MA I	Grupo Mobilização Grau I
MA III	Grupo Mobilização Grau III
MAO	Monoamina Oxidase
RVM	Núcleo Rostral Ventro Medial
SBCAL	Sociedade Brasileira de Ciências em Animais de Laboratório
TENS	Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea
TUG TEST	Teste Time Up and Go
UFS	Universidade Federal de Sergipe

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVO	14
2.1	Objetivo geral	14
2.2	Objetivos específicos.....	14
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1	Dor aguda e ansiedade.....	13
3.2	Modelo experimental de dor musculoesquelética.....	16
3.3	Efeitos analgésicos e motores da MA.....	17
3.4	Mecanismos de ação da MA.....	19
4	MÉTODOS	21
4.1	Animais	21
4.2	Indução da dor	21
4.3	Mensuração da hiperalgesia	22
4.3.1	Hiperalgesia mecânica secundária.....	22
4.4	Teste motor	23
4.4.1	Atividade locomotora.....	23
4.4.2	Deslocamento espontâneo.....	24

4.5 Protocolo de mobilização articular	25
4.7 Delineamento experimental	26
4.8 Grupos de estudo	27
4.9 Descarte	27
4.10 Análise estatística	27
5 RESULTADOS.....	28
5.1 Hiperalgesia mecânica secundária.....	28
5.2 Velocidade média.....	29
5.3 Tempo de atividade.....	30
5.4 Frequência de <i>rearing</i>	31
5.5 Deslocamento espontâneo.....	32
6 DISCUSSÃO.....	33
6.1 Efeito hipoalgésico.....	33
6.2 Efeitos motores.....	36
6.3 Níveis de ansiedade.....	37
7 CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS	40
ANEXO I – Protocolo do Comitê de Ética em Pesquisa com Animais	46

1. INTRODUÇÃO

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano (Merskey e Bogduk, 1994). Um dos tipos de dor mais prevalente que apresentam uma influência econômica para a sociedade (IASP, 2009) é a dor musculoesquelética que pode ser ocasionada por distúrbios em ossos, articulações, músculos ou estruturas circunjacentes (Graven-Nielsen, 2006). Indivíduos que apresentam tal disfunção, geralmente sofrem com redução da amplitude de movimento articular, perdas funcionais e distúrbio na qualidade de vida (IASP, 2009).

O manejo terapêutico da dor musculoesquelética envolve tratamento farmacológico e fisioterapia (Abott et al., 2009). Na prática clínica fisioterapêutica, a mobilização articular (MA) é frequentemente utilizada como recurso fisioterapêutico analgésico (Wright e Sluka, 2001; Sluka et al., 2006), além de outras formas terapêuticas.

A MA se refere aos movimentos acessórios passivos que visam a recuperação da artrocinemática, ou seja, dos movimentos de rotação, rolamento e deslizamento entre as superfícies articulares. O restabelecimento articular promove congruência articular, diminui o atrito mecânico na articulação, melhora dor e edema e, conseqüentemente, a função do segmento corporal comprometido (Denegar et al., 2002; Green et al., 2003; Pellow e Brantingham, 2001).

Segundo Maitland (Hengeveld e Banks, 2005), há vários graus de amplitude de oscilação na mobilização articular, variando de grande (graus 2 e 3) a pequena amplitude (graus 1, 4 e 5). Tem sido sugerido que oscilações de grande amplitude estimulariam mais mecanorreceptores e, portanto, seriam mais eficazes para redução da dor do que oscilações de pequena amplitude (Griensyen, 2005). Entretanto, não há evidências que suportem tal hipótese. Estudos prévios com animais e humanos que utilizaram a MA grau 3 para pesquisas envolvendo avaliação de dor observaram certo grau de hipoalgesia após aplicação da técnica (Moss, Sluka e Wright, 2007; Sluka et al., 2006; Skyba et al., 2003).

As características que diferenciam os graus 1, 2, 3, 4 e 5 são: grau 1 – movimento de pequena amplitude realizado no início da amplitude da articulação; grau 2 – movimento de grande amplitude realizado no espaço livre de resistências teciduais da articulação; grau 3 – movimento de grande amplitude realizado até o limite ou até pouco após do limite de resistência

final da amplitude articular; e grau 5 – movimento de pequena amplitude e alta velocidade realizado após o limite final da amplitude, também conhecido como *thrust* (Hengeveld e Banks, 2005).

Uma das características mais relevantes da MA na prática clínica é o seu efeito imediato no alívio da dor, porém esse efeito analgésico da MA e seus efeitos motores ainda não são muito bem esclarecidos cientificamente.

Em um estudo com animais, Sluka e Wright (2001) mostraram que a mobilização ipsilateral da articulação do joelho de ratos usando a técnica de extensão ântero-posterior durante 9 minutos produz uma reversão completa da hiperalgesia mecânica secundária.

Embora o mecanismo de ação pelo qual a MA promove analgesia ainda não tenha sido, esclarecido, estudos com animais e seres humanos sugerem que essa ação antihiperálgica seja resultante das ativações do sistema inibitório descendente coordenados pela substância cinzenta periaquedutal, por mecanismos inibitórios segmentares ou mecanismos modulatórios descendentes responsáveis pela ação no corno posterior da medula espinhal e do bulbo e pela atuação de vias noradrenérgicas e serotoninérgicas (Sluka e Wright, 2001; Skyba et al., 2003; Moss, Sluka e Wright, 2007).

Estudos farmacológicos em humanos e animais mostraram que não há ação opióide relacionada ao efeito analgésico da MA (Vicenzino et al., 2000; Paungmali et al., 2003) ou em modelo animal de MA analgésica (Skyba et al., 2003). A analgesia produzida usando MA grau III de joelho, em modelo animal de inflamação no tornozelo, é prevenida por bloqueio espinhal de receptores serotoninérgicos (5HT1) e noradrenérgicos (alfa 2). No entanto, o bloqueio de GABA ou de receptores opióides não apresentou nenhum efeito sobre a analgesia produzida pela mobilização articular (Skyba et al., 2003). Mais recentemente, mostrou-se o papel do sistema adenosinérgico nociceptivo mediando o efeito antihiperálgico da MA, pela ativação de receptores adenosinérgicos A1 que mediam predominantemente os efeitos da transmissão sináptica na região superficial do corno dorsal da medula (Martins et al., 2013).

Estudos em humanos têm sugerido que a MA produz hipoalgesia rápida com excitação do sistema nervoso simpático e do sistema nervoso motor, padrão semelhante a estimulação direta da substância cinzenta periaquedutal, em que a técnica pode exercer uma influência sobre nociceptores, sistema autônomo e função motora (Vicenzino et al., 1998; Sterling et al., 2001). Melhora da dor, aumento da amplitude de movimento e da funcionalidade foram observados

em pacientes com osteoartrite de quadril e entorse lateral de tornozelo após a aplicação da MA (Moss, Sluka e Wright, 2007; Yeo e Wright, 2011).

Atuações na atividade motora podem ser um indicativo adicional de uma resposta mediada centralmente. Tem sido mostrado que a MA pode aumentar a atividade motora acompanhada de uma resposta hipoalgésica simpático-excitatória (Moss, Sluka e Wright, 2007). No entanto, ainda não foi investigado um possível efeito motor cortical e se há uma relação entre a melhora do desempenho motor e a analgesia produzida após aplicação da MA.

Um fator de grande influência na dor musculoesquelética aguda ou crônica é o nível de ansiedade (Grachev et al., 2001), que nesse estudo pode influenciar tanto na redução do limiar hiperalgésico quanto no resultado da analgesia provocada pela aplicação dos diferentes graus de mobilização articular. Na prática clínica, técnicas de redução dos níveis de ansiedade e medicamentos ansiolíticos têm sido utilizados para reduzir a dor após alguns procedimentos clínicos (Plaghaus et al., 2001).

Com isso, devido à privação de comprovações científicas que demonstrem os reais efeitos da MA, o presente estudo propõe investigar os efeitos analgésicos e motores de diferentes graus de mobilização articular, assim como a influência dos níveis de ansiedade através de métodos de investigação e aplicação da técnica com confiabilidade e validade científica. A mobilização articular foi previamente treinada e adaptada para ratos por um fisioterapeuta com experiência e formação em terapia manual.

Assim, baseado em dados prévios da literatura, hipotetiza-se que os graus de mobilização articular periférica podem ter efeitos motores e analgésico se aplicada como recurso terapêutico no tratamento da dor musculoesquelética, destacando tal abordagem terapêutica como importante ferramenta no tratamento desta desordem inflamatória articular.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Investigar os efeitos da mobilização articular periférica na nocicepção e na atividade motora em modelo experimental de dor musculoesquelética inflamatória.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar o efeito de diferentes graus de mobilização articular (1 e 3) no (a):
 - Hiperalgesia mecânica secundária;
 - Deslocamento espontâneo;
 - Atividade motora;
 - Níveis de ansiedade.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Dor aguda e ansiedade

A Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED) descreve a dor aguda como aquela que se manifesta por um período relativamente curto, de minutos a algumas semanas, associado a lesões em tecidos ou órgãos, ocasionadas por inflamação, infecção, traumatismo ou outras causas. Esse tipo de dor tem início com uma lesão e liberação de substâncias alogênicas que são sintetizadas no local ou ali liberadas, estimulando os nociceptores de fibras mielinizadas finas ou amielínicas. O impulso é carreado através dessas fibras nociceptivas para o corno dorsal da medula espinhal, nesses locais podem ocorrer modulação do sinal, antes de ser projetado para área específica do tronco cerebral, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral onde é interpretado.

Há uma relação positiva entre a ansiedade e a dor aguda (Plaghaus et al., 2001). Os níveis de ansiedade têm sido avaliados para tentar prever a intensidade da dor e o comportamento da dor (Kain et al., 2000; van the Hout et al., 2001). Estudos experimentais mostraram o efeito do aumento da ansiedade sobre a dor em diferentes componentes e medidas de dor, por exemplo, intensidade da dor (Al Absi e Rokke, 1991) e limiar de dor (Rhudy e Meagher, 2001). Janssen e Arntz, (1999) mostraram que fármacos ansiolíticos podem reverter a nocicepção em estudos experimentais.

Em estudos experimentais os níveis de ansiedade são avaliados através de testes e de observações comportamentais dos animais em diversos ambientes. O teste de campo aberto que consiste em uma arena circular dividida em 12 quadrantes onde o animal é colocado no centro da arena e seu comportamento é observado durante 5 minutos, fornece medidas simultâneas de locomoção, exploração e ansiedade. (Walsh e Cummins, 1976). As variáveis que são avaliadas por esse aparato são os números de quadrantes atravessados com as quatro patas; frequência com que o animal passa pelo quadrante central; tempo de duração que o animal permanece parado no centro; frequência com que o animal fica com o apoio sobre as duas patas traseiras (*Rearing*); tempo em que o animal gasta para lamber-se (*Grooming*); tempo de duração em que o rato fica completamente parado (*Freezing*); número de bolos fecais produzidos durante a avaliação. (Brown et al., 1999). O número de quadrantes ultrapassados e a frequência de *rearing* são utilizados como medidas de atividade locomotora, exploração e ansiedade. A alta frequência desses comportamentos indica um aumento na locomoção e exploração e/ou uma redução dos níveis de ansiedade (Walsh e Cummins, 1976).

3.2 Modelo experimental de dor musculoesquelética inflamatória

O modelo de dor inflamatória musculoesquelética por injeção de carragenina/caolina já é bastante consolidado na mimetização da dor articular em animais de laboratório. A nocicepção ocasionada pela inflamação articular é transmitida a partir de nociceptores na periferia, com velocidade de condução lenta (A δ e fibras C) para a medula espinhal. A informação nociceptiva é transmitida através de uma rede interneuronal para células do trato espinotalâmico no corno dorsal da medula espinhal que então transmite toda a informação nociceptiva ao tálamo. Uma maior atividade das fibras aferentes ocorre na articulação em resposta à inflamação articular. Em seguida, as fibras aferentes articulares transmitem informações do aumento nociceptivo aos neurônios do corno dorsal, incluindo células do trato espinotalâmico, o que resulta na hiperatividade dos neurônios da região central, ou seja, sensibilização central (Sluka et al., 1999).

No mesmo modelo experimental, foram realizados estudos com intervenções não farmacológicas (Sluka et al., 1999, Sluka et al., 2006; DeSantana et al., 2008, DeSantana et al., 2009). Em estudos sobre o efeito do frio e do calor aplicado em superfície, foi observada redução da hiperalgesia pelo frio na artrite aguda (Sluka et al., 1999). Sluka et al. (2006) mensuraram a hiperalgesia mecânica através do limiar de retirada da pata antes e depois da indução de 3% de carragenina no gastrocnêmio ou 3% de caolina e carragenina no joelho esquerdo de ratos e verificou o aumento do limiar de retirada da pata quando a mobilização articular grau 3 foi aplicada 1, 2 ou 4 semanas após a inflamação muscular. No entanto, em animais com inflamação articular do joelho somente foi observado o aumento do limiar de retirada da pata após a aplicação da mobilização articular 4 semanas após a inflamação. Por isso, concluíram que a mobilização articular reduz a hiperalgesia induzida por inflamação crônica dos músculos e articulações. DeSantana et al. (2008) verificaram que a administração repetida de frequência modulada da TENS promove efeito de tolerância opióide. Em outro estudo realizado pelo mesmo grupo, verificaram o efeito antihiperélgico da TENS de baixa e de alta frequência no mesmo modelo animal de artrite (DeSantana et al., 2009). Ambos os estudos demonstraram eficácia do modelo animal de carragenina/caolina na redução do limiar hiperalgésico e na mimetização da artrite.

3.3 Efeitos analgésicos e motores da MA

A mobilização articular (MA) vem sendo amplamente empregada no tratamento fisioterapêutico das disfunções musculoesqueléticas. A técnica proposta por Maitland se baseia em um sistema graduado de avaliação e tratamento, através de movimentos passivos e oscilatórios, rítmicos e graduados em cinco níveis que variam de acordo com a amplitudes de movimento dos movimentos acessórios normalmente presente nas articulações (Hengeveld e Banks, 2005).

Essa forma de terapia manual vem evoluindo desde a tradição dos *bonesetters*, indivíduos que executavam diagnósticos e manipulações articulares em pessoas que sofriam de dores articulares, as dores “quebra ossos”, com sua prática ortodóxica até a sua prática em diversas disciplinas da área de saúde. A terapia manipulativa moderna pode ser realizada desde lentas oscilações articulares até oscilações de alta velocidade e baixa amplitude (Haldeman e Hooper, 1999; Pollard et al., 2008).

Meta-análises encontradas na literatura científica focando manipulação espinal sugerem que a terapia manipulativa seja efetiva para o tratamento da dor musculoesquelética aguda ou crônica (Bronfort, 1999; van Tulder et al., 1997; Bronfort et al, 2010). Tem sido sugerido que a analgesia induzida pela manipulação pode ter um efeito multifatorial, resultando em influências benéficas no meio ambiente químico das articulações periféricas, facilitando os processos de reparo tecidual, de inibição segmentar dentro do sistema nervoso central e ativação das vias inibitórias da medula espinal (Wright, 1995; Wright e Vicenzino, 1995).

Segundo estudos de Deyle et al. (2000), uma combinação de terapia manual e de exercício supervisionado traz benefícios funcionais para pacientes com osteoartrite do joelho e pode atrasar ou impedir a necessidade de intervenção cirúrgica. Esse estudo mostrou também melhora na amplitude de movimento (11%), na dor (33%) e na velocidade da marcha (11%) após alongamento, fortalecimento e exercícios de mobilidade combinada com terapia manual ao longo de quatro a seis semanas. Os efeitos benéficos do tratamento persistiram durante quatro semanas e um ano após a conclusão do tratamento clínico.

Um programa de MA resultou em melhora a curto e longo prazo em parâmetros como dor, incapacidade e percepção de recuperação do paciente em indivíduos com dor cervical quando comparado a um grupo tratado com programa de exercícios de mobilidade e aplicações de ultrassom terapêutico (Deyle et al., 2005).

Um estudo realizado por Moss et al. (2007) investigou o efeito imediato da MA passiva de joelho nas medidas de dor e função em indivíduos com osteoartrite crônica de joelho. Esse estudo fornece evidência experimental de que a mobilização passiva acessória de uma

articulação osteoartrítica do joelho humano tem efeito hipotalgésico local difuso e imediato. Adicionalmente, o mesmo estudo procurou explorar em seres humanos o mesmo modelo de mobilização articular que induziu hipotalgesia mostrado por Sluka e Wright (2001), isto apoia a resposta observada em estudos animais. Portanto, clinicamente, a mobilização pode ter um meio eficaz de reduzir a dor e pode melhorar potencialmente a função motora na osteoartrite.

Barbosa et al. (2008) mostraram que a MA combinada a treinamento excêntrico da musculatura e ultra som terapêutico promove melhora da função motora em tendinopatias dos músculos bíceps braquial e supra espinhal, pois o uso da MA possibilita, como efeito fisiológico, um aumento de informações neurológicas, por meio de mecanorreceptores ativando as comportas medulares, a estimulação do retorno venoso e linfático, estresse nos tecidos encurtados por aderência, possibilitando a quebra de aderência, além de alterar drasticamente as condições do tecidos que envolvem a articulação.

Yeo et al. (2011) investigaram os efeitos de uma mobilização acessória passiva com o objetivo de aumentar a amplitude de movimento do tornozelo em dorsiflexão em pacientes com entorse lateral de tornozelo. Foram avaliadas mudanças no limiar de dor por pressão, na amplitude movimento do tornozelo e no desempenho motor através de vários testes funcionais. A mobilização acessória da articulação do tornozelo utilizando a técnica de deslizamento ântero-posterior produziu hipotalgesia imediata com aumento da amplitude de movimento de dorsiflexão de tornozelo em indivíduos com entorse lateral do tornozelo.

Villafañe et al. (2012) realizaram mobilização passiva acessória da articulação carpometacarpal do polegar e verificaram aumento do limiar de dor por pressão em comparação ao placebo em pacientes com osteoartrite carpometacarpal. Foi constatado que uma mobilização acessória passiva específica pósterio-anterior da articulação carpometacarpal do polegar produz uma diminuição significativa da dor por pressão em pacientes com osteoartrite carpometacarpal. Pertille et al. (2012) avaliaram, após única aplicação bilateral de MA grau 3 em mulheres idosas sedentárias, o equilíbrio por meio de baropodometria, teste de alcance funcional, TUG test e amplitude da flexão plantar e dorsiflexão verificando que a mobilização não tem efeito imediato na funcionalidade e no equilíbrio. Beazell et al. (2012) também não encontraram diferença de amplitude de movimento e funcionalidade da articulação de tornozelo entre os grupos tratado com MA e controle após 3 semanas de tratamento com mobilização articular grau III.

Mais recentemente, Cruz-Díaz et al. (2014) realizaram um ensaio clínico randomizado controlado por placebo para verificar o efeito de 2 sessões durante 3 semanas de mobilização

articular de tornozelo na amplitude de movimento do tornozelo, no controle postural dinâmico e no auto-relato de instabilidade em 90 pacientes com instabilidade crônica de tornozelo. Nesse mesmo estudo, foi realizada também uma avaliação seis meses após a aplicação do protocolo. A partir disso, foi possível verificar que a MA de tornozelo foi capaz de melhorar a amplitude de movimento do tornozelo, o controle postural e o auto-relato de instabilidade, sugerindo, assim, o uso da mobilização para restaurar a estabilidade funcional de pacientes com entorse de tornozelo recorrentes.

No ensaio clínico de Villafañe et al. (2014), utilizando técnica de MA semelhante, verificou-se que o efeito da mobilização ipsilateral ao lado sintomático de indivíduos com osteoartrite carpometacarpal do polegar também induziria uma hipotalgesia mecânica contralateral e efeitos motores, sugerindo, dessa forma, um efeito central da terapia. Para isso, os sujeitos foram alocados em dois grupos, um tratado com mobilização articular e outro com ultrassom intermitente e avaliou o limiar de dor por pressão e a força de pinça desses pacientes, antes e após o tratamento, uma semana e duas semanas após o tratamento. Com isso, verificou-se que a MA reduz a sensibilidade a dor por pressão no lado sintomático e produz alterações motoras significativas no lado contralateral não tratado em comparação ao grupo placebo.

3.4 Mecanismos de ação da MA

O tratamento com MA pode promover a ativação de mecanismos inibitórios segmentares ou mecanismos modulatórios descendentes são responsáveis pela ação de mecanismos neurofisiológicos para antihiperalgisia (Sluka e Wright, 2001).

Posteriormente, utilizando-se da farmacologia comportamental, Skyba et al. (2003) mostraram que receptores serotoninérgicos (5HT1) e noradrenérgicos (alfa-2) na medula espinhal mediam a analgesia produzida pela MA do joelho.

Martins et al. (2012), em estudo com modelo de dor pós cirúrgicos em camundongos, mostraram que a administração sistêmica e local de naloxona, um antagonista de receptores opiéides impediu a analgesia provocada pela MA, isso sugere que a MA pode produzir uma forma de analgesia opiéide mediada por receptores periféricos locais.

Um estudo mais recente do mesmo grupo com animais utilizando MA de tornozelo mostrou o papel do sistema adenosinérgico nociceptivo mediando o efeito antihiperalgésico da MA através de bloqueadores farmacológicos, pela ativação de receptores adenosinérgicos A1 que mediam predominantemente os efeitos da transmissão sináptica na região superficial do

corno dorsal da medula. Assim, foi observado que o sistema adenosinérgico também pode estar envolvido no efeito hipoalгésico da MA (Martins et al., 2013).

Com base nesses estudos prévios, hipotetiza-se que pode haver um efeito analгésico e melhora da atividade motora após a aplicação da MA que reduz a dor provocada pela injeção intrarticular de carragenina e caolina em ratos.

4. MÉTODO

4.1 Animais

Foram utilizados 18 ratos Wistar machos (250 a 350 g, provenientes do Biotério do Laboratório de Pesquisa em Neurociência da Universidade Federal de Sergipe) para este estudo, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal de Sergipe (CEPA/UFS; protocolo nº 07/2012). A pesquisa seguiu as recomendações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL) e da *International Association for the Study of Pain* (IASP). Os animais foram mantidos no Laboratório de Pesquisa em Neurociências no Prédio de Medicina Experimental do Hospital Universitário, num ciclo claro-escuro de 12 h, e todos os testes foram feitos durante o ciclo claro. Ração e água estavam disponíveis para os animais *ad libitum*.

4.2. Indução da inflamação articular

A inflamação do joelho foi induzida por meio de uma mistura de 3% de caolina e 3% de carragenina (0,1 mL em salina estéril, pH 7,2 a 7,4), a qual foi injetada no joelho esquerdo enquanto o rato estava levemente anestesiado com isoflurano, inicialmente a uma concentração de 5%, e mantido a uma concentração de 2% (Sluka e Westlund, 1993).

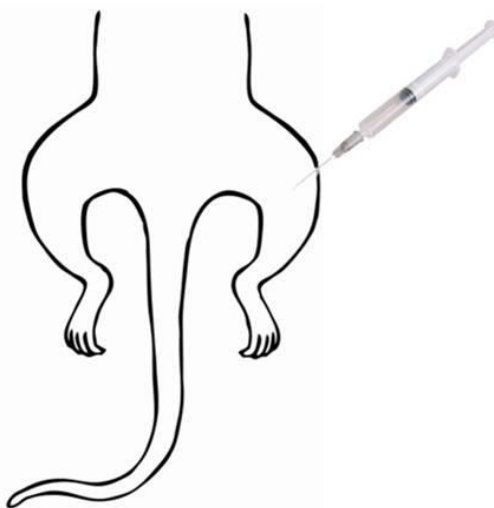


Figura 1. Indução da inflamação articular com mistura de 3% de caolina e 3% de carragenina (0,1 mL em salina estéril, pH 7,2 a 7,4), injetada na superfície intrarticular joelho esquerdo do rato. Arquivo do Laboratório de pesquisa em Neurociência-UFS.

4.3. Mensuração da Hiperalgesia

4.3.1 Hiperalgesia Mecânica Secundária

Para avaliação do limiar mecânico de retirada da pata, foi utilizado o analgesímetro digital (modelo EF 30, Insight®, Ribeirão Preto-SP, Brasil), que consiste em um transdutor de pressão adaptado através de um cabo a um contador digital com precisão de 0,1 g, o qual registra a pressão (grama/força) aplicada. Inicialmente, os animais foram aclimatados em suas caixas por 30 minutos na sala de comportamento. Na sequência, os animais foram colocados em cubículos transparentes sobre uma superfície de metal vasada e aclimatados, novamente, por 30 minutos. Este procedimento foi repetido por dois dias consecutivos antes de iniciar o teste comportamental. No teste comportamental, a ponta do transdutor é encostada na superfície plantar da pata traseira até que o animal manifeste o comportamento de retirar a pata mediante o estímulo (Gopalkrishnan e Sluka, 2000). A força na qual o animal retira a pata foi registrada como limiar mecânico de retirada da pata, e interpretada como hiperalgesia mecânica secundária (cutânea). Esse método tem demonstrado extrema confiabilidade estatística (Sluka et al., 1999).

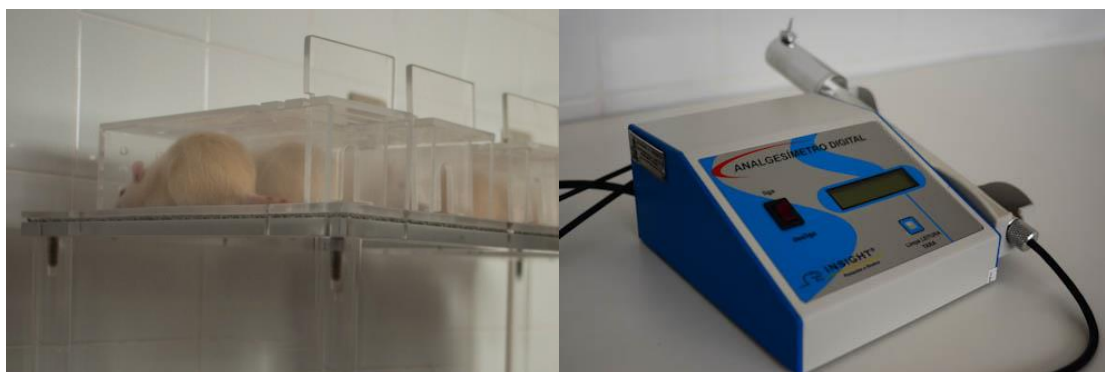


Figura 2. Aparelho analgesímetro digital utilizado para mensuração do limiar mecânico de retirada da pata. Origem: Arquivo do Laboratório de Pesquisa em Neurociência-UFS.

As mensurações de limiar mecânico foram realizadas nos seguintes momentos: antes e 24 horas depois da indução, imediatamente antes e após aplicação de cada abordagem terapêutica.

4.4 Mensuração da Atividade Locomotora

Para avaliação da atividade motora, foi utilizado o monitor de atividades-IR (modelo EP-149, Insight®, Ribeirão Preto, SP, Brasil), que consiste em uma caixa de acrílico com dimensões (C x L x A: 500 mm x 480 mm x 500 mm) conforme descrito por Filippin et al. (2013) para determinar a atividade motora no tempo basal, 24 horas após a indução da inflamação e antes e após a realização do protocolo de mobilização articular.

Os ratos foram colocados individualmente dentro da caixa de acrílico onde a atividade locomotora exploratória foi detectada por barras com 16 sensores infra-vermelhos localizados ao lado da caixa de acrílico durante 5 minutos, após 30 segundos de tempo de adaptação. A detecção do movimento foi avaliada por um programa de computador (Insight Equipamentos Ltda®) usando os seguintes parâmetros: distância percorrida, velocidade média e frequência em que o animal fica sobre o apoio das patas traseiras (*rearing*).

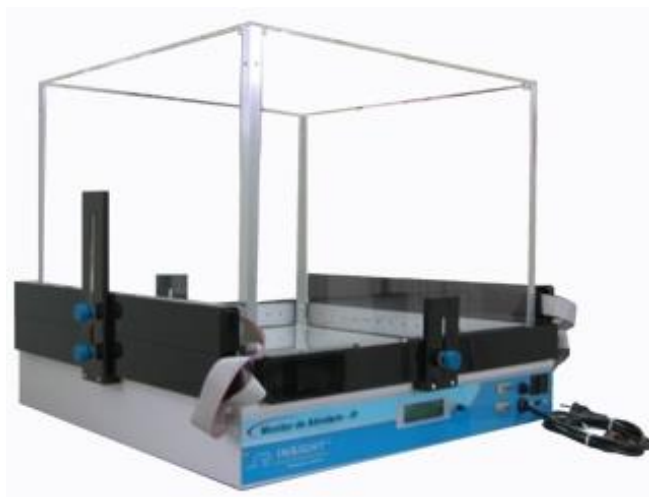


Figura 3. Aparelho monitor de atividades-IR utilizado para mensuração da atividade locomotora do rato. Origem: insightltda.com.br.

O teste da atividade locomotora foi realizado em paralelo com a mensuração do limiar mecânico nos seguintes momentos: antes e 24 horas após a indução de inflamação articular e imediatamente antes e após aplicação da mobilização articular.

4.5 Teste de Campo Aberto

O teste de campo aberto (Walsh e Cummins, 1976) foi utilizado para avaliar o deslocamento espontâneo. O aparato (modelo EP154B, Insight®, Ribeirão Preto-SP, Brasil) se trata de uma base circular de acrílico (90 cm de diâmetro) envolta de uma parede circular de acrílico (50 cm de altura), sendo o topo aberto. A base da arena está dividida em 12 quadrantes).

O animal foi colocado individualmente no ambiente do campo aberto que foi iluminado (lux 300-400). O comportamento foi avaliado através de monitoramento de vídeo digital (Sony, DCR-SR21, China) por um período de 5 minutos. O deslocamento espontâneo foi avaliado através do número total de quadrantes em que os animais atravessam com as quatro patas.

Todos esses parâmetros foram contabilizados após colocação do rato no quadrante central do aparato. A arena foi limpa entre as avaliações usando álcool etílico a 70%.

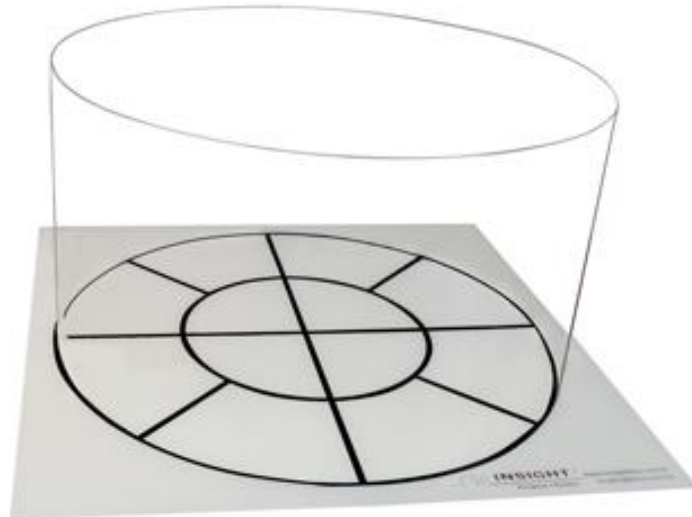


Figura 4. Aparelho campo aberto utilizado para mensuração do deslocamento espontâneo do rato. Origem: insightltda.com.br.

O teste de campo aberto foi realizado em paralelo com a mensuração do limiar mecânico nos seguintes momentos: antes e 24 horas após a indução de inflamação articular e imediatamente antes e após aplicação da mobilização.

4.6 Protocolo de Mobilização Articular

Os ratos foram aclimatados previamente dentro de uma luva, onde permaneceram contidos durante o período de mobilização articular. O procedimento envolveu uma mobilização de extensão da articulação do joelho com um deslizamento ântero-posterior da tíbia no fêmur, ipsilateralmente no joelho esquerdo. O fêmur foi estabilizado com uma mão e a mobilização foi realizada pelo movimento da tíbia sobre o fêmur. A mobilização consistiu de flexo-extensão rítmica da articulação do joelho até o final da amplitude de extensão, enquanto a tíbia foi simultaneamente movida numa direção ântero-posterior (Sluka e Wright, 2001).

Foram realizadas três séries de mobilizações com duração de três minutos cada e um minuto de intervalo entre cada mobilização (Sluka e Wright, 2001), tanto no grau 1 quanto no grau 3 de amplitude oscilatória num período de três dias alternados com o objetivo de mimetizar a prática clínica da terapia. No grau 1 de amplitude oscilatória, foi realizada a mobilização articular no início da amplitude de deslizamento ântero-posterior tíbia/fêmur, mobilização previamente treinada e adaptada para ratos. Adaptando-se ao porte do animal, foi realizada a mobilização grau 3, que envolveu uma oscilação rítmica alcançando a amplitude total de deslizamento ântero-posterior tíbia/fêmur dentro do limite final de amplitude.



Figura 5. Protocolo de mobilização articular com o animal contido dentro da luva. Origem: Arquivo do Laboratório de Pesquisa em Neurociência-UFS.

Durante a aplicação da terapia, o ritmo e a velocidade de cada mobilização foi marcado por um metrônomo, aparelho que produz um pulso de duração regular e exato conforme parâmetros de velocidade e dinâmica previamente estabelecidos. Os valores utilizados no experimento foram pré-estabelecidos na unidade de batidas por minuto (bpm). Os valores utilizados nesse experimento foram de 30 bpm. A introdução do metrônomo nesse estudo evitou, por parte do terapeuta, uma diferença de oscilação ou ritmo da mobilização articular entre os animais dos grupos tratados. Com isso, foi possível garantir que todos os animais tratados com MAI e MAIII receberam 270 oscilações em cada dia de tratamento; sendo assim, após os 3 dias de tratamento, os animais receberam 810 oscilações. No grupo controle, os

animais permaneceram estáveis dentro da luva pelo mesmo tempo que o grupo tratado recebeu mobilização articular. A introdução do metrônomo foi um método proposto por um estudo anterior do nosso grupo de pesquisa (Silva et al., 2014) que teve como objetivo deixar o experimento o mais próximo possível da aplicação clínica.

4.7 Delineamento experimental

Primeiramente, os animais foram aclimatados, para a realização dos testes comportamentais (dois dias consecutivos). Antes das injeções de carragenina e caolina para indução da inflamação articular, foram avaliados o limiar mecânico de retirada da pata, deslocamento espontânea e a atividade motora. Após confirmação da hiperalgesia, foi realizada a mobilização articular por 3 dias intercalados. Imediatamente antes e após todos os dias de tratamento, foi mensurada a hiperalgesia mecânica da pata esquerda, o deslocamento espontâneo e a atividade motora (Figura 6).

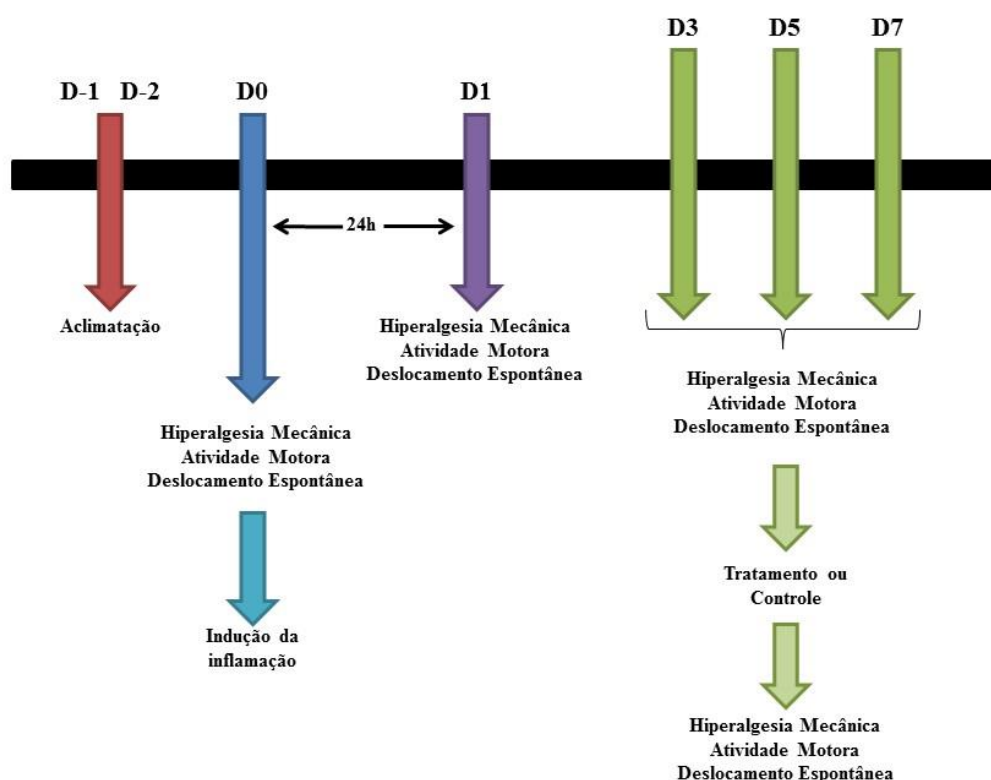


Figura 6. Linha de tempo do delineamento experimental.

4.8. Grupos de estudo

A mobilização articular consistiu de mobilizações periféricas grau 1 ou grau 3, realizadas em grupos separados de animais, portanto, o experimento foi composto por três grupos: controle (CTRL), mobilização articular grau 1 (MA I) e mobilização articular grau 3 (MA III),(Quadro 1). Dessa forma, no quadro abaixo, estão listados os grupos de todas as séries experimentais:

Quadro 1- Grupos experimentais e números de animais por grupo.

1	Análise Comportamental	Nº
	Controle	6
	Mobilização articular grau 1	6
	Mobilização articular grau 3	6
	Total de animais	18

4.9 Descarte

Após a realização dos protocolos experimentais, os animais foram eutanasiados e acondicionados em sacos plásticos, devidamente identificados como material infectante e colocados no freezer do biotério setorial até a coleta seletiva de lixo biológico da instituição para o descarte adequado, de acordo com a legislação vigente.

4.10 Análise Estatística

Os resultados foram expressos em média $\pm$ erro padrão da média. As diferenças entre os grupos no limiar de retirada da pata esquerda, velocidade média, tempo de atividade, frequência de rearing e deslocamento espontâneo foram analisadas por meio de teste t, pareados e não pareados. Para medidas repetidas, foi utilizado o teste ANOVA monocaudal seguido de teste de Tukey. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

5. Resultados

5.1 Hiperlagesia Mecânica Secundária

Os dados relacionados a hiperalgesia mecânica secundária, mensurada através do limiar de retirada da pata (mN), estão representados no gráfico da figura 7. Foi observada redução significativa do limiar de retirada da pata esquerda nos grupos MA I, MA III e CTRL ($p<0,001$). Os dados mostram um aumento significativo do limiar de retirada da pata 48 h após o tratamento nos grupos MA I e MAIII no dia D7 ($p=0,05$). Após o tratamento no dia D7, ocorreu redução significativa do limiar de retirada da pata no grupo MA III ($p<0,002$). Não houve diferença significativa entre os grupos tratados em nenhum dos tempos de tratamento.

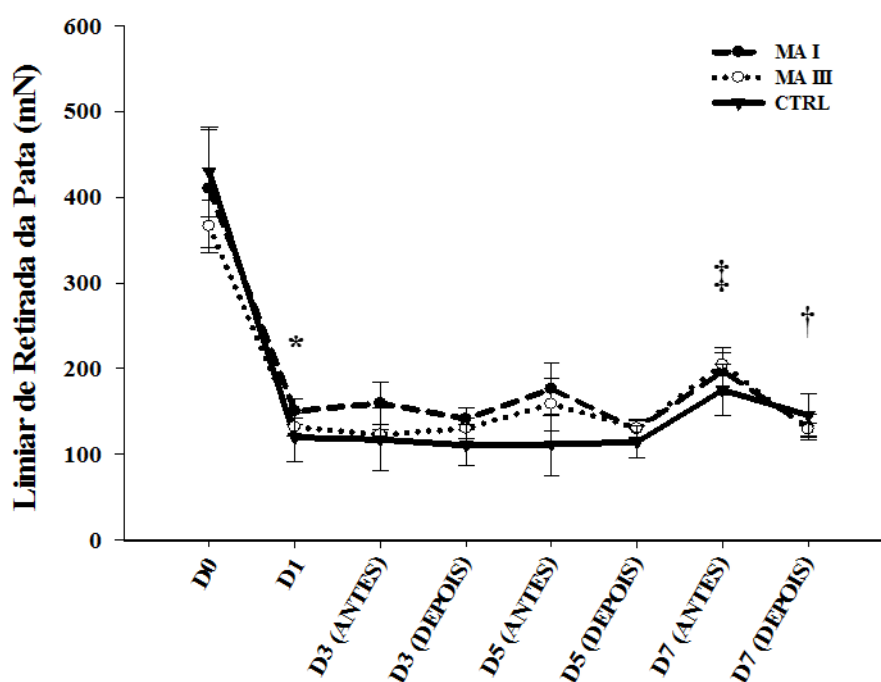


Figura 7. Limiar mecânico de retirada (mN) da pata esquerda nos grupos de animais tratados com mobilização articular grau I (MA I) e grau III (MA III) e controles sem tratamento (CTRL). * $p<0,001$ em relação ao período pré-inflamação nos três grupos. Teste t pareado. † $p<0,002$, MA III em relação ao momento antes da intervenção. Teste t. ‡ $p=0,002$, MAI e MA III em relação ao momento 48 horas após a intervenção. Test t pareado.

5.2 Velocidade média

Foi observada também a velocidade média (cm/s) representada na figura 8. Após a instalação da hiperalgesia, foi observada redução da velocidade média ($p<0,001$) dos grupos MA I e MA III. Observou-se aumento significativo da velocidade média 48 horas após a intervenção no grupo MA III nos dias D5 e D7 ($p=0,02$). Nos dias D3 e D7, houve redução significativa da velocidade média após aplicação da terapia no grupo MA III ($p<0,03$). Já no dia D5, ocorreu redução da velocidade média após aplicação da terapia nos grupos MAI e MA III ($p<0,05$). Não houve diferença significativa entre grupos tratados em nenhum momento de intervenção.

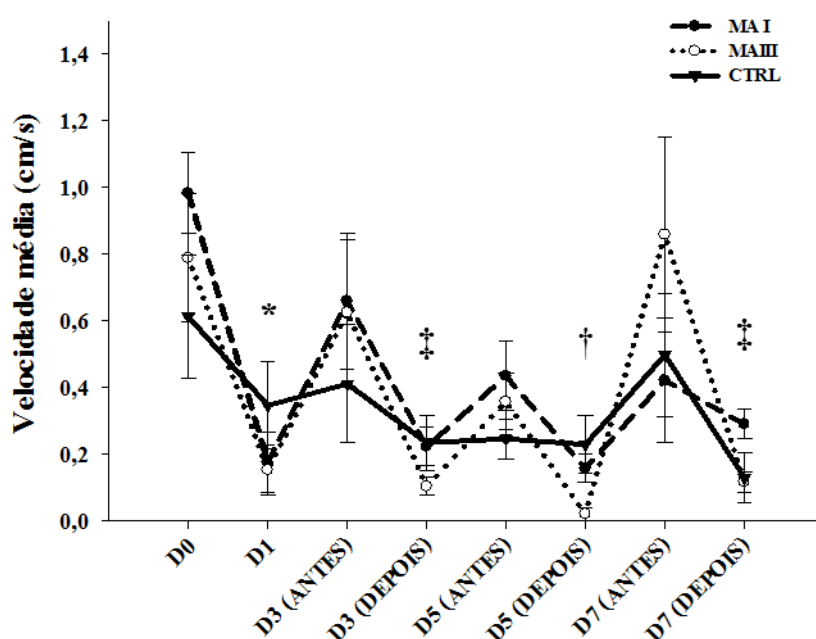


Figura 8. Velocidade média (cm/s) dos grupos de animais tratados com mobilização articular grau I (MA I) e grau III (MA III) e controles sem tratamento (CTRL). * $p<0,001$, MA I e MA III em relação ao momento antes da inflamação. Teste t. † $p<0,03$, MA I e MA III em relação ao momento antes da intervenção. Teste t. ‡ $p<0,03$, MA III em relação ao momento antes da intervenção. Teste t pareado. # $p<0,05$ MA I e MA III em relação ao momento 48 horas após a intervenção. Test t pareado.

5.3 Tempo de Atividade

Também foi mensurado o tempo de atividade (s) para verificar a atividade motora desses animais, como mostrado (Walsh e Cummins, 1976), após a indução da inflamação e da intervenção com a MA grau 1 e grau 3, apresentado na figura 9. Foi observada redução da atividade motora nos grupos MA I e MA III em relação ao momento antes da indução da inflamação articular ($p<0,002$). Os dados mostraram aumento da atividade motora 48 horas após a intervenção no grupo MA III nos dias D5 e D7 ($p<0,01$). Houve também redução da atividade nos grupos tratados com MA III em relação ao momento antes da intervenção ($p<0,03$). Não houve diferença significativa entre os grupos tratados em nenhum momento de intervenção.

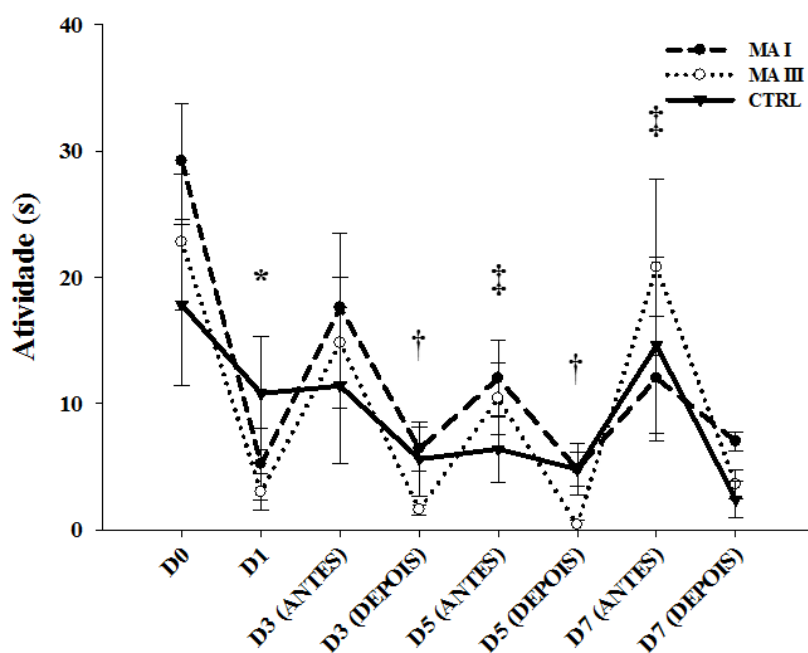


Figura 9. Tempo de atividade (s) dos grupos de animais tratados com mobilização articular grau I (MA I) e grau III (MA III) e controles sem tratamento (CTRL). * $p<0,002$, MAI e MAIII em relação ao momento antes da inflamação. Teste t. † $p=0,03$, MA III em relação ao momento antes da intervenção. Testes t pareado. ‡ $p<0,01$, MA III 48 horas após intervenção. Teste t pareado.

5.4 Frequência de Rearing

O frequência de rearing (f) é o número de vezes que o animal fica com o apoio sobre as duas patas traseiras, tem a função mesurar a atividade motora exploratória e os níveis de ansiedade, como mostrado (Walsh e Cummins, 1976) dos grupos tratado com a MA grau 1, grau 3 e o controle sem tratamento. Foi observado aumento na frequência de rearing no grupo MA III 48 horas após a intervenção no dia D7 ($p<0,03$). Não houve diferença significativa entre os grupos tratados em nenhum momento de intervenção.

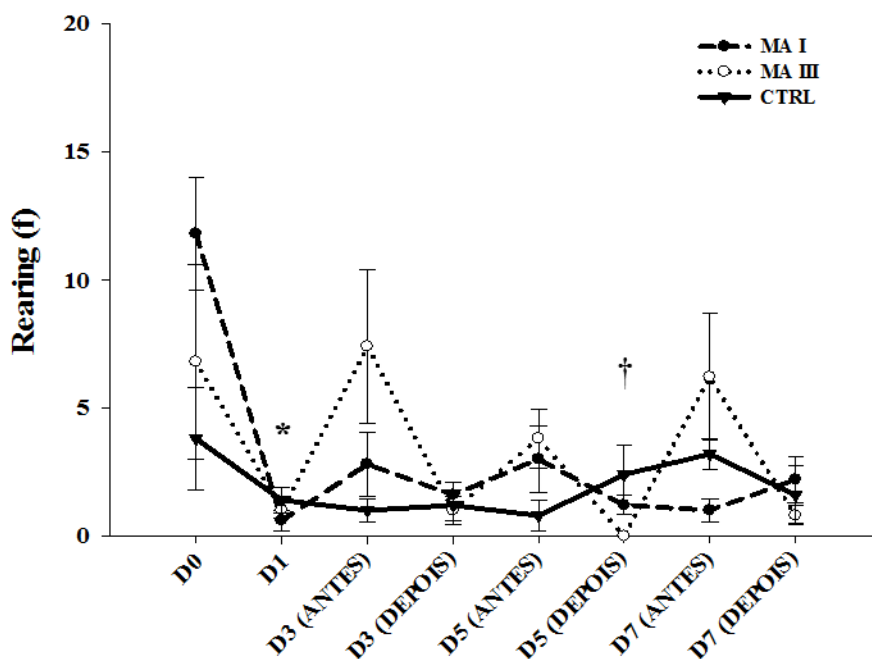


Figura 10. Rearing (f) dos grupos de animais tratados com mobilização articular grau I (MA I) e grau III (MA III) e controles sem tratamento (CTRL). * $p=0,01$, MA III em relação ao momento antes da intervenção. Testes t pareado. † $p<0,03$ MA III em relação ao momento 48 horas após a intervenção. Test t pareado.

5.5 Deslocamento Espontâneo

Os dados do deslocamento espontâneo foram mensurados através do número total de quadrantes transpassados. Foi verificado aumento significativo do número de quadrantes transpassados no grupo MA I e MA III 48 horas após as intervenções nos dias D5 e D7 ($p < 0,04$). Houve redução do número de quadrantes no grupo MA I no dia D3 em relação ao momento antes da intervenção terapêutica ($p < 0,03$). Essa redução também ocorreu no grupo MA III nos dias D5 e D7 em relação ao momento antes da intervenção ($p < 0,03$). Não houve diferenças significativas entre os grupos tratados em nenhum momento de intervenção.

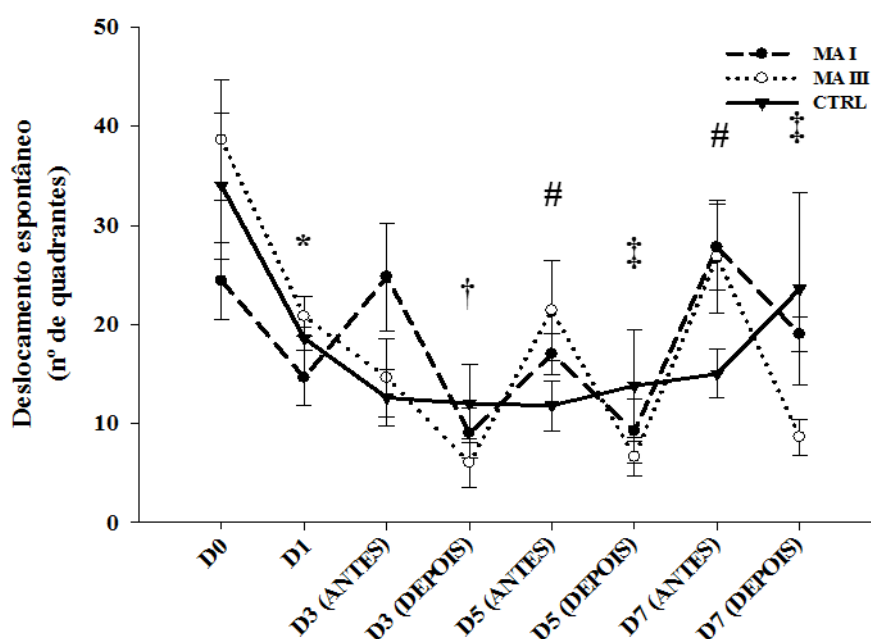


Figura 11. Deslocamento espontâneo (nº de quadrantes) dos grupos de animais tratados com mobilização articular grau I (MA I) e grau III (MA III) e controles sem tratamento (CTRL). * $P=0,02$, MA III em relação ao momento antes da inflamação. Teste t. † $p=0,03$, MA I em relação ao momento antes da intervenção. Teste t pareado. ‡ $p < 0,03$, MA III em relação ao momento antes da intervenção. Teste t pareado. # $p < 0,04$ MA I e MA III em relação ao momento 48 horas após a intervenção.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo verificou os efeitos da mobilização grau I e III na redução da hiperalgesia, dos níveis de ansiedade e no aumento da atividade motora em ratos com indução de dor musculoesquelética inflamatória.

6.1 Efeito hipoalgésico

De acordo com os dados, os animais que receberam injeção intrarticular de carragenina/caolina no joelho esquerdo, além de produzirem hiperalgesia ipsilateralmente ao local inflamado, apresentaram redução da atividade motora e aumento dos níveis de ansiedade em comparação ao momento antes da indução. A MA grau I, grau III e o grupo controle não apresentaram diferença em nenhuma das variáveis avaliadas.

De forma similar, estudos anteriores (Sluka et al., 1999, Sluka et al., 2006; DeSantana, 2009) realizados com o mesmo modelo animal mostraram redução do limiar nociceptivo após a indução da inflamação articular. Essa redução do limiar nociceptivo ocorre devido a sensibilização de nociceptores periféricos, com velocidade de condução lenta (A δ e fibras C) para a medula espinhal. Essa informação é transmitida através de uma rede interneuronal para células do trato espinotalâmico, no corno dorsal da medula espinhal que, então, transmite a informação nociceptiva ao tálamo. Uma maior atividade das fibras aferentes ocorre na articulação em resposta à inflamação articular. Em seguida, as fibras aferentes articulares transmitem informações do aumento nociceptivo aos neurônios do corno dorsal, incluindo células do trato espinotalâmico, o que irá resultar na hiperatividade dos neurônios da região central, ou seja, sensibilização central (Sluka et al., 1999).

No presente estudo, a aplicação da mobilização articular periférica de joelho durante 3 dias intercalados desenvolveu efeito hipoalgésico a longo prazo, usando mobilização articular graus I e III, mostrando que tanto o grau I quanto o grau III possuem um componente analgésico. Porém, não houve diferença entre os grupos tratados com MA I, MA III e em relação ao grupo controle, indicando que a MA não tem eficácia imediata na fase aguda do modelo de inflamação articular de carragenina e caolina, mesmo que não tenha havido piora da nocicepção dos animais tratados. Sluka et al. (2006) utilizaram o mesmo modelo de indução da inflamação articular com carragenina e caolina em joelho de ratos, e verificaram somente o aumento do limiar hiperalgésico, com aplicação única da MA grau III, 4 semanas após a indução da inflamação articular, sugerindo que a mobilização articular reduz a hiperalgesia induzida pela inflamação crônica da articulação. Em outro estudo utilizando a mobilização

articular do joelho em ratos de modelo de inflamação articular de joelho com capsaicina, verificou-se aumento do limiar de retirada da pata 45 minutos após a aplicação da mobilização articular (Skyba et al., 2003). Porém, sabemos que a nocicepção causada pelo modelo de inflamação articular de capsaicina tem duração de até 2 horas após a injeção (Sluka et al., 2001). Portanto, o animal já se encontrava em uma fase crônica da inflamação articular nesse modelo.

Em seres humanos, na prática clínica, os graus de mobilização articular de grande amplitude são contra-indicados na fase aguda de uma inflamação articular (Griensyen, 2005), porém não existem evidências científicas para isso. No entanto, os dados do presente estudo sugerem que tanto o grau I quanto grau III não apresentam prejuízos relacionados ao aumento da nocicepção em animais. Em ensaios clínicos, a MA grau III promoveu redução da intensidade de dor mensurados pela Escala Visual Analógica, limiar de dor por pressão através da algometria e melhora da função motora mensurada através do teste *TUG* e da subescala de funcionalidade em pacientes com artrite de joelho (Moss et al., 2007) e com entorse lateral de tornozelo (Yeo e Wright, 2011).

O efeito hipoalgésico da mobilização articular ainda não é bem esclarecido. Diveros estudos experimentais tentam esclarecer os potenciais mecanismos envolvidos no efeito analgésico da mobilização articular (Sluka and Wright, 2001; Skyba et al., 2003; Moss et al., 2007; Yeo e Wright, 2011; Martins et al., 2012; Martins et al., 2013). Há indícios de que o tratamento com mobilização articular promove ativação de mecanismos inibitórios segmentares ou mecanismos modulatórios descendentes responsáveis pela ação dos mecanismos neurofisiológicos na antihiperalgisia (Sluka e Wright, 2001). Skyba et al. (2003) mostraram, através de farmacologia comportamental, que a mobilização articular produz uma forma não-opiíde de analgesia, mediada por receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos espinhais utilizando vias descendentes inibitórias da região rostro ventromedial (RVM) do bulbo. O bloqueio dos receptores de serotonina na medula espinhal impede a anti-hiperalgesia resultante da mobilização articular do joelho. Além disso, o bloqueio dos receptores $\alpha 2$ -adrenérgico na medula espinhal atenua a anti-hiperalgesia produzida pela MA do joelho. Em contraste, a administração de antagonistas do receptor GABA ou opiídes na medula não afeta a anti-hiperalgesia induzida pela mobilização.

Porém, Martins et al. (2012), em estudo com modelo de dor pós-cirúrgica em camundongos, mostraram que a MA do tornozelo reduz o limiar nociceptivo e que a administração sistêmica e local de naloxona, um antagonista de receptores opiíde impediu a analgesia provocada pela MA, isso sugere que a MA pode produzir uma forma de analgesia

opióide mediada por receptores periféricos locais. Posteriormente, um outro estudo experimental utilizando a mesma técnica de MA mostrou o papel do sistema adenosinérgico mediando o efeito antihiperálgico da MA através de bloqueadores farmacológicos, pela ativação de receptores adenosinérgicos A1 que mediam, predominantemente, os efeitos da transmissão sináptica na região superficial do corno dorsal da medula e verificou que o sistema adenosinérgico também pode estar envolvido no efeito hipoálgico da MA (Martins et al., 2013).

Os graus I e III da MA mostraram efeito hipoálgico somente no terceiro dia de intervenção (48 horas após o dia D5). O efeito dos dias anteriores não foi totalmente mantido e imediatamente após todas as intervenções ocorreu redução do limiar nociceptivo. Isso pode ter ocorrido devido a uma sensibilização dos nociceptores periféricos, ocasionada pelo estímulo mecânico do movimento repetitivo oscilatório que ocorre em ambos os graus de mobilização. Esses nociceptores podem ser excitados por estímulos intensos ou fracos, por pressão inócua ou por movimentos das articulações. Há unidades nesses nociceptores que são ativadas somente por estímulos nociceptivos ou movimentos que ultrapassem a amplitude de movimento da articulação (Teixeira et al., 2001). Outro fator que poderia ter influência a redução do limiar nociceptivo é o aumento da inflamação intrarticular após a mobilização. Porém, em um estudo realizado no mesmo grupo de pesquisa, observou-se a redução da hiperálgia mecânica nos graus I e III de MA e redução da contagem de leucócitos imediatamente após a aplicação da mobilização articular grau I, sugerindo um efeito antiinflamatório da MA (Silva et al., 2014). Sambajon et al., (2003) em estudo *in vitro* de fibroblastos de animal saudável sugeriram que o movimento passivo pode alterar as concentrações de mediadores inflamatório, conhecidas por sensibilizar nociceptores periféricos, ou seja, os níveis de prostaglandina PGE2, mediador de doença inflamatória que implica fortemente na hiperálgia artrítica, foram avaliados antes e depois das células de fibroblastos serem submetidas a ciclos de deformação mecânica, concebido para mimetizar os efeitos da mobilização. Após 24 horas, as células mobilizadas apresentavam 70% menos PGE2 do que as células controles não mobilizadas. Esses dados podem descartar a hipótese de que a inflamação poderia estar influenciando na redução do limiar após a intervenção com MA.

Um estudo em humanos, utilizando a mesma técnica de MA observou aumento imediato do limiar de dor por pressão no joelho quando comparado a um grupo controle com contato manual e outro sem o contato manual, em indivíduos com ligeira a moderada osteoartrose do joelho (Moss et al., 2007). Recentemente, Villafañe et al. (2013) investigaram as mudanças do

limiar de dor por pressão e da força de preensão de pinça em pacientes com osteoartrite carpometacarpal do polegar após aplicação de mobilização passiva no lado assintomático e verificou que houve aumento do limiar de dor por pressão no lado sintomático imediatamente e 2 semanas após o tratamento. Esses dados sugerem que a resposta hipoalгésica provocada por uma mobilização periférica é difusa e não se limita apenas à articulação tratada, ou seja, o efeito hipoalгésico de uma mobilização realizada no joelho foi percebido com a mesma magnitude no tornozelo que estava lesionado. Isso é mais um indicio de que a mobilização pode estar sendo mediada centralmente.

6.2 Efeitos motores

Foi observado que a velocidade média, um dado motor funcional, aumentou 48 horas após aplicação da MA grau I e grau III nos dias D5 e D7. O tempo de atividade esta realacionado com a quantidade de locomoção como: o número de quadrantes cruzados, média de quadrantes cruzados a cada 40 segundos e o tempo gasto na locomoção (Jahkel et al., 2000), esse dado também foi julgado como uma variável funcional. Somente o MA grau III promoveu um aumento significativo do tempo de atividade 48 horas após a intervenção, nos D5 e D7. Esses dados podem sugerir que a MA grau I e grau III apresentam melhora motora não imediata após aplicação da terapia. Esses dados não apresentaram diferença significativa entre os grupos tratados MAI, MAIII e o controle, porém não foi observado uma prejuízo na atividade motora após aplicação da MA.

Pertille et al. (2012) avaliaram, após única aplicação bilateral de MA grau III em mulheres idosas sedentárias, o equilíbrio por meio de baropodometria, teste de alcance funcional, TUG test e aumento da flexão plantar e dorsiflexão verificando que a mobilização não tem efeito imediato na funcionalidade e no equilíbrio. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de (Beazel et al. , 2012). Similarmente, no presente estudo, houve redução da velocidade média e do tempo de atividade imediatamente após aplicação da MA nos graus I e III.

Além disso, foi observado que os animais antes de receber a mobilização articular, não apoiavam a pata que estava inflamada na superfície de apoio e, imediatamente após a intervenção, observou-se o apoio total da pata. Tal fato sugere que a MA pode estar promovendo melhora na amplitude de movimento dos animais tratados com a mobilização articular. Isso pode ser atribuído ao fato dos movimentos passivos promovidos na articulação também ativarem fibras musculares do fuso aferente, tipo Ia, e, no fim do movimento, ativarem

órgãos tendinosos de Golgi, tipo Ib (Sluka e Wright, 2001), o que pode promover inibição da ação muscular, aumento da amplitude de movimento e, promovendo, de forma associada ao efeito antihiperálgico, melhora na atividade motora a longo prazo. Hoch e McKeon, (2011) utilizando a MA grau III no tornozelo de indivíduos adultos jovens também verificou uma melhora imediata da amplitude de movimento de dorsiflexão e do equilíbrio antero posterior.

6.3 Níveis de Ansiedade

No presente estudo, foi observado aumento da frequência de *rearing* no grupo tratado com MA grau III 48 horas após a intervenção. A frequência de *rearing* representa o número de vezes em que o animal fica com o apoio sobre as duas patas. Segundo Blanchard, Griebel e Blanchard (2001), essa é uma postura de “avaliação de risco” que indica que o animal está hesitante em mover de sua localização atual para uma nova posição. Por isso, uma baixa frequência e um tempo maior dessa postura indicam um maior nível de ansiedade.

Ao testar o deslocamento espontâneo no campo aberto, verificou-se aumento do número de quadrantes 48h após a aplicação dos graus I e III de mobilização articular nos dias D3 e D5. De acordo com Walsh e Cummins (1976), quanto maior o número de quadrantes transpassados, menor a taxa de ansiedade. Com isso, esses dados podem sugerir que ambos os graus de MA podem ter algum componente ansiolítico com ação não imediata ou essa redução dos níveis de ansiedade pode estar relacionada ao aumento do limiar hiperálgico.

Por outro lado, o aumento da quantidade de serotonina promove uma elevação dos níveis de ansiedade, enquanto a redução da atividade ou o antagonismo da serotonina é ansiolítico (Handley et al., 1993). O possível efeito de aumento da quantidade de serotonina que ocorreu imediatamente após aplicação de ambos os graus de MA pode ser devido a mediação do efeito analgésico da mobilização articular ser feita pela ativação receptores serotoninérgicos 5HT1A e noradrenérgicos alfa 2 utilizando vias descendentes inibitórias (Skyba et al., 2003), aumentando assim os níveis de serotonina. Por não haver diferença entre os grupos MAI, MAIII e controle com na frequência de *rearing* e no número de quadrantes transpassados, não podemos afirmar a partir desses dados que a MA teve um efeito ansiogênico.

Estes resultados podem contribuir para o processo de elucidação dos reais efeitos e mecanismos de ação dos diferentes graus de mobilização articular, assim como direcionar os clínicos no desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais efetivos para gestão da dor e melhora da funcionalidade. Todos os resultados do presente estudo são dados de um estudo pré-clínico, portanto, não devem ser generalizados a resposta da MA em humanos. Mais estudos

préclínicos e ensaios clínicos controlados aleatórios devem ser realizados para esclarecer as especulações sobre os efeitos e os mecanismos de ação dos diferentes graus de mobilização articular.

7. Conclusão

Os resultados desse estudo demonstram que a mobilização articular periférica aplicada nos graus I e III não teve efeito imediato na redução da hiperalgesia mecânica secundária, na atividade motora e nos níveis de ansiedade durante os três dias de tratamento na fase aguda do modelo experimental de dor musculoesquelética inflamatória. No entanto, ambos os graus de

mobilização articular investigados não apresentaram efeito prejudicial nas variáveis mensuradas após aplicação.

Para o nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo que mostra os efeitos analgésicos e motores de diferentes graus de mobilização articular na fase aguda de um modelo animal de dor musculoesquelética inflamatória. Além disso, nós sugerimos e ampliamos os dados anteriores que demonstram que a mobilização articular periférica promove a ativação de vias descendentes inibitórias para o controle da dor através do uso de serotonina e noradrenalina para.

REFERÊNCIAS

1. Abbott J, Robertson M, McKenzie J, Baxter G, Theis J, Campbell A. Exercise therapy, manual therapy, or both, for osteoarthritis of the hip or knee: a factorial randomised controlled trial protocol. *Trials* 2009;1-12.
2. Al Absi M, Rokke PD. Can anxiety help us tolerate pain? *Pain* 1991;46:43-51.
3. Barbosa R, Goes R, Mazzer N, Fonseca M. A influência da mobilização articular nas tendinopatias dos músculos bíceps braquial e supra-espinhal. *Revista brasileira de fisioterapia* 2008;12(4).
4. Beazell J, Grindstaff T, Sauer L, Magrum E, Ingersall C, Hertel J. Effects of a proximal or distal tibiofibular joint manipulation on ankle range of motion and functional outcomes in individuals with chronic ankle instability. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 2012;42(2).
5. Bergman GJ, Winters JC, van der Heijden GJ, Postema K, Meyboom-de Jong B. Groningen Manipulation Study. The effect of manipulation of the structures of the shoulder girdle as additional treatment for symptom relief and for prevention of chronicity or recurrence of shoulder symptoms. Design of a randomized controlled trial within a comprehensive prognostic cohort study. *J Manipulative Physiol Ther* 2002;25:543-9.
6. Blanchard, D. C., Griebel, G., Blanchard, R. J. 2001. Mouse defensive behaviors: Pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2001;25:205-18.
7. Bronfort G, Haas M, Evans R, Leininger B, Triano. Effectiveness of Manual Therapies: the UK Evidence Report. *Chiropractic & Osteopathy*, 2010;18:1-33.
8. Bronfort G. Spinal manipulation: current state of research and its indications. *Neurol Clin* 1999;17:91–111.
9. Brown RE, Corey SC, Moore AK. Differences in measures of exploration and fear in MHC-congenic C57BL/6J and B6-H-2K mice. *Behavior Genetics*, 1999;26: 263-271.
10. Cruz-Diaz D, Veja RL, Osuna-Perez MC, Hita-Contreras F, Martinez-Anat A. Effects of joint mobilization ankle instability: a randomized controlled trial. *Desabil Rehabil* 2014;1-10.
11. Denegar CR, Hertel J, Fonseca J. The effect of lateral ankle sprain on dorsiflexion range of motion, posterior talar glide, and joint laxity. *Journal Orthopaedics Sports Physical Therapy* 2002;166-173.

12. DeSantana JM, Da Silva LF, De Resende MA, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaqueductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. *Neuroscience*. 2009; 163(4):1233-41.
13. Desantana JM, Santana-Filho VJ, Sluka KA. Modulation between high- and low-frequency transcutaneous electric nerve stimulation delays the development of analgesic tolerance in arthritic rats. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89(4):754-60.
14. Deyle GD, Allison SC, Matekel RL, Ryder MG, Stang JM, Gohdes DD, Hutton JP, Henderson NE, Garber MB. Physical Therapy Treatment Effectiveness for Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Comparison of Supervised Clinical Exercise and Manual Therapy Procedures versus a Home Exercise Program. *Phys Ther*.2005; 85(12):1301-17.
15. Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(3):173-81.
16. Filippin LI, Teixeira VN, Viacava PR, Lora PS, Xavier LL, Xavier RM. Temporal development of muscle atrophy in murine model of arthritis is related to disease severity. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(3):231-8.
17. Gopalkrishnan P, Sluka KA. Effect of varying frequency, intensity, and pulse duration of transcutaneous electrical nerve stimulation on primary hyperalgesia in inflamed rats. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(7):984-90.
18. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Dissociating anxiety from pain: mapping the neuronal marker N-acetyl aspartate to perception distinguishes closely interrelated characteristics of chronic pain. *Mol Psychiatry* 2001;6:256–60.
19. Graven-Nielsen T. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2006;1–43.
20. Green T, Refshauge K, Crosbie J, Adams R. A randomized controlled trial of a passive accessory joint mobilization on acute ankle inversion sprains. *Physical Therapy* 2003;81(4):984-94.
21. Griensven HV. Pain in practice: theory and treatment strategies for manual therapist. London: Elsevier Ltd 2005.
22. Haldeman S, Hooper PD. Mobilization, manipulation, massage and exercise for the relief of musculoskeletal pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. St Louis: Churchill Livingstone.1999.1399–418.

23. Handley SL, McBlane JW, Critchley MA, Njung'e K. Multiple serotonin mechanisms in animal models of anxiety: environmental, emotional and cognitive factors. *Behav Brain Res.* 1993;58(1-2):203-10.
24. Hengeveld E, Banks K. Maitland's Peripheral Manipulation. Elsevier, Bitterworth-Heinemann 2005.
25. Hoch MC, McKeon PO. Joint mobilization improves spatiotemporal postural control and range of motion in those with chronic ankle instability. *J Orthop Res* 2011; 29:326-32.
26. Jahkel, M, Rilke O, Koch R, Oehler J. Open field locomotion and neurotransmission in mice evaluated by principal component factor analysis-effects if housing condition, individual activity disposition and psychotropic drugs. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2000;24:61-84.
27. Janssen SA, Arntz A. No interactive effect of naltrexone and benzodiazepines on pain during phobic fear. *Behav Res Ther* 1999;37:77–86.
28. Kain ZN, Sevarino F, Alexander GM, Pincus S, Mayes LC. Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy-a repeated measures design. *J Psychosom Res* 2000;49:417–22.
29. Kim S, Song J, Mun H, Park KU. Effect of the Combined Use of Tramadol and Pollard H et al, The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee pain: a d Trial of Manual Therapy and Specific Adjuvant Exercise for Chronic Low Back Pain. *Clin J Pain.* 2005;21(6):463–470.
30. Maitland, G. D. *Peripheral Manipulation*, 1970, 2a. ed. London: Butterworths
31. Maitland, G. D. *Peripheral Manipulation*, 1991, 3a. ed. London: Butterworth-Heinemann
32. Martins DF, Bobinski F, Mazzardo-Martins L, Cidral-Filho FJ, Nascimento FP, Gadotti VM, Santos AR. Ankle joint mobilization decreases hypersensitivity by activation of peripheral opioid receptors in a mouse model of postoperative pain. *Pain Med.* 2012;13(8):1049-58.
33. Martins DF, Mazzardo-Martins L, Cidral-Filho FJ, Stamosk J, Santos ARS. Ankle Joint Mobilization Affects Postoperative Pain Through Peripheral and Central Adenosine A1 Receptors. *Physical Therapy* 2013;93:401-12.
34. Merskey H and Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press; 1994.
35. Moss, P, Sluka, K, Wright, A. The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. *Manual Therapy* 2007;109-18.

36. Paungmali A, O'Leary S, Souvlis T, Vicenzino B. Hypoalgesic and sympathoexcitatory effects of mobilization with movement for lateral epicondylalgia. *Phys Ther.* 2003; 83(4):374-83.
37. Pellow JE, Brantingham JW. The efficacy of adjusting the ankle in the treatment of subacute and chronic grade I and grade II ankle inversion sprains. *Journal Manipulative and Physiological Therapeutics* 2001;17-24.
38. Pertille A, Macedo A, Filho A, Rêgo E, Arrais L, Negri J, Teodori R. Immediate effects of bilateral grade III mobilization of the talocrural joint on the balance of elderly women. *J Manipulative Physiol Ther* 2012;35:549-555
39. Plaghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, Matthews PM, Rawlins JN, Tracey I. Exacerbation of Pain by Anxiety is Associated with Activity in Hippocampal Network 2001; 21(24):9896-9903.
40. Pollard H, Ward G, Hoskins W, Hardy K. The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee pain: a randomised controlled trial. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association* 2008;52(4):229-242.
41. Resende MA, Venturini C, Penido MM, et al. Estudo da confiabilidade da força aplicada durante a mobilização articular ântero-posterior do tornozelo. *Rev Bras Fisioter* 2006;10(2):194-204.
42. Rhudy JL, Meagher MW (2000) Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain* 2000;84:65–75
43. Sambajon VV, Cillo JE, Gassner RJ, Buckley MJ. The effects of mechanical strain on synovial fibroblasts. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2003;61(6):707-712.
44. Silva ZM. Efeito antinociceptivo e anti-inflamatório dos graus 1 e 3 de mobilização articular em modelo experimental de inflamação articular. Dissertação de mestrado do Núcleo de Pós graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe 2014.
45. Skyba DA, Radhakrishnan R, Rohlwing JJ, Wright A, Sluka KA. Joint manipulation reduces hyperalgesia by activation of monoamine receptors but not opioid or GABA receptors in the spinal cord. *Journal of Pain* 2003;106, 159-68.
46. Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(2):840-6.

47. Sluka KA, Skyba DA, Radhakrishnan R, Leeper BJ, Wright A. Joint Mobilization Reduces Hyperalgesia Associated With Chronic Muscle and Joint Inflammation in Rats. *The Journal of Pain* 2006;7(8):602-7.
48. Sluka KA, Westlund KN. Behavioral and immunohistochemical changes in an experimental arthritis model in rats. *Pain*. 1993;55(3):367-77.
49. Sluka KA, Wright A. Knee joint mobilization reduces secondary mechanical hyperalgesia induced by capsaicin injection into the ankle joint. *Eur J Pain* 2001;5:81-7.
50. Sterling M, Jull G, Wright A. The effect of musculoskeletal pain on motor activity and control. *J Pain* 2001;2(3):135-45.
51. Teixeira MJ, Lin TY, Kaziyama, HH, Ramos CA. Fisiopatologia da dor músculo-esquelética. *Rev. Med.* 2001;80(1):63-77.
52. Van den Hout JH, Vlaeyen JW, Houben RM, Soeters AP, Peters ML. The effects of failure feedback and pain-related fear on pain report, pain tolerance, and pain avoidance in chronic low back pain patients. *Pain* 2001;92:247-57.
53. Van Tulder, Maurits W, Koes BW, Bouter, LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain: a systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine* 1997;22(18),2128-2156.
54. Vicenzino B, Collins D, Benson H, Wright A. An investigation of the interrelationship between manipulative therapy-induced hypoalgesia and sympathoexcitation. *J Manipulative Physiol Ther* 1998;21:448-53.
55. Vicenzino B, Collins D, Wright A. The initial effects of a cervical spine manipulative physiotherapy treatment on the pain and dysfunction of lateral epicondylalgia. *Pain* 1996;68:69-74.
56. Vicenzino B, O'Callahan J, Kermode F, Wright A. No influence of naloxone on the initial hypoalgesic effect of spinal manual therapy. In: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z, editors. *Proceedings from the Ninth World Congress on Pain*, Seattle: IASP Press 2000;1039-44.
57. Villafañe JH, De-Las-Peñas CF, Silva GB, Negrini F. Contralateral sensor and motor effects of unilateral Kaltenborn mobilization in patients with thumb carpometacarpal osteoarthritis: a second analysis. *J. Phys. Ther. Sci* 2014;26:807-12.
58. Villafañe JH, Langford D, Alguacil-Diego IM, Fernández-Carnero J. Management of trapeziometacarpal osteoarthritis pain and dysfunction using mobilization with movement

technique in combination with kinesiology tape: a case report. J Chiropr Med. 2013 Jun;12(2):79-86.

59. Villafañe JH, Silva GB, Chiarotto A. Effects of passive upper extremity joint mobilization on pain sensitivity and function in participants with secondary carpometacarpal osteoarthritis: a case series. J Manipulative Physiol Ther. 2012;35(9):735-42

60. Walker MJ, Boyles RE, Walsh, R. N., Cummins, R. The open-field test: a critical review. Psychological Bulletin, 1976,83,482-504.

61. Walsh RN, Cummins RA. The open-field test: a critical review. Psychological Bulletin, 1976;83,482-504.

62. Wright A, Sluka, KA. Nonpharmacological Treatments for Musculoskeletal Pain. The Clinical Journal of Pain 2001,17:33-46

63. Wright A, Vicenzino B. Cervical mobilization techniques, sympathetic nervous system effects and their relationship to analgesia. In: Schacklock M, editor. Moving in on pain. Adelaide: Butterworth Heinemann. 1995;164–73.

64. Wright A. Hypoalgesia post-manipulative therapy: a review of a potential neurophysiological mechanism. Man Ther 1995;1:11–16.

65. Yeo HK, Wright A. Hypoalgesic effect of a passive accessory mobilisation technique in patients with lateral ankle pain. Man Ther 2011;16(4): 373-7.

ANEXO I

Protocolo do Comitê de Ética em Pesquisa com Animais



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM ANIMAIS (CEPA)

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa intitulado **“EFEITO DE DIFERENTES GRAUS DE MOBILIZAÇÃO ARTICULAR NA HIPERALGESIA EM MODELO EXPERIMENTAL DE INFLAMAÇÃO ARTICULAR”**, sob coordenação da **Profª. Drª. Josimari Melo de Santana** (protocolo **CEPA 07/2012**) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Universidade Federal de Sergipe, em reunião realizada dia 25/04/2012.

São Cristóvão, 07 de maio de 2012.

Profª. Drª. Flávia Teixeira Silva
Presidente do CEPA/UFS

Cidade Universitária “Prof. Aloísio de Campos”
Jardim Rosa Elze – São Cristóvão – SE
49100-000
Fones: 3212 6661/6606