

# Efeitos do Tratamento Manipulativo Osteopático nas Manifestações Musculoesqueléticas da Fase Crônica da Febre Chikungunya: Ensaio Clínico Randomizado

*Effects of Osteopathic Manipulative Treatment on Musculoskeletal Manifestations in The Chronic Phase of Chikungunya Fever: Randomized Clinical Trial*

Leonora C. Tenório<sup>1</sup>, Katianny S. D. de Mello<sup>2</sup>, Maurício S. Maia<sup>3</sup>, Andryelle R. O. C. Valença<sup>4</sup>, Ângela L. B. P. Duarte<sup>5</sup>, Rogério A. Queiroz<sup>6</sup> e Claudia D. L. Marques<sup>7</sup>

1. Graduação em Fisioterapia. Especialista em dor. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). ORCID-0000-0002-6360-0375. 2. Osteopata. Especialista em dor. ORCID-0000-0002-6877-7911. 3. Osteopata. Especialista em dor. Universidade Estadual de Goiás (UEG). ORCID-0000-0001-5389-0308. 4. Osteopata. Especialista em dor. ORCID-0002-5752-4222. 5. Graduação em Medicina. Professora titular de Reumatologia da UFPE. Hospital das Clínicas da UFPE. ORCID-0000-0001-6434-9939. 6. Graduação e Pós-Graduação em Fisioterapia. ORCID-0000-0002-5119-8518. 7. Graduação em Medicina. Professora Adjunta da UFPE. Gerente de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFPE. ORCID-0000-0002-3333-2621.

lectenorio@me.com ; claudia.reumatologia@gmail.com

## Palavras-chave

Artrite  
Chikungunya  
Dor  
Manipulação osteopática  
Membros superiores

## Keywords

Arthritis  
Chikungunya  
Pain  
Upper limbs  
Osteopathic Manipulation  
Treatment

## Resumo:

**Contexto:** A febre Chikungunya (FC) é caracterizada clinicamente por manifestações crônicas articulares que levam a incapacidade funcional. **Objetivo:** O objetivo desse estudo foi verificar os efeitos do TMO nos membros superiores de pacientes que apresentam dor e rigidez crônica pós FC. **Métodos:** Trata-se de ensaio clínico randomizado, realizado no Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco, com 44 pacientes, alocados aleatoriamente e divididos em dois grupos, grupo osteopatia (GO) com n=24 e grupo controle (GC) com n=20. Os instrumentos avaliativos utilizados foram, a EVA, Algometria, *Brief Pain Inventory Questionnaire (BPI)*, *Disabilities of the Arm (DASH)*, *Nine hole peg test (9HTP)*. **Resultados:** Após 4 semanas, os pacientes do GO apresentaram redução da intensidade da dor no BPI e EVA ( $p<0,005$ ), além de pontuações mais baixas do BPI interferência da dor ( $p<0,005$ ) e pontuações mais baixas no DASH ( $p<0,005$ ) em comparação com o grupo controle. Os resultados da algometria não foram estatisticamente significativos, apesar de apresentarem maior resistência a dor a pressão, e mantidos durante o período de *follow up*. Neste estudo, os pacientes TMO apresentaram melhora da dor e da capacidade funcional com a manutenção dessa resposta após 30 dias.

## Abstract:

Context: Chikungunya fever (CF) is clinically characterized by chronic joint manifestations that lead to functional disability. Objective: This study aimed to verify the effects of BMT on the upper limbs of patients with post-CF chronic pain and stiffness. Methodology: This randomized clinical trial was carried out at the Rheumatology Outpatient Clinic of Hospital das Clínicas de Pernambuco. A total of 44 patients were randomly allocated and divided into two groups: an osteopathy group (GO) with n=24 and a control group (CG) with n=20. The evaluation instruments used were the VAS, Algometry, Brief Pain Inventory Questionnaire (BPI), Disabilities of the Arm (DASH), Nine-hole peg test (9HTP). Results: After four weeks, GO patients had reduced pain intensity on the BPI and VAS ( $p<0.005$ ), lower BPI pain interference scores ( $p<0.005$ ), and lower scores on the DASH ( $p<0.005$ ) compared with the control group. We found results that were not statistically significant in Algometry despite presenting more excellent resistance to pressure pain, these results were maintained during the follow-up period. In this study, patients who underwent BMT had less pain, better function and were able to maintain this response.

Artigo recebido em: 03.09.2024.  
Aprovado para publicação em:  
03.12.2024.

## INTRODUÇÃO

A febre chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), caracterizada clinicamente por febre e artralgia/artrite incapacitantes e exantema. Os sintomas agudos podem durar algumas semanas, porém as manifestações articulares podem persistir por meses e até anos (Essackjee *et al.*, 2013). A fase crônica, definida pela duração dos sintomas por mais de três meses, é caracterizada principalmente por dor musculoesquelética (ME) e/ou limitação articular, com potencial de evoluir com doença articular inflamatória, principalmente nos membros superiores, podendo acometer a região do punho e mãos em 64,2% dos indivíduos sintomáticos, ressaltando a relevância dessa região abordada (Higuera; Ramírez, 2018; Paixão *et al.*, 2018; Presti *et al.*, 2016; Staples *et al.*, 2009).

A evolução para a fase crônica pode ocorrer em dois padrões distintos: doença inflamatória articular, semelhante à artrite reumatoide, observada em 5% dos casos e um envolvimento articular não inflamatório caracterizado principalmente pela dor e rigidez articular, encontrado em 95% dos casos. Os sintomas musculoesqueléticos não inflamatórios, associados à rigidez, muitas vezes incapacitantes, é o responsável pelo grande impacto pessoal, social e econômico da doença. Além disso, o tratamento instituído para a maioria destes casos, utilizando analgésicos e anti-inflamatórios, é pouco eficaz, principalmente em relação à artralgia dolorosa persistente (crônica) (Zaid *et al.*, 2018).

Os mecanismos fisiopatológicos da dor ME da FC ainda não estão bem definidos. A dor pode se apresentar por uma disfunção somática ou desregulação autonômica nas vias de nocicepção implementando uma sensibilização central ou medular (Carvajal *et al.*, 2017; Goupil; Mores, 2016). Recentemente, a associação internacional para o estudo da dor descreveu uma nova caracterização de dor, a nociplástica, que se apresenta com sensibilização central devido a alterações de processamentos nociceptivos, mas sem evidência de lesão tecidual ou do sistema somatossensorial (Kuchera, 2005).

O Tratamento Manipulativo Osteopático (TMO) trata as disfunções somáticas através de manipulações (Cerritelli *et al.*, 2017; Kuchera, 2005). Esse tratamento incorpora estratégias diagnósticas e terapêuticas que visam à homeostase e as inter-relações entre estrutura e função. O efeito dessa conduta é reduzir ou remover a disfunção somática identificada, modulando os mecanismos centrais e periféricos envolvidos na geração da dor. A modulação da sensibilização central tem sido associada à redução da dor, aumento das taxas de cura e melhora das funções somáticas e viscerais. De acordo com a literatura, ainda não há evidências sobre os efeitos de intervenções manuais sobre os sinais e sintomas decorrentes da Chikungunya.

O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos do TMO na diminuição das manifestações ME crônicas (dor e incapacidade funcional), em pacientes com febre chikungunya.

## METODOLOGIA

Este ensaio clínico foi realizado entre setembro 2020 a março de 2022, no ambulatório de reumatologia (especializado em Chikungunya), no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/PE, Brasil. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital das Clínicas (HC) da UFPE CAAE, número 60891916.8.0000.5208; Número do Parecer:1.849.487, registrado e aprovado pelo Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC; número de registro: RBR – 25nsK2n), sem financiamento externo.

Trata-se de um estudo controlado, cego para os avaliadores, cuja intervenção foi terapêutica manual, com TMO. Foi realizado em um período de seis semanas, onde os pacientes receberam 4 atendimentos, e du-

as reavaliações, uma com 15 dias e outra com 30 dias do último dia de tratamento, com intervalos de uma semana. A amostra foi obtida por meio de recrutamento e demanda espontânea do ambulatório, nos dias de consulta médica. Pacientes de ambos os sexos foram selecionados com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico confirmado de febre Chikungunya por sorologia, em tratamento clínico no ambulatório de Chikungunya e na fase crônica da doença (sintomas com duração superior a três meses). Os critérios de exclusão foram pacientes com doenças articulares inflamatórias prévias à infecção pelo CHIKV, doenças que comprometam a funcionalidade dos membros superiores, presença de outras doenças crônicas infecciosas ou neoplasias, pacientes que apresentavam déficit cognitivo, auditivo ou visual que impediavam a aplicação dos instrumentos de avaliação e pacientes que estavam realizando tratamento fisioterapêutico.

Foram selecionados para elegibilidade 70 pacientes, dos quais 60 foram eleitos para a randomização, 6 não atenderam aos critérios de inclusão e 4 recusaram-se a participar por diferentes motivos. Foram alocados 60 pacientes com FC, sendo 30 no grupo GO (Grupo Osteopatia) e 30 no GC (Grupo Controle). No seguimento foram perdidos 6 pacientes no GO e 10 no GC, mas no cálculo amostral foi estabelecido 20 pessoas em cada grupo. A população do estudo foi constituída por 44 (quarenta e quatro) indivíduos, sendo 24 no GO e 20 no GC, com dor e incapacidade funcional pós CHIKV, de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, domiciliados no Recife e região metropolitana, que se dispuseram, voluntariamente, a participar do estudo.

A amostra foi aleatoriamente randomizada a partir do programa Random Allocation 2.0®, que gerou uma sequência aleatória. A cada paciente incluído na pesquisa foi atribuído um número previamente sorteado e foi entregue em um envelope fechado, no qual havia a informação sobre o grupo que ele faria parte. Esse envelope só foi aberto pelo pesquisador, não cego, responsável por aplicar a intervenção. Os demais avaliadores foram cegos, em relação ao grupo ao qual o paciente fazia parte. O profissional responsável pela randomização não teve envolvimento com pesquisa.

A todos os sujeitos foi lido e explicado detalhadamente os procedimentos da pesquisa, e os que consentiram com a participação no estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os participantes dos dois grupos (GO e GC) foram submetidos aos procedimentos avaliativos do estudo: Ficha clínica (dados demográficos e clínicos incluindo: idade, sexo, escolaridade, comorbidades, uso de medicamento), EVA, Algometria, *Brief Pain Inventory Questionnaire (BPI)*, *Disabilities of the Arm (DASH)*, *Nine hole peg test (9HPT)*. Além disso, após a primeira TMO (S1) com duração média de 20 minutos, foram realizadas mais três sessões idênticas, com intervalo de uma semana, e por fim, na quarta sessão (S4) foram reavaliados todos os instrumentos avaliativos. Essas coletas ocorreram também nas reavaliações de retorno com 15 dias e com 30 dias da S4. Os sujeitos receberam orientações de não fazer uso de outros tratamentos fisioterapêuticos, anotar as medicações utilizadas e não praticar atividade física durante a participação no estudo.

O desfecho Primário de dor foi mensurado com o escore de intensidade da dor do BPI. Os demais instrumentos foram utilizados como desfecho secundário de dor e funcionalidade. Para dor foi utilizado a Escala Visual Analógica (EVA) de dor, medida e considerada clinicamente significativa com a redução de dois pontos na escala de dor (Farrar *et al.*, 2010). Para o algômetro de pressão (MED.DOR Ltda®, Brasil) (Jerez-Mayorga *et al.*, 2018), o limiar de dor por pressão foi mensurado a partir de duas aferições nos lados direito e esquerdo do processo espinhoso da vértebra C7, sendo a medida clinicamente significativa de redução na pressão de 2 kgcm<sup>2</sup>. Para o BPI foi considerado uma mínima diferença clínica e redução de 30% ou 2–3 pontos no escore (Wang *et al.*, 2011). Para avaliar a funcionalidade foi utilizado o *Disabilities of the Arm, Shoulder, Hand Questionnaire (DASH)*, um instrumento utilizado para medir a função de membro (Aktekin *et al.*, 2011), cuja mínima diferença clínica considerada é uma redução de 11 pontos no escore médio (Gumesson

*et al.*, 2006). O 9HPT “teste dos nove pinos e buracos” é instrumento utilizado para avaliar a destreza manual, sendo o menor tempo o melhor resultado, e nesse estudo 12% foi considerado a mínima diferença clínica.

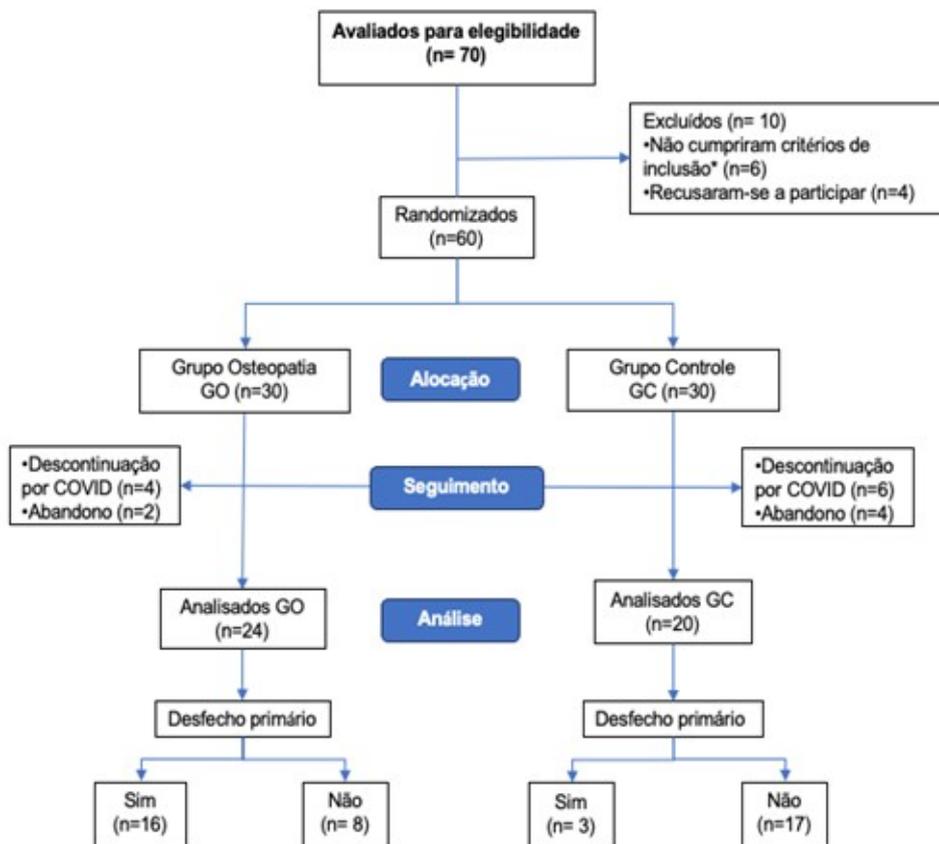
O protocolo de TMO foi aplicado por uma fisioterapeuta com especialização em osteopatia e foi composto por 7 técnicas: Inibição dos músculos suboccipitais, Rolamento alternativos dos ossos temporais, Técnica de compressão do quarto ventrículo (CV4), Técnica de articulação em lateroflexão, Técnica de articulação em rotação, Técnica funcional para anillo escapular e Técnica de Stretching do músculo peitoral maior.

Os participantes do GC receberam sham (placebo), e no atendimento individual o paciente foi posicionado para receber as técnicas, onde o terapeuta apenas tocava a mão no voluntário no mesmo lugar da técnica original, mantendo por poucos segundos, sem realizar movimentos descritos no procedimento, realizando assim, um efeito placebo. Após o período de intervenção placebo, no final do estudo esse grupo recebeu o protocolo de TMO.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

A amostra final do estudo foi constituída por 44 pacientes, a maioria do sexo feminino (95,0%), com média de idade 53,55 (16,5) anos e tempo médio de doença de 33 (16,5) meses. Na Figura 1 está ilustrado o fluxograma do estudo.

Figura 1 – Fluxograma do estudo.



Fonte: Os autores

Na Tabela 1 podem ser observados os resultados agrupados da amostra e divididos por grupos, assim como, as características demográficas, dados clínicos da população e as medicações utilizadas. Destaca-se que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados (Tabela 1). Na análise pré-intervenção foram observadas homogeneidade no GO e no GC (não houve diferença estatisticamente significativa), referentes aos instrumentos BPI, DASH, 9HPT, EVA e Algometria (Tabela 2).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas da população estudada com FC.

VARIÁVEIS	Dados Agrupados (n=44)	GO (n=24)	GC (n=20)	p valor
<b>Idade em anos (média, ±DP)</b>	53,55 (10,9)	52,3 (11,2)	54,8 (10,6)	0,3670**
<b>Sexo (n, %)</b>				
Masculino	2 (6,7%)	1 (5%)	1(5%)	0,6707*
Feminino	42 (93,3%)	19 (95%)	23 (95%)	
<b>Tempo de sintomas em meses (média, ±DP)</b>	33 (16,5)	36 (19)	30 (14)	
<b>Escolaridade (n, %)</b>				
Ensino fundamental	8 (18%)	3 (15%)	5 (21%)	
Ensino médio	16 (36%)	10 (50%)	6 (25%)	0,2665**
Ensino Superior	20 (45%)	7 (35%)	13 (54%)	
<b>Comorbidades (n, %)</b>				
Tabagismo	1 (2%)	1 (5%)	0	0,4545*
Hipertensão	18 (41%)	9 (45%)	9 (38%)	0,8447*
Doenças Cardiovasculares	1 (2%)	-	1 (4%)	1,0000*
Diabetes	9 (20%)	4 (20%)	5 (21%)	1,0000*
<b>Medicações (n, %)</b>				
Não	7 (16%)	4 (20%)	3 (12,5%)	0,6839*
Sim	37 (84%)	16 (80%)	21 (87,5%)	
<b>Amitriptilina (n, %)</b>	4 (9%)	2 (10%)	2 (8,33%)	1,0000*
<b>Anticonvulsivantes (n, %)</b>	4 (9%)	2 (10%)	2 (4,17%)	1,0000*
<b>Anti-inflamatório (n, %)</b>	7 (16%)	5 (25%)	2 (8,33%)	0,2752*
<b>Hidroxicloroquina (n, %)</b>	13 (30%)	6 (30%)	7 (29,17%)	1,0000*
<b>Prednisona (n, %)</b>	9 (20%)	6 (30%)	3 (12,5%)	0,2607*
<b>Sulfassalazina (n, %)</b>	3 (7%)	1 (5%)	2 (8,33%)	1,0000*
<b>MTX (n, %)</b>	1 (2%)	0	1 (4,17%)	1,0000*
<b>Analgésicos (n, %)</b>	14 (32%)	6 (30%)	8 (33,33%)	1,0000*

GC - Grupo controle; GO- Grupo Osteopatia; DP-Desvio padrão MTX: metotrexato; %:Percentual; (\*) Teste Exato de Fisher; (\*\*) teste t Student. Intervalo de confiança de 95%.

### Resultados após intervenção: Desfecho primário (Intensidade da dor – BPI)

Na análise do efeito do tratamento osteopático em relação ao desfecho primário foram comparados os escores, de forma quantitativa, tendo como referência a avaliação inicial. Uma outra análise, com abordagem categorizada, foi estimada o risco relativo, o odds ratio (razão de chances), Número Necessário para Tratar (NNT) e a eficácia do tratamento osteopático considerando os cutoff definidos para o desfecho (BPI intensidade). Do total de 24 pacientes do GO, 16 atingiram o desfecho primário, e no GC apenas 3 obtiveram o resultado de redução no escore. Houve uma redução estatisticamente significativa nas avaliações (S4, S5 e S6), quando comparadas a avaliação inicial (Tabela 3).

Tabela 2 – Comparação dos escores (BPI, DASH, 9HPT, EVA e ALGOMETRIA) pré-intervenção.

Características	GO	GC	p-valor
	(n = 24)	(n = 20)	
<b>Avaliação inicial dos escores</b>			
BPI* – Intensidade da dor (média, ± DP)	5,75 (2,2)	5,53 (1,9)	0,682
BPI* – Interferência da dor (média, ± DP)	46,4 (18,4)	42,0 (12,6)	0,285
DASH* – Incapacidade (média, ± DP)	74,5 (22,2)	73,7 (15,7)	0,884
9HPT** membro direito - Tempo em segundos (mediana (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> ))	22,4 (21,5 – 26,2)	25,0 (23,0 – 26,4)	0,135
9HPT** membro esquerdo – Tempo em segundos (mediana (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> ))	24,1 (20,4 – 27,8)	24,7 (23,3 – 27,1)	0,539
EVA* – Escala de dor (média, ± DP)	6,3 (2,2)	6,4 (1,7)	0,846
ALGOMETRIA* C7 direita - Kg/cm <sup>2</sup> (média, ± DP)	1795 (1001)	1400 (1030)	0,137
ALGOMETRIA* C7 esquerda - Kg/cm <sup>2</sup> (média, ± DP)	1667 (929)	1565 (1076)	0,722

\* Média ± dp: comparação pelo teste t de student; \*\* Mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>): comparação pelo teste Mann-Whitney; EVA - Escala Visual Analógica; GC - Grupo controle; GO - Grupo Osteopatia; BPI – Brief Pain Inventory; DASH - Disabilities of the Arm, Shoulder; 9HPT - Nine-hole peg test.

Tabela 3 – Apresentação do desfecho primário, efeito do TMO o em relação aos escores BPI de intensidade da dor na S4, S5 e S6.

Características	GO = 24 (n; %)	GC = 20 (n; %)	p-valor (p < 0,05)	RR (IC)	Eficácia (em %)	NNT (IC)**	Odds Ratio (IC)***
<b>BPI – Escore de intensidade*</b>							
S4	16 (66,7%)	3 (15,0%)	<0,001	4,4 (1,5 – 13,1)	<b>77,3%</b>	2,33 (1,45 - 6,06)	7,61 (1,44 - 40,33)
S5	14 (58,3%)	1 (5,0%)	<0,001	11,7 (1,7 – 81,2)	<b>91,5%</b>	2,17 (1,41 - 4,78)	11,4 (1,3 - 100,26)
S6	12 (54,5%)	2 (10,0%)	0,002	5,5 (1,4 – 21,4)	<b>81,2%</b>	2,78 (1,54 - 12,72)	5,4 (1,01 - 28,93)

\* Risco do grupo tratado ter sucesso quando comparado ao grupo controle; \*\* Número necessário para tratar.

### Desfecho primário – (Comparação Intragrupo)

Na análise das avaliações da S4, S5 e S6, quando comparadas a S1, no GO houve uma redução estatisticamente significativa. Já no grupo controle não houve diferença significativa quando comparados os diferentes momentos (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação das médias da S1 de intensidade da dor (BPI), com a S4, S5 e S6.

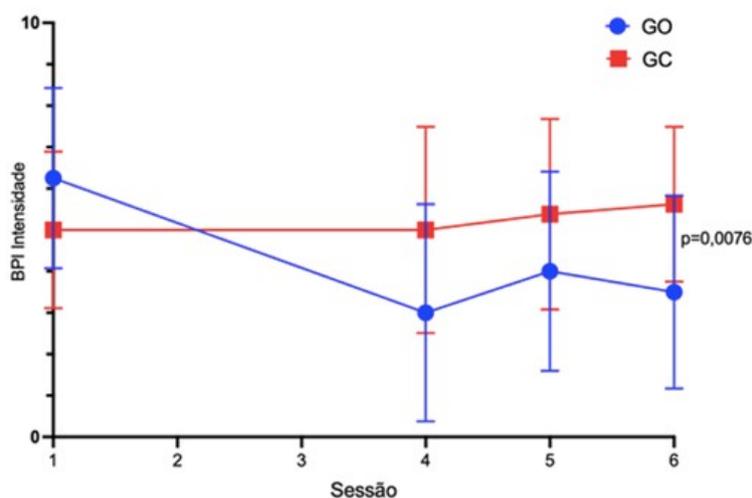
Escores	S1	S4	S5	S6	p valor* (S1 x S4)	p valor* (S1 x S5)	p valor* (S1 x S6)
<b>BPI – Intensidade da dor (média; ± DP)</b>							
<b>GO (n=24)</b>	5,65 (2,1)	3,65 (2,6)	4,07 (2,4)	4,03 (2,3)	0,001**	0,002**	0,016**
<b>GC (n=20)</b>	5,91 (2,0)	5,76 (2,5)	6,15 (2,3)	5,82 (1,9)	0,704	0,361	0,79

\* Teste t de student amostras pareadas – comparação intragrupos; \*\* Diferença estatisticamente significante ( $p < 0,05$ ).

### Desfecho primário – (Comparação entre os grupos)

Nos dados referentes às comparações das médias do GO *versus* GC, foi observado uma redução estatisticamente significativa no GO dos valores iniciais até a S6, quando comparado com o GC,  $p < 0,05$  (Figura 2).

Figura 2 – Comparação das medias do GO *versus* GC na intensidade da dor (BPI), durante a S4, S5 e S6. Média (P25 – P75): comparação pelo Teste t de student.



Ao se comparar as diferenças das médias do GO *versus* GC na S4, S5 e S6, foi utilizado: S1 – Si grupo tratado *versus* dif S1 – Si grupo placebo - Teste t de student). Os pacientes do GO tiveram diferenças de: S4 = 1,2; S5 = 1,84 e S6 = 1,45 pontos a menos que o GC, apresentando diferença estatisticamente significativa com um p valor de: S4 = 0,011; S5 = 0,021 e S6 = 0,042.

### Desfechos secundários

Na análise do efeito do TMO em relação ao desfecho secundário (melhora da dor, funcionalidade e manutenção da resposta), foram comparados escores quantitativos da S1 no BPI (Interferência da dor), EVA, Algometria, DASH e 9HPT com avaliações das S4, S5 e S6. Outra análise obteve risco relativo, o odds ratio, NNT e a eficácia do TMO, considerando nos cálculos os cortes definidos para o desfecho de cada instrumento. Nas S4, S5 e S6, os pacientes do GO atingiram o desfecho primário em maior número quando comparado ao GC. Houve redução estatisticamente significativa em quase todas avaliações apresentadas (Tabela 5).

Tabela 5 – Efeito do TMO considerando desfechos de melhora da dor, funcionalidade e manutenção da resposta, em relação ao escores BPI de interferência da dor, DASH, EVA, 9HPT, algometria nas S4, S5 e S6.

Escores	GO = 24 (n; %)	GC = 20 (n; %)	P- valor <sup>a</sup>	RR (IC)	Eficácia (% IC)	NNT (n; IC)**	Odds Ratio (IC)***
<b>BPI – Interferência da dor (Pontos)</b>							
S4	10 (41,66%)	2 (10%)	0,002	1,9 (1,19 - 3,04)	90,18% (2,04 - 0,19)	2,56 (1,5 - 8,14)	6,42 (1,21-34,19)
S5	14 (58,33)	1 (5%)	0,008	2,14 (1,38 - 3,33)	114,39% (2,33 - 0,38)	2,04 (1,38 - 4,07)	13,57 (1,55-118,68)
S6	12 (50%)	1 (5%)	0,027	2,38 (1,49 3,82)	138,5% (2,82 - 0,49)	1,85 (1,31 - 3,21)	19 (2,18 -165,46)
<b>DASH – capacidade funcional (Pontos)</b>							
S4	15 (62,5%)	7 (35%)	0,001	1,66 (0,94 - 2,97)	66,75% (1, 97-0,06)	3,7 (1,8-100,18)	3,095 (0,9 - 10,65)
S5	16 (66,66%)	5 (25%)	0,031	2,19 (1,19-4, 02)	118,97% (3,02 - 0,19)	2,4 (1,47 - 6,78)	6 (1,6 - 22,48)
S6	16 (66,66%)	4 (20%)	0,269	2,19 (1,19 - 4,02)	118,97% (3,02 - 0,19)	2,4 (1,47 - 6,78)	6 (1,6 - 22,48)
<b>EVA – Escala de dor (Pontos)</b>							
S4	23 (95,83%)	5 (25%)	<0,001	13,24 (1,97 - 89, 03)	122,19% (88,03-0,97)	1,32 (1,06 - 1,74)	69 (7,32- 650,38)
S5	17 (70,83%)	5 (25%)	0,023	2,43 (1,27-4, 67)	143,08% (3,67 - 0,27)	2,17 (1,4 - 5,17)	7,28 (1,91 - 27,86)
S6	15 (62,5%)	3 (15%)	0,043	2,4 (1, 37 - 4,25)	140,75% (3,25 - 0,37)	2,04 (1,35 - 4,24)	9,44 (2,15 - 41,47)
<b>9HPT membro direito (Seg)</b>							
S4	18 (75%)	6 (30%)	0,129	1,89 (0,94 - 3,79)	88,95% (2,79 - 0,06)	3,23 (1,66 - 39,17)	3,66 (1,02 - 13,14)
S5	16 (66,66%)	9 (45%)	0,651	1,44 (0,8 - 2,61)	44,14% (1, 61 - 0,2)	5 (2,03 - 9,92)	2,22 (0,64 - 7,66)
S6	12 (50%)	5 (25%)	0,043	1,59 (0,94 - 2,68)	59,01% (1, 68 -0,06)	3,85 (1,82 - 40,97)	3,0 (0,83 - 10,9)
<b>9HPT membro esquerdo (Seg)</b>							
S4	13 (54,16%)	9 (45%)	0,09	1,18 (0,69 - 2,04)	18,20% (1,04 - 0,31)	11,11 (2,6 - 4,95)	1,44 (0,44-4,76)
S5	13 (54,16%)	7 (35%)	0,072	1,41 (0,83 - 2,44)	41,92% (1,44 - 0,17)	5,26 (2,08 - 10,33)	2,19 (0,65 - 7,44)
S6	13 (54,16%)	8 (40%)	0,491	1,39 (0,8 - 2,44)	3,978% (1,44- 0,2)	5,56 (2,13 - 9,23)	2,1 (0,63 - 7,03)
<b>ALGO membro direito (Kgcm)</b>							
S4	13 (54,16%)	11 (55%)	0,545	0,98 (0,5 - 1,69)	14,5% (0,69 - 0,43)	100 (3,48 - 3,3)	0,96 (0,29 - 3,3,18)
S5	13 (54,16%)	10 (50%)	0,1538	0,81 (0,46 -1,46)	18,2% (0,46 - 0,54)	8,33 (4,55 - 2,2)	0,61 (0,15 - 2,54)
S6	12 (50%)	6 (30%)	0,602	1,44 (0,85 - 2,45)	44,37% (1,45b-0,15)	5 (2,02 11,76)	2,33 (0,67 - 8,12)

ALGO membro esquerdo (Kgcm)							
S4	15 (62,5%)	7 (35%)	0,826	1,66 (0,94 - 2,97)	66,75% (1,97 - 0,06)	3,7 (1,8 - 100,18)	3,09 (0,9 - 10,65)
S5	12 (50%)	8 (40%)	0,867	1,2 (0,7 - 2,05)	20% (1,05 - 0,3)	10 (2,54 - 5,17)	1,5 (0,45 - 4,98)
S6	11 (45,82%)	8 (40%)	0,696	1,11 (0,65 - 1,91)	11,35% (0,91 - 0,35)	16,67 (2,82 - 4, 22)	1,26 (0,38 - 4,22)

<sup>a</sup>Teste t de student para amostras pareadas – comparação intragrupos; \* Risco do grupo tratado ter sucesso quando comparado ao grupo controle; \*\* Número necessário para tratar; \*\*\*Razão de chances.

### Desfecho Secundário – (Comparação Intragrupo)

As médias do GO apresentaram redução estatisticamente significativas, comparando S1 com S4, S5 e S6, no BPI (interferência da dor), EVA, DASH e 9HPT (membros direito e esquerdo), valor de  $p < 0,005$ . Já no GC, não houve diferença significativa quando comparados os diferentes momentos. Na análise do escore da Algometria (membros direito e esquerdo), não houve diferença estatística quando comparados os diferentes momentos com o momento inicial, nos dois grupos, conforme resultados expressos na Tabela 6.

Tabela 6 – Comparação das médias iniciais (S1) da interferência da dor (BPI), DASH, EVA,9HPT e algometria com as S4, S5 e S6.

Escores	S1	S4	S5	S6	p-valor* S1 x S4	p-valor* S1 x S5	p-valor* S1 x S6
<b>BPI – Interferência da dor (média; ± DP)</b>							
GO	6,12 (62)	3,04 (2,9)	3,32 (2,8)	3,45 (3,12)	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
GC	5,88 (2,01)	5,31 (2,24)	5,77 (1,65)	5,41 (2,42)	0,243	0,663	0,303
<b>DASH – Capacidade funcional (média; ± DP)</b>							
GO	75,6 (24,1)	56,8 (24,4)	58,2 (25,3)	60,3 (27,1)	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	0,005 <sup>a</sup>
GC	72,1 (17,7)	73,4 (18,9)	76,4 (17,5)	66,3 (18,4)	0,586	0,158	0,314
<b>EVA – Escala de dor (média; ± DP)</b>							
GO	6,5 (2,3)	2,5 (2,4)	3,4 (2,8)	3,8 (2,9)	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
GC	6,4 (1,8)	6,0 (1,9)	5,6 (2,4)	6,0 (2,3)	0,267	0,076	0,324
<b>9HPT membro direito - Tempo em segundos (média; ± DP)</b>							
GO	25,5 (8,3)	20,3 (5,4)	20,8 (5,3)	21,1 (5,8)	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
GC	24,6 (5,2)	22,2 (3,5)	22,4 (3,9)	22,6 (3,9)	0,003 <sup>c</sup>	0,007 <sup>c</sup>	0,019 <sup>c</sup>
<b>9HPT membro esquerdo - Tempo em segundos (média; ± DP)</b>							
GO	25,0 (7,0)	20,9 (4,3)	21,8 (4,9)	21,4 (4,5)	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
GC	25,1 (3,9)	23,4 (3,6)	23,2 (3,4)	22,5 (5,7)	0,027 <sup>c</sup>	0,037 <sup>c</sup>	0,048 <sup>c</sup>
<b>ALGOMETRIA C7 membro direito – Kgcm<sup>2</sup> (média; ± DP)</b>							
GO	1714 (1098)	1835 (1543)	2169 (1755)	1786 (1852)	0,705	0,345	0,871
GC	1439 (1088)	2113 (1146)	1724 (1200)	1783 (1180)	0,105	0,452	0,301
<b>ALGOMETRIA C7 membro esquerdo – Kgcm<sup>2</sup> (média; ± DP)</b>							
GO	1524 (941)	2028 (1731)	1891 (1524)	1787 (892)	0,155	0,194	0,535
GC	1565 (1076)	1958 (1128)	1995 (938)	1577 (1190)	0,292	0,094	0,961

<sup>a</sup> Teste t de student para amostras pareadas – comparação intragrupos; <sup>b</sup> Teste t de student – comparação entre grupos; <sup>c</sup> Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ); <sup>d</sup> Teste t de student – comparação da redução do escore entre grupos nos diferentes momentos (dif S1 – S<sub>i</sub> grupo tratado versus dif S1 – S<sub>i</sub> grupo placebo).

### Desfecho Secundário – (Comparação entre os grupos)

Para as análises entre os grupos (GO e GC), comparando-se as diferenças de médias do escore nos diferentes momentos (S4, S5 e S6), foi utilizado S1 – Si grupo tratado versus dif S1 – Si grupo placebo, utilizando o Teste *t* de Student.

Os pacientes submetidos à osteopatia em todos os instrumentos avaliados, obtiveram diferenças estatisticamente significativas na redução das médias em relação aos pacientes do grupo controle. No BPI (Interferência da dor), a redução foi respectivamente 17,4; 15,7 e 18,8 pontos, na EVA, foi em média 3,6; 2,3 e 2,2) pontos, já no DASH foi de 20,1; 21,7 e 10,5 pontos, e por último, no 9HP foi de 2,8; 2,5 e 2,8 pontos.

Na redução média da algometria não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos diferentes momentos. Os pacientes submetidos ao tratamento apresentaram uma maior redução em relação aos pacientes do grupo controle, sendo no membro direito 552; 170 e 277 gramas; já no membro esquerdo, obtiveram 110; 63 e 134 gramas.

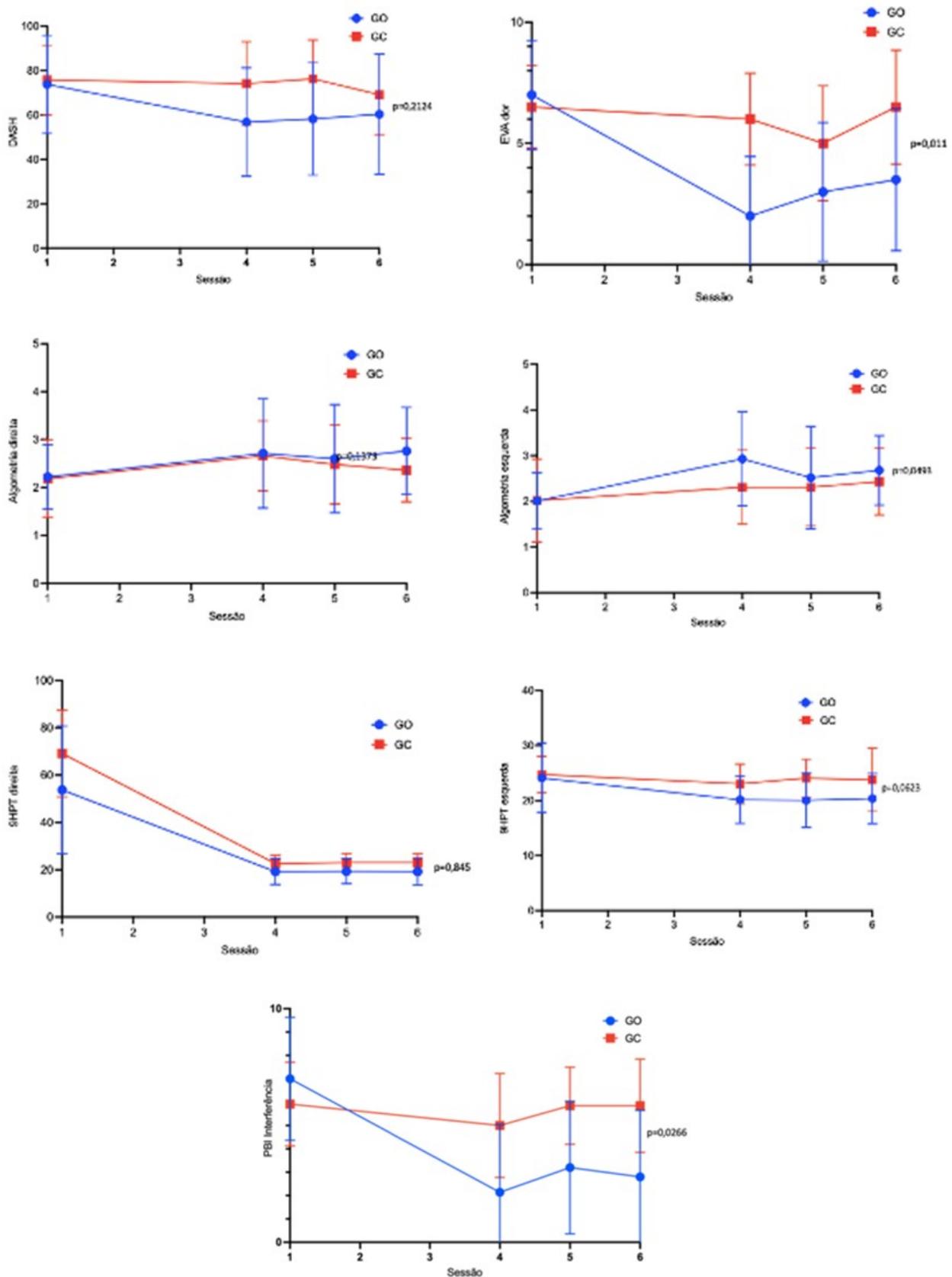
Nas comparações das médias do GO versus GC, nos instrumentos BPI (Interferência da dor), EVA, DASH e 9HPT foi observado uma redução estatisticamente significativa no GO dos valores iniciais até a S6, quando comparado com o GC,  $p < 0,05$ , exceto na algometria esquerda e direita que não diferença significativa (Figura 3).

Poucos estudos avaliaram o TMO na melhora da dor de doenças articulares inflamatórias crônicas periféricas com característica mista (nociplástica e neuropática) (Chimenti *et al.*, 2018), ou mesmo na dor generalizada, como a fibromialgia. Por outro lado, o papel benéfico da terapia manual na modulação da dor está bem estabelecido na literatura (Ekici *et al.*, 2017; Mazloun *et al.*, 2018). A partir disto, os pesquisadores tiveram o cuidado em definir o protocolo do estudo com base nos procedimentos adotados nas práticas clínicas, que se propõem a atender pacientes com dor crônica nessa região abordada.

Em relação à análise da eficácia do TMO na intensidade da dor, esse estudo mostrou que houve uma redução significativa nas sessões S4, S5 e S6, e após as quatro aplicações do TMO, quando comparada à sessão inicial. Outro resultado obtido foi que a maior parte dos pacientes do GO (13) atingiram o desfecho primário, o que não foi observado no GC, onde apenas (3) obtiveram o resultado de redução no escore. Nesse sentido, estudos também demonstram os efeitos da melhora da dor após TMO, contudo, em outras condições ME crônica após o tratamento com recursos terapêuticos manuais, principalmente em pacientes acometidos por artrites e/ou artralguas (Mazloun *et al.*, 2018; Franzetti *et al.*, 2021).

Nossos resultados demonstraram que, para intensidade da dor, na comparação intragrupo, houve uma redução estatisticamente significativa no GO, no entanto, no grupo controle não houve melhora significativa, quando comparados os diferentes momentos. Essa analgesia tem sido demonstrada por meio de vários mecanismos, tais como: cascatas de respostas neurofisiológicas no sistema nervoso central e periférico, incluindo sistemas opioides, não opioides e serotoninérgicos, que contribuem para mudanças na sensibilidade dolorosa, resultante do estímulo recebido e conseqüente melhora da capacidade funcional (Franzetti *et al.*, 2021).

Figura 3 - Comparação das médias do GO versus GC no BPI – interferência da dor, EVA, Algemetria, DASH, 9HPT, durante a S4, S5 e S6. Média (P25 – P75), utilizando pelo Teste t de student.



Nos dados referentes às comparações das médias de intensidade da dor entre os grupos, foi observada uma redução estatisticamente significativa no GO em todos os momentos avaliados, mostrando não só que atingiu o desfecho, mas que também conseguiu manter a melhora da intensidade da dor.

As recomendações para tratamento não farmacológico têm como objetivo redução da dor e manutenção da função articular (Marques *et al.*, 2017), objetivos estes similares à reorganização mecânica que acontece durante a manipulação mediada pelos proprioceptores aos elementos neurais das vias aferentes no SNC, que faz o processamento e os ajustes das respostas motoras em seus centros (Nogueira, 2018).

Na interferência da dor e funcionalidade foi observada uma redução estatisticamente significativa no GO em relação ao GC, bem como, uma melhora no GO nos momentos pós-intervenção e manutenção da resposta ao tratamento, enquanto o GC não apresentou diferença quando comparados os diferentes momentos. Essa redução pode estar relacionada à modulação da dor no sistema nervoso, atuando em alvos locais, espinhais e nos centros superiores (córtex cerebral, tálamo e sistema nervoso autônomo) (Coronado *et al.*, 2012).

Segundo Tettambel (2001), o TMO isoladamente ou em combinação a outras terapias, oferece uma oportunidade de tratar a dor da artrite. Corroborando assim, com um ensaio observacional com acompanhamento, onde pacientes com dores crônicas com cuidados de rotina sobre dor e funcionalidade, que foram tratados com osteopatia, alcançaram mudanças benéficas após a intervenção (Rotter *et al.*, 2021).

Pacientes na fase crônica da FC podem evoluir em dois padrões distintos: um padrão articular inflamatório crônico, que ocorre em cerca de 5% dos casos, e um padrão ME não inflamatório, difuso ou localizado, presente na maioria dos pacientes, caracterizado por dor, rigidez e limitação articular, muitas vezes incapacitante (Javelle *et al.*, 2015; Sales, 2018). Alguns trabalhos publicados têm demonstrado que o TMO é uma estratégia eficiente para melhorar a capacidade funcional em pacientes com dor crônica, como foi demonstrado em nosso estudo (Altinbilek, 2018).

Outros resultados demonstraram uma redução estatisticamente significativa nas diferenças das médias de dor e funcionalidade, obtidas pelas pontuações dos instrumentos avaliados, onde o GO apresentou uma redução nos escores em relação ao GC, exceto na algometria que apresentou redução na dor a pressão, porém não estatisticamente significativa. Os pacientes com dor mista apresentaram maior complexidade clínica, mais comorbidades e fatores psicossociais mais adversos, podendo levar a uma dificuldade de interpretação do estímulo tátil dos pacientes por sobreposição de outras dores (Trouvin, Perrot, 2019).

Sales *et al.* (2018) relatam que a artralgia que persiste na fase crônica da doença é debilitante e pode levar a prejuízo na vida do indivíduo, com artrite incapacitante que afeta a sua mobilidade, necessitando assim, de tratamento com associações e de longo uma vez que, a dor nas articulações é citada como o sintoma mais típico da doença, com uma taxa variável de persistência.

Nesse estudo foi demonstrado que existe uma grande probabilidade do indivíduo submetido ao TMO apresentar uma redução da dor e aumento da funcionalidade, a partir dos dados observados no grupo tratado em comparação ao GC. E, para esse resultado ser obtido é necessário que apenas um pequeno número de pacientes sejam tratados com essa técnica. É importante evidenciar que os nossos dados podem auxiliar fisioterapeutas, médicos e pacientes no processo de tomada de decisão clínica ao recomendar essa intervenção.

Apesar de não fazer parte dos desfechos definidos para o estudo, algumas observações foram feitas pelos pacientes ao final da intervenção, como melhora da qualidade de vida e uma satisfação individual com o tratamento. Destaca-se também que nenhum dos participantes apresentou efeito colateral ou adverso ao procedimento.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este é o primeiro estudo controlado randomizado, que avaliou o efeito TMO em pacientes com manifestações ME na fase crônica da FC. Por meio dele, após 4 sessões de tratamento, foi possível demonstrar a eficácia do TMO na redução da dor e melhora da capacidade funcional, com 15 dias e com 30 dias do último atendimento, ocorrendo a manutenção desses resultados.

Nossos resultados apresentaram homogeneidade nas comparações de todos os instrumentos pré-intervenção e nas características demográficas e clínicas, onde não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados.

Algumas limitações devem ser consideradas em nosso estudo como a escolha das técnicas de forma individualizada, uma vez que é necessário seguir um protocolo, sendo assim, não sendo possível tratar as individualidades dos pacientes, além de não abordar todas as articulações acometidas. Outro fator limitante foi a questão dos princípios éticos, os quais não permitam a interrupção da medicação em curso dos pacientes, sendo assim, o TMO não foi o tratamento isolado, em alguns casos. No entanto, destaca-se que nesse estudo, o uso de drogas foi monitorado durante o protocolo e não foram observadas diferenças entre os grupos ou no final da intervenção. Outras limitações, foram o número de participantes por grupo, o grau de perda da amostra com a pandemia, além de uma possível separação do grupo por tempo de diagnóstico. Associado a que, para fins de pesquisa, há poucas evidências disponíveis para apoiar as escolhas das técnicas, pelo simples fato deste ser o primeiro estudo que aplica TMO em pacientes com FC. Outra limitação está relacionada ao TMO que possuem níveis de subjetividade palpatória, dependendo muito da experiência do terapeuta, podendo comprometer a reprodutibilidade do estudo. O TMO demonstrou ser eficaz na redução da dor dos pacientes com manifestações ME na fase crônica da FC. Os pacientes tratados com o TMO apresentaram melhora da dor e funcionalidade pós-intervenção e nas reavaliações, houve manutenção da melhora da dor e funcionalidade, nas reavaliações de 15 dias e 30 dias, nos pacientes tratados.

## REFERÊNCIAS

- AKTEKIN, L. A.; ESER, F.; BAS, B. M.; SIVAS, F.; BODUR, H. Disability of Arm Shoulder and Hand Questionnaire in rheumatoid arthritis patients: relationship with disease activity. **Rheumatology International**, v. 31, n. 6, p. 823–6, 2011
- ALTINBILEK, T. Osteopathic manipulative treatment improves function and relieves pain in knee osteoarthritis: A single-blind, randomized-controlled trial. **Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 64, n. 2, p. 114–20, 2018.
- CARVAJAL, A. M.; PARDO, R. P.; JAVELLE, E.; SIMON, F.; ALDIGHERI, S.; HORVARTH, H. *et al.* Interventions for treating patients with chikungunya virus infection-related rheumatic and musculoskeletal disorders: A systematic review. **PLoS One**, v. 12, n. 6, p. e0179028, 2017.
- CERRITELLI, F.; CHIACCHIARETTA, P.; GAMBI, F.; FERRETTI, A. Effect of Continuous Touch on Brain Functional Connectivity is Modified by the Operator's Tactile Attention. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, p. 368, 2017.
- CHIMENTI, R. L.; FREY-LEI, L. A.; SLUKA, K. A. Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. **American Physical Therapy**, v. 8, n. 5, p. 1-14, 2018.
- CORONADO, R. A.; GAY, C. W.; BIALOSKY, J. E.; CARNABY, G. D.; BISHOP, M. D.; GEORGE, S. Z. Changes in pain sensitivity following spinal manipulation: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 22, n. 5, p. 752-67, 2012.

- EKICI, G.; UNAL, E.; AKBAYRAK, T.; VARDAR-YAGLI, N.; YAKUT, Y.; KARABULUT, E. Effects of active/passive interventions on pain, anxiety, and quality of life in women with fibromyalgia: randomized controlled pilot trial. **Women Health**, v. 57, n. 1, p. 88–107, 2017.
- ESSACKJEE, K.; GOORAH, S.; RAMCHURN, S. K.; CHEENEESHASH, J.; WALKER-BONE, K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. **Postgraduate Medical Journal**, v. 89, n. 1054, p. 440–7, 2013.
- FARRAR, J. T.; PRITCHETT, Y. L.; PRAKASH, A.; CHAPPELL, A. The clinical importance of changes in the 0 to 10 Numeric Rating Scale for worst, least and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders. **Journal of Pain**, v. 11, p. 109-18, 2010.
- FRANZETTI, M.; DRIES, E.; STEVENS, B.; BERKOWITZ, L.; YAO, S. C. Support for osteopathic manipulative treatment inclusion in chronic pain management guidelines: A narrative review. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 121, n. 3, p. 307–17, 2021.
- GOUPIL, B. A.; MORES, C. N. A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis. **The Open Rheumatology Journal**, v. 10, p. 129-140, 2016.
- GUMMESSON, C.; WARD, M. M.; ATROSHI, I. The shortened disabilities of the arm, shoulder, and hand questionnaire (Quick DASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 1, p. 1-7, 2006.
- HIGUERA, A.; RAMÍREZ, J. D. Molecular epidemiology of Dengue, Yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: An Update. **Acta Tropica**, v. 190, p. 99-111, 2018.
- JAVELLE, E.; RIBERA, A.; DEGASNE, I.; GAÜZÈRE, B. A.; MARIMOUTOU, C.; SIMON, F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in reunion island from 2006-2012. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003603, 2015.
- JEREZ-MAYORG, D.; DOS ANJOS, C. F.; MACEDO, M. C.; FERNANDES, I. G.; AEDO-MUÑOZ, E.; INTELANGELO, L.; BARBOSA, A. C. Instrumental validity and intra/inter-rater reliability of a novel low-cost digital pressure algometer. **PeerJ**, v. 12, n. 8, p. e10162. 2008.
- KUCHERA, M. L. Osteopathic manipulative medicine considerations in patients with chronic pain. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 105, p. 29-36, 2005.
- MARQUES, C. D. L. *et al.* Recomendações da sociedade brasileira de reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. parte 1 – diagnóstico e situações especiais. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 57, p. 421-437, 2017.
- MAZLOUM, V.; RABIEI, P.; RAHNAMA, N.; SABZHEPARVAR, E. The comparison of the effectiveness of conventional therapeutic exercises and Pilates on pain and function in patients with knee osteo- arthritis. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 31, p. 343–348, 2018.
- NOGUEIRA, L. A. C. Neurophysiology of manual therapy. **Fisioterapia Brasil**, v. 9, n. 5, p. 414–121, 2008.
- PAIXÃO, E. S.; RODRIGUES, L.C.; COSTA, M. C. N.; ITAPARICA, M.; BARRETO, F.; GÉRARDIN, P. *et al.* Chikungunya chronic disease: A systematic review and meta-analysis. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 112, n. 7, p. 301–16, 2018.
- PRESTI, A. L.; CELLA, E.; ANGELETTI, S.; CICOZZI, M. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of Chikungunya virus: An updating review. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 41, p. 270-278, 2016.
- ROTTER, G.; BINTING, S.; TISSEN-DIABATÉ, T.; ORTIZ, M; BRINKHAUS, B. Osteopathic Medicine in Four Chronic Musculoskeletal Pain Diseases: An Observational Trial with Follow-Up. **Complementary Medicine Research**, v. 29, n. 1, p. 53-66, 2021.
- SALES, G. M. P. G. Treatment of chikungunya chronic arthritis: A systematic review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, n. 1, p. 63-70, 2018.
- STAPLES, J. E.; BREIMAN, R. F.; POWERS, A. M. Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 6, p. 942-948, 2009.
- TETTAMBEL, M. A. Osteopathic treatment considerations for rheumatic diseases. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 101, n. S42, p. 18- 20, 2001.

---

TROUVIN, A. P.; PERROT, S. New concepts of pain. **Best Practice Research Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 3, p. 101415, 2019.

WANG, Y. C.; MAGASI, S. R.; BOHANNON, R. W.; REUBEN, D. B.; MCCREATH, H. E.; BUBELA, D. J.; GERSHON, R. C.; RYMER, W. Z. Assessing Dexterity Function: A Comparison of Two Alternatives for the NIH Toolbox. **Journal of Hand Therapy**, v. 24, n. 4, p. 313–21, 2011.

ZAID, A.; GÉRARDIM, P.; TAYLOR, A.; MOSTAFAVI, H.; MALVY, D.; MAHALINGAM, S. Chikungunya Virus Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Patient Management. **Arthritis Rheumatology**, v. 70, n. 4, p. 484-495, 2018.

