



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**  
**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

O papel das citocinas no apoio à monitorização e diagnóstico das condições alvo ao tratamento osteopático: Revisão sistemática da literatura

David Coelho

Professora Doutora Ana Sofia Tavares

**Mestrado de Tecnologias Clínico-Laboratoriais**

*Lisboa, 2022*



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**

**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

O papel das citocinas no apoio à monitorização e diagnóstico das  
condições alvo ao tratamento osteopático: Revisão sistemática  
da literatura

David Coelho

Professora Doutora Ana Sofia Tavares

Júri:

Professora Doutora Carla Sofia Cláudio Martinho Neto

Professora Doutora Edna Soraia Gregório Ribeiro

**Mestrado de Tecnologias Clínico-Laboratoriais**

*Lisboa, 2022*



## Agradecimentos

*Aos meus pais, por me terem ajudado a chegar até aqui.*

*À minha família e amigos por todo o apoio e motivação.*

*À Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa pela sua dedicação e apoio no ensino e  
investigação.*

*A todos os professores constituintes docentes no mestrado de Tecnologias Clínico Laboratoriais,  
com especial menção à professora Edna Ribeiro pela ajuda na escolha de tema, e à  
documentalista Maria da Luz Antunes pelo auxílio oferecido no processo de pesquisa.*

*Um especial agradecimento à minha Professora Orientadora Ana Tavares, por todo o apoio,  
orientação e encorajamento.*

## Resumo

A Osteopatia é uma ciência holística baseada no diagnóstico diferencial, tratamento e promoção da saúde, sem recurso a fármacos ou a cirurgia. A utilização de citocinas como marcadores biológicos com uma importante função na comunicação entre os sistemas imunológico e nervoso tem permitido confirmar a eficácia clínica da osteopatia, de um ponto de vista laboratorial e analítico. Os objetivos desta revisão sistemática são investigar qual a relação entre os vários tipos de citocinas e os sinais, sintomas ou queixas apresentadas em consulta de osteopatia, e determinar que citocinas possuem evidência científica para ser utilizadas no apoio ao diagnóstico/monitorização das condições alvo ao tratamento osteopático. Foram seguidas as diretrizes PRISMA, tendo sido incluídos 5 artigos com recurso às bases de dados eletrónicas Pubmed, Web of Science, Scopus e iJom, durante o processo de pesquisa realizado entre fevereiro e abril de 2022. Apenas foram incluídos estudos experimentais publicados após 2000 em português e inglês, com o foco em pacientes adultos que apresentassem queixas músculo-esqueléticas sujeitos a uma análise dos níveis de citocinas e a uma intervenção osteopática. Com base nos resultados obtidos, verificou-se que as citocinas como IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1, MIP-1 $\alpha$  e G-CSF podem ser utilizadas como marcadores biológicos na investigação em Osteopatia, porém com algumas limitações descritas pelos próprios autores como a dificuldade do processo de medição das mesmas. É necessário realizar mais investigação dentro desta área a fim de ultrapassar algumas destas limitações.

**Palavras-chave:** “osteopatia”; “tratamento osteopático”; “medicina osteopática”; “citocinas”

## **Abstract**

Osteopathy is a holistic science based on differential diagnosis, treatment, and health promotion, without the use of drugs or surgery. The use of cytokines as biological markers with an important role in the immunological and nervous communication has allowed to confirm the clinical efficacy of osteopathy, from a laboratory and analytical point of view. The objectives of this systematic review are to investigate the relation between the various types of cytokines and the signs, symptoms or complaints presented in an osteopathy consultation, and to determine which cytokines have scientific evidence to be used to support the diagnosis/monitoring of target conditions for osteopathic treatment. The PRISMA guidelines were followed, and 5 articles were included using the electronic databases Pubmed, Web of Science, Scopus and iJom, during the research process carried out between February and April 2022. Only experimental studies published after 2000 in Portuguese and English were accepted, focusing on adult patients with musculoskeletal complaints subjected to an analysis of cytokine levels and an osteopathic intervention. Based on the results obtained, we found that cytokines such as IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1, MIP-1 $\alpha$  and G-CSF can be used as biological markers in Osteopathy research, however, with some limitations described by the authors themselves, such as the difficulty in the measurement process. More research is needed within this area in order to overcome some of these limitations.

**Keywords:** “osteopathy”; “osteopathic treatment”; “osteopathic medicine”; “cytokines”

# Índice Geral

Índice de Tabelas.....	x
Índice de Figuras .....	xi
Lista de Abreviaturas .....	xii
1. Introdução .....	1
2. Revisão da Literatura .....	3
2.1 Osteopatia .....	3
2.2 Citocinas .....	4
2.2.1 Interleucina 1 .....	5
2.2.2 Interleucina 2 .....	6
2.2.3 Interleucina 4 .....	6
2.2.4 Interleucina 6 .....	6
2.2.5 Interleucina 8 .....	7
2.2.6 Interleucina 10 .....	7
2.2.7 Fator de Necrose Tumoral – Alfa .....	8
2.2.8 Proteína Quimioatrativa de Monócitos-1 .....	8
2.2.9 Proteína Inflamatória de Macrófagos 1-Alfa .....	9
2.3 Citocinas como Marcadores Biológicos .....	9
2.4 Pergunta de investigação .....	10
2.5 Relevância e Pertinência do Estudo.....	10
3. Metodologia .....	12
3.1 Método.....	12
3.2 Formulação da Pergunta de Investigação .....	12
3.3 Estratégia de Pesquisa .....	12
3.4 Critérios de Elegibilidade .....	14
3.5 Seleção dos estudos .....	15
3.6 Extração de dados.....	15
3.7 Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Enviesamento .....	15
4. Resultados .....	17
4.1 Seleção dos Estudos.....	17

4.2	Caraterísticas dos estudos.....	17
4.3	Avaliação do risco de enviesamento/ Avaliação da qualidade.....	22
4.4	Pontos Chave e Conclusões.....	22
5.	Discussão.....	25
6.	Conclusão.....	29
7.	Referências Bibliográficas.....	31
8.	Apêndice.....	38
8.1	Apêndice-1.....	38

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Pontos de Avaliação Escala de PEDro.....	16
<b>Tabela 2</b> - Matriz de dados .....	18
<b>Tabela 3</b> - Técnicas Osteopáticas utilizadas em cada estudo .....	20
<b>Tabela 4</b> - Tratamentos placebo utilizados nos grupos de controlo de cada estudo.....	21
<b>Tabela 5</b> - Pontos Chave de cada Estudo .....	23
<b>Tabela 6</b> - Avaliação escala de PEDro .....	38

# Índice de Figuras

<b>Figura 1 - Diagrama PRISMA</b> .....	13
-----------------------------------------	----

## Lista de Abreviaturas

**OMT** - Tratamento manipulativo osteopático Ou Tratamento manual osteopático

**IL-1** - Interleucina 1

**IL-1 $\alpha$**  – Interleucina-1 alfa

**IL-1 $\beta$**  - Interleucina-1 beta

**IL-2** - Interleucina-2

**IL-4** - Interleucina-4

**IL-6** - Interleucina-6

**IL-8** - Interleucina-8

**IL-10** - Interleucina-10

**TNF- $\alpha$**  - Fator de necrose tumoral-alfa

**PCR** - Proteína C-reativa

**Anti-HSV-1** - Anticorpos Herpes simples 1

**Anti-HSV-2** - Anticorpos Herpes simples 2

**Anti-EBV** - Anticorpos antivírus Epstein-Barr

**MCP-1** - Proteína quimioatrativa de monócitos-1

**MIP-1 $\alpha$**  - Proteína inflamatória 1 alfa de macrófagos

**G-CSF** - Fator estimulador de colónias de granulócitos

**PGE2** - Prostaglandina E2

**RS** – Revisão Sistemática

**DC** – David Coelho (autor e investigador principal)

**AT** – Ana Tavares (professora orientadora e investigador secundário)

**EUA** - Estados Unidos da América

# 1. Introdução

---

No âmbito do Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais, na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL), foi proposta a realização de um trabalho final de curso, com escolha de tema livre, associado à área clínica e laboratorial.

Após muita reflexão, e com o auxílio da Professora Edna Ribeiro, ficou determinado a elaboração de um trabalho que correlacionasse a minha área profissional, a Osteopatia, com o laboratório. Como osteopata e profissional de saúde, considero ser fundamental a realização de uma investigação contínua que permita assegurar a qualidade, segurança e rigor de uma prática clínica baseada na evidencia científica.

Nos últimos anos a utilização de biomarcadores, como citocinas, tem permitido confirmar a eficácia clínica da osteopatia, de um ponto de vista laboratorial e analítico. As citocinas são pequenas proteínas secretadas por células, que desempenham um importante papel na comunicação entre o sistema nervoso e o sistema imunológico <sup>1</sup> Muitas vezes encontram-se envolvidas nos processos de iniciação e persistência da dor, processos inflamatórios e progresso da hiperalgesia e alodinia <sup>2</sup>. Estes processos são muitas vezes sinais e sintomas nos quais a osteopatia pode incidir, permitindo o reequilíbrio da homeostasia <sup>3,4</sup>.

Foi então que, após uma breve pesquisa dentro desta temática, propus a realização de uma revisão sistemática da literatura, que permitirá acrescentar conhecimento e desenvolver evidência dentro de uma área específica da investigação em Osteopatia que se encontra reduzida e dispersa. Também, e como mencionado anteriormente, esta revisão servirá como contributo para a realização de uma prática osteopática mais segura e eficaz, e com base na evidência, que são os primórdios e fundamentos para o avanço desta ciência enquanto área da saúde.

Assim, a presente revisão sistemática da literatura tem como objetivos investigar qual a relação entre os vários tipos de citocinas e os sinais, sintomas ou queixas apresentadas em consulta de osteopatia, e determinar que citocinas possuem evidência científica para ser utilizadas no apoio ao diagnóstico/monitorização das condições alvo ao tratamento osteopático.

Esta dissertação de Mestrado consta de uma revisão sistemática da literatura que deverá ser realizada de acordo com as diretrizes PRISMA, orientada com base na sigla PICO, e encontra-se dividida em Revisão da Literatura, Metodologia, Resultados, Discussão e Conclusão.

Espera-se também que os resultados obtidos nesta revisão sistemática da literatura possam servir de base a estudos futuros, com o objetivo de verificar a redução dos sinais e sintomas através do tratamento osteopático em comparação à toma de anti-inflamatórios e analgésicos, catapultando para uma diminuição do sobre-uso de medicação e custos associados, o que poderá levar à integração dos tratamentos de osteopatia no Sistema Nacional de Saúde.

## 2. Revisão da Literatura

### 2.1 Osteopatia

A Osteopatia, ou medicina osteopática, é uma ciência holística, global, que compõe um sistema de cuidados autônomos de saúde primários, baseada no diagnóstico diferencial, tratamento, e promoção da saúde, sem o recurso a fármacos ou a cirurgia<sup>5</sup>. O seu método de tratamento definido por tratamento manual (ou manipulativo) osteopático (OMT), caracteriza-se por respeitar e estar em sintonia com os aspetos biológicos do paciente, como indivíduo, levando em consideração a organização e constituição do organismo, e a sua correlação com o meio ambiente e social no qual este está integrado<sup>6</sup>. É dentro desta linha de pensamento, que a osteopatia incorpora o modelo biopsicossocial no seu raciocínio. Reconhecido pela organização mundial de Saúde, este modelo tridimensional baseia-se na correlação e coexistência dos componentes biológico, psicológico e social, e pode ser descrito como uma compreensão filosófica de como a doença e o sofrimento são influenciados por diferentes níveis de organização, que variam do molecular ao social, reconhecendo a complexidade da interação mente-corpo<sup>7</sup>.

A osteopatia utiliza várias abordagens fundamentais para a avaliação e tratamento do paciente, atuando sobre a estrutura corporal, equilibrando-a. A filosofia da osteopatia baseia-se em 4 princípios fundamentais: (1) o corpo é uma unidade; (2) o corpo possui mecanismos autorreguladores; (3) a estrutura e função estão reciprocamente inter-relacionadas; e (4) o raciocínio terapêutico baseia-se na compreensão da unidade do corpo, dos mecanismos autorreguladores e da inter-relação entre estrutura e função<sup>3</sup>. Assim, em conformidade com os princípios base, a filosofia osteopática pode ser compreendida numa linha de pensamento descrita como “find it, fix it and leave it”, onde o osteopata deve encontrar as disfunções primárias, corrigi-las e deixar o corpo se ajustar e iniciar o processo de (auto) cura<sup>5</sup>. Estas alterações estruturais, designadas por disfunção primária, ou disfunção somática, podem ser definidas como a função comprometida ou alterada de componentes relacionados com o sistema somático (estrutura corporal): estruturas esqueléticas, artrodiais e miofasciais, ou elementos vasculares, linfáticos e neurais relacionados<sup>8</sup>. A filosofia osteopática forma ainda a base para a prática da medicina osteopática, que é uma escola de medicina abrangente e com base científica<sup>9</sup>.

Atualmente em Portugal, a Osteopatia incorpora as Terapias não convencionais, definida pela Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) como “as práticas que partem de uma base

filosófica diferente da medicina convencional e aplicam processos específicos de diagnóstico e terapêuticas próprias”<sup>10</sup>. Esta incorpora uma prática isolada das medicinas convencionais em todo o mundo, com exceção dos Estados Unidos da América, onde compõe uma especialidade da medicina convencional<sup>11</sup>.

É também definida ”Na Portaria n.º 207-B/201416” como “a terapêutica que tem como objetivo diagnosticar diferencialmente, tratar e prevenir distúrbios neuro-músculo-esqueléticos e outras alterações relacionadas, utilizando uma variedade de técnicas manuais e outras afins, necessárias ao bom desempenho osteopático para melhorar funções fisiológicas e ou a regulação da homeostase que pode estar alterada por disfunções somáticas, neuro-músculo-esqueléticas e elementos vasculares, linfáticos e neuronais relacionados”<sup>12</sup>.

Embora esta área tenha autonomia de diagnóstico e terapêutica, existe a possibilidade destes profissionais trabalharem em sinergia com uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde, e a sua ligação ao laboratório começa a ganhar dimensão, pelo aumento da investigação científica na área. Múltiplos estudos já demonstraram alterações da expressão de citocinas inflamatórias *in vitro* através das OMT<sup>13,14</sup>. Recentemente, também começa a ser praticada a utilização de marcadores biológicos, como citocinas, para apoio do diagnóstico e monitorização do tratamento osteopático<sup>15</sup>.

## **2.2 Citocinas**

As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares, hidrossolúveis, que variam entre 8 e 33 kDa<sup>16</sup> de tamanho, produzidas por células imunitárias e células não imunitárias, e que possuem uma importante função na comunicação entre os sistemas imunológico e nervoso<sup>1</sup>. Esta comunicação é possível através da transmissão de diversos sinais para as diferentes células do sistema imunológico, podendo estes serem classificados em sinais estimulatórios, modulatórios ou inibitórios<sup>17</sup>.

Podem possuir um papel de ação autócrina, quando atuam nas próprias células, havendo uma ligação com o recetor da membrana da própria célula que a secretou, uma ação parácrina, quando atuam em células próximas, havendo ligação a recetores de uma célula-alvo próxima à célula

produtora, ou ainda uma ação endócrina, quando percorre a corrente sanguínea e atua em células-alvo em partes distantes do corpo<sup>18,19</sup>.

Por último estas também se dividem em citocinas pró-inflamatórias, implicadas no processo de reação inflamatória, e citocinas anti-inflamatórias, responsáveis pelo controlo e inibição das atividades das citocinas pró-inflamatórias e da resposta imune<sup>1</sup>. Ambas desempenham ações de regulação da atividade celular, que ocorrem de forma interativa e coordenada<sup>19</sup>.

As citocinas consideradas neste estudo incluem a interleucina-1, interleucina-2, interleucina-4, interleucina-6, interleucina-8, interleucina-10, fator de necrose tumoral-alfa, proteína quimioatrativa de monócitos-1 e proteína inflamatória 1-alfa de macrófagos.

### **2.2.1 Interleucina 1**

A Interleucina 1, ou IL-1 é uma citocina produzida principalmente por monócitos, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e linfócitos T e B ativados durante um episódio de lesão celular, infeção ou inflamação<sup>20</sup>. Existem dois tipos conhecidos de IL-1: Interleucina 1 alfa (IL-1 $\alpha$ ) e Interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ). Ambas variam de tamanho entre 31 e 33kDa<sup>16</sup>.

As atividades biológicas primordiais da IL-1 $\alpha$  incluem um aumento da quimiotaxia e das atividades fagocitárias através da proliferação e ativação de linfócitos B, neutrófilos e monócitos. Também tem um papel na estimulação de hepatócitos que produzirem proteínas de fase aguda de inflamação<sup>20</sup>.

A IL-1 $\beta$  atua no hipotálamo produzindo uma inflamação sistémica pela ativação deciclooxigenase-2, com a formação de prostaglandina E2 (PGE2) no hipotálamo anterior, resultando em febre. Tem uma forte expressão em neurónios nociceptivos DRG<sup>21</sup>, e uma importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória<sup>16,20</sup>.

### **2.2.2 Interleucina 2**

Interleucina 2 ou IL-2 é uma proteína com 15 kDa de tamanho produzida principalmente por células-T ativadas<sup>16</sup>. Esta citocina desempenha um papel importante na geração e propagação de respostas imunológicas antigénicas específicas, por estimular o crescimento e a proliferação de linfócitos-T e células-B, e de outras citocinas que ativam monócitos e neutrófilos<sup>22,23</sup>. Esta citocina apresenta um período de meia-vida plasmática inferior a 10 minutos, não sendo normalmente detetadas em lesões agudas<sup>24</sup>. Tem sido alvo de estudo em múltiplas aplicações clínicas, como terapia oncológica, imunodeficiência e rejeição de transplantes<sup>25</sup>.

### **2.2.3 Interleucina 4**

A Interleucina 4 ou IL-4 é uma glicoproteína de 15 kDa de tamanho produzida por linfócitos-T, mastócitos, eosinófilos e basófilos. Esta citocina apresenta propriedades anti-inflamatórias pela sua ação sobre linfócitos e mastócitos. Também tem um papel importante sobre a diferenciação de linfócitos-B para produzir IgG e IgE, importantes nas respostas alérgicas<sup>16</sup>.

Esta citocina apresenta um potencial terapêutico em muitas situações clínicas, como psoríase, osteoartrite, linfoma e asma<sup>26-29</sup>.

### **2.2.4 Interleucina 6**

A Interleucina 6 ou IL-6 é uma glicoproteína de 22 a 27 kDa de tamanho produzida por muitos tipos de células, como macrófagos, monócitos, eosinófilos e hepatócitos. Esta citocina é um dos maiores mediadores da fase aguda da inflamação, desempenhando funções de estimulação da produção de proteínas da fase aguda da inflamação nos hepatócitos (sobretudo durante estímulos dolorosos, como trauma, infeção, cirurgia ou queimadura<sup>16</sup>) e encaminhamento de eosinófilos para o local de inflamação<sup>20</sup>. Pode também ser responsável pela resposta febril. Após lesão, concentrações plasmáticas de IL-6 são detetáveis em 60 minutos, com pico entre 4 e 6 horas, podendo persistir por 10 dias<sup>16</sup>. É considerado o marcador mais relevante do grau de lesão tecidual durante um procedimento cirúrgico<sup>24</sup>.

### **2.2.5 Interleucina 8**

A Interleucina 8 ou IL-8 apresenta-se como um fator quimiotático, membro da família das quimiocinas-alfa ou quimiocinas CXC produzida principalmente por monócitos, fibroblastos, células endoteliais e hepatócitos. Esta citocina apresenta-se como um importante mediador de respostas inflamatórias, recrutando células do sistema imunológico como neutrófilos, basófilos e células T de forma precoce durante o processo inflamatório<sup>20</sup>.

Apresenta-se ainda como um biomarcador de sobrevivência após lesão por queimadura, onde a sua expressão tem-se mostrado consistentemente maior em pacientes queimados que não sobrevivem do que naqueles que sobrevivem<sup>30</sup>.

### **2.2.6 Interleucina 10**

A Interleucina 10 ou IL-10 é um polipeptídeo não glicosilado com cerca de 18 kDa de tamanho, sintetizado por células imunológicas e tecido neuro endócrino e neural. A ação principal desta citocina é a inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias, e estimulação endógena de citocinas anti-inflamatórias<sup>16</sup>.

Esta citocina apresenta ainda efeitos supressivos sobre as células Th1, que podem ser clinicamente relevantes na prevenção de casos de rejeição de transplantes, e em tratar doenças autoimunes mediadas por células-T, como esclerose múltipla e diabetes mellitus tipo I<sup>31</sup>.

### **2.2.7 Fator de Necrose Tumoral – Alfa**

O Fator de Necrose Tumoral-alfa ou TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos-T, cujo tamanho pode variar entre os 17 e os 26 kDa<sup>16</sup>. Este fator desempenha um importante papel de ação anti-tumoral regulado pelo aumento da citólise e da citoestase de diferentes linhagens neoplásicas. Esta citocina é também um dos mediadores mais precoces e potentes da resposta inflamatória após procedimentos cirúrgicos, traumas ou infecções, onde estimula a produção de IL-6, que faz com que os hepatócitos produzam proteínas da fase aguda da inflamação<sup>20</sup>.

É um dos principais mediadores das neoplasias malignas<sup>32,33</sup>, e as suas altas concentrações no sangue em pacientes com septicemias correlacionam-se com um agravamento do prognóstico clínico<sup>34</sup>.

### **2.2.8 Proteína Quimioatrativa de Monócitos-1**

A Proteína quimioatrativa de monócitos-1 ou MCP-1 é uma quimiocina da família de quimiocinas-beta, ou quimiocinas CC, com 8 a 14 kDa de tamanho. Esta tem um papel vital no processo de inflamação, onde atua pela atração e aumento da expressão de outros fatores e/ou células inflamatórias como monócitos, macrófagos e outras citocinas no local da inflamação. Esta quimiocina está associada à patogénese de várias doenças como neoplasias, artrite reumatoide e algumas doenças cardiovasculares<sup>35</sup>. O nível elevado de MCP-1 foi também observado em pacientes com COVID-19 e provou ser um biomarcador associado à severidade da doença<sup>36</sup>.

## 2.2.9 Proteína Inflamatória de Macrófagos 1-Alfa

A Proteína Inflamatória de Macrófagos 1-Alfa ou MIP-1 $\alpha$  é uma quimiocina produzida por macrófagos. Esta desempenha as funções biológicas de recrutar células inflamatórias, cicatrização de feridas, manutenção da resposta imunológica e ativação de células responsáveis pela reabsorção óssea. Desempenha também um papel importante como marcador biológico de doenças inflamatórias associadas a um déficit da reabsorção óssea como periodontite, mieloma múltiplo, síndrome de Sjögren e artrite reumatoide<sup>37</sup>.

## 2.3 Citocinas como Marcadores Biológicos

Múltiplos estudos têm sido realizados nos últimos anos com estes marcadores biológicos<sup>13,14,38-42</sup>. A sua utilização proeminente no diagnóstico e monitorização laboratorial tem permitido identificar relações como a associação entre a concentração aumentada de citocinas na dor crónica<sup>40</sup> e a sua relação com níveis de intensidade ou severidade da dor<sup>41</sup>.

Estudos em ratos demonstraram que lesões químicas e mecânicas nas raízes lombares aumentam a expressão dos níveis de citocinas<sup>43-46</sup>. Também, estudos conduzidos em modelos humanos demonstraram esta relação, no aumento das concentrações de citocinas em lombalgias<sup>42,47</sup> e hérnias discais<sup>42</sup>.

Outros estudos ainda demonstraram evidência de comunicação e modulação anatômica, psicológica, bioquímica e farmacológica recíproca entre os sistemas imunológico, endócrino e nervoso<sup>48-51</sup>. Esta nova evidência demonstra uma inovadora proficiência das citocinas, observando efeitos não só numa perspectiva física, mas também numa perspectiva psicológica e comportamental, com a interleucina 1 (IL-1) que para além de ser responsável pela resposta febril é também responsável pelo comportamento de doença<sup>52</sup>, descrito por um aumento do sono, diminuição de comportamentos sociais<sup>53</sup>, diminuição do interesse (curiosidade) do meio ambiente e perda de peso<sup>54</sup>.

Esta associação entre citocinas e alterações neuro-músculo-esqueléticas – disfunções somáticas – no sistema nervoso, imunológico e endócrino, com implicações anatômicas, psicológicas e

químicas estão de acordo com o modelo biopsicossocial integrado na osteopatia, assim como nos seus princípios básicos, e vem abrir novas possibilidades nos estudos das mesmas *in vivo*.

## **2.4 Pergunta de investigação**

Considerando fundamental o contínuo desenvolvimento, produção e síntese de evidência científica na área da osteopatia, que permita o desenvolvimento desta ciência, de forma mais segura, eficaz e precisa, surgiu a ideia de associar a análise destes marcadores químicos na área da osteopatia, levando à formulação da pergunta de investigação - “quais as citocinas que apresentam evidência científica de poderem vir a servir de apoio à monitorização e diagnóstico das condições alvo ao tratamento osteopático” ?

## **2.5 Relevância e Pertinência do Estudo**

A relevância deste estudo assenta no processo de fundamentação e complementação da osteopatia enquanto ciência da saúde com evidência científica, através da sua associação a uma perspetiva laboratorial, e por isso, exata e analítica. Deste modo, novos métodos de apoio na monitorização e diagnóstico osteopático podem ser estudados e desenvolvidos, abrindo portas para novos horizontes, proporcionando o crescimento da osteopatia enquanto ciência e a sua integração junto de outras áreas da saúde.

Esta revisão sistemática da literatura será a primeira realizada dentro do tema, onde os estudos realizados anteriormente apresentam discrepâncias ao nível dos resultados obtidos e métodos utilizados, e divergências quanto à população incluída e conclusões obtidas. Assim, esta Revisão Sistemática da Literatura tem como objetivo principal sumariar e analisar de forma crítica os resultados obtidos nos estudos primários, numa tentativa de entender e investigar qual a relação entre os vários tipos de citocinas e os sinais, sintomas ou queixas apresentadas em consulta de osteopatia, e determinar que citocinas possuem evidência científica para serem utilizadas no apoio ao diagnóstico/monitorização das condições alvo ao tratamento osteopático.

O cumprimento destes objetivos deverá apoiar a pertinência deste estudo, através da análise crítica e síntese da literatura recolhida, permitindo estabelecer uma ligação entre os níveis de concentrações de citocinas, com as queixas e quadros clínicos que levam os pacientes a consultar um osteopata, e com as melhorias obtidas no processo.

### 3.1 Método

Esta Revisão Sistemática da Literatura foi realizada de acordo com as diretrizes de “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) <sup>55</sup> de acordo com a orientação da sigla PICO (População, Intervenção, Comparação, *Outcome*) <sup>56</sup>.

### 3.2 Formulação da Pergunta de Investigação

Foi utilizada a Sigla PICO na formulação da pergunta de Investigação deste trabalho permitindo definir:

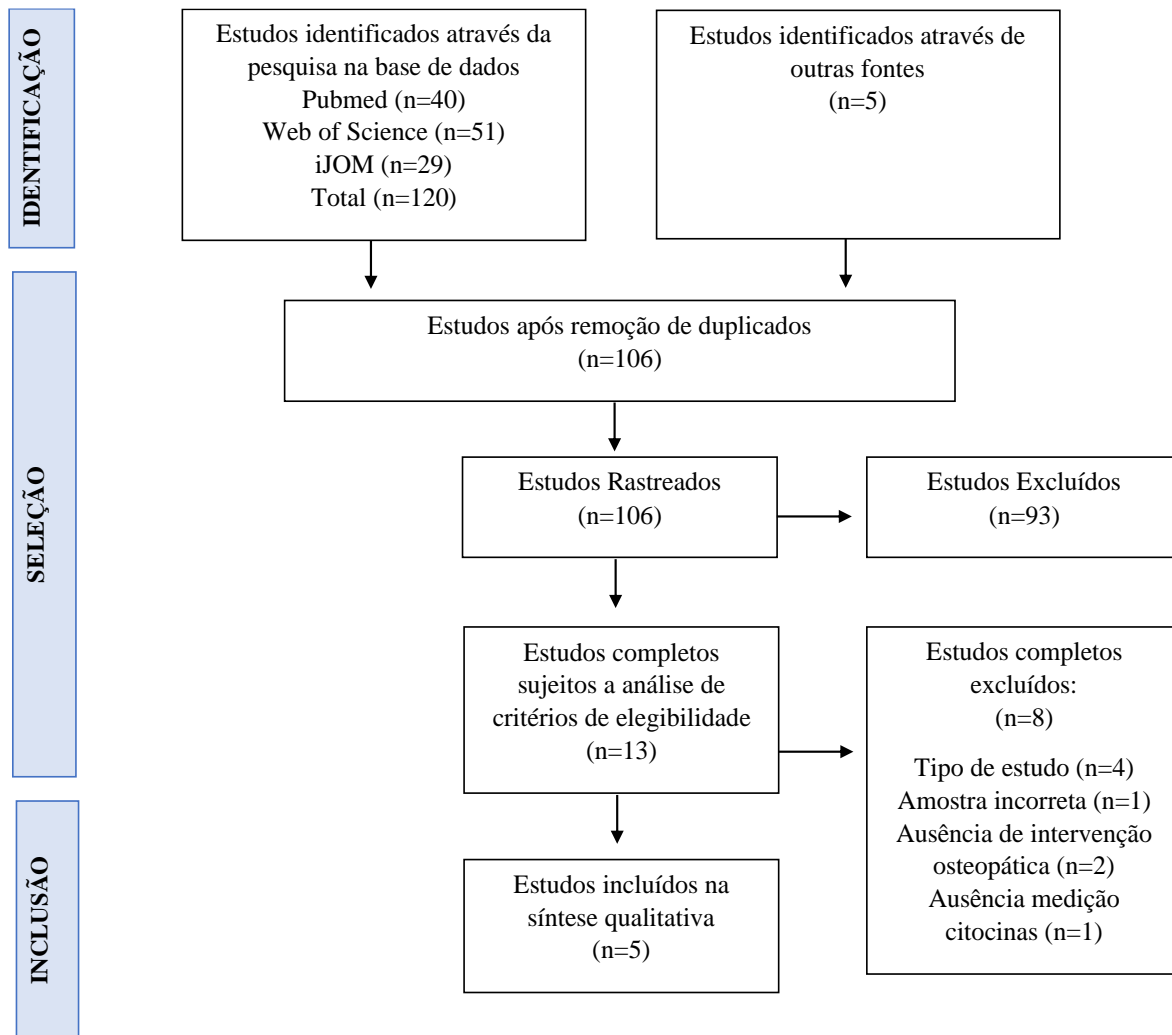
- População – Pacientes adultos com disfunções somáticas
- Intervenção – Tratamento manipulativo/manual osteopático (OMT)
- Comparação – Tratamento de placebo semelhante a nível de localização e duração
- *Outcome* – Avaliação dos níveis de concentração de citocinas e quadro clínico

### 3.3 Estratégia de Pesquisa

Foi desenhada uma estratégia de pesquisa (figura 1) que constou com o a utilização das palavras-chave “osteopatia”, “tratamento osteopático”, “medicina osteopática” e “citocinas”, em português e inglês, através das bases de dados eletrónicas *Pubmed*, *Web of Science*, *Scopus* e *iJom*. Foi também realizada uma pesquisa manual independente que permitiu identificar estudos de outras fontes. Esta estratégia de pesquisa dividiu se em duas fases.

A primeira fase da pesquisa decorreu durante o mês de fevereiro de 2022, onde foram combinadas as palavras-chave com o operador booleano “AND”, e formadas as equações de pesquisa [{"osteopatia"}.ts AND (citocinas).ts], [{"tratamento osteopático"}.ts AND (citocinas).ts] e [{"medicina osteopática"}.ts AND (citocinas).ts].

A segunda fase realizou-se durante o mês de abril de 2022, onde a mesma pesquisa foi efetuada de forma mais completa e detalhada, combinando as palavras-chave com os operadores booleanos “AND” e “OR”, formando a equação de pesquisa [(osteopathic medicine [MeSH]) OR (osteopathy[ti,ab]) OR (osteopathic treatment[ti,ab])] AND (cytokines[MeSH]). Nesta fase foi ainda utilizado um filtro de datas de publicação, que foi ao encontro dos critérios de inclusão mencionados anteriormente, onde foram apenas apresentadas publicações posteriores ao ano 2000.



**Figura 1** - Diagrama PRISMA

A pesquisa efetuada na segunda fase teve como objetivo garantir a efetividade da primeira, sendo o resultado de ambas as pesquisas comparadas entre si. O resultado obtido na segunda fase de pesquisa demonstrou ser uma versão mais otimizada em relação aos resultados obtidos, comparativamente à primeira fase de pesquisa, garantindo assim a efetividade da estratégia de pesquisa aplicada.

### **3.4 Critérios de Elegibilidade**

Como critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos foram considerados os seguintes critérios:

#### **Critérios de inclusão:**

- Estudos experimentais;
- Estudos publicados após o ano 2000;
- Estudos publicados em português ou inglês;
- Estudos realizados numa população adulta que apresentasse queixas músculo-esqueléticas com ou sem alterações sensitivas;
- Estudos que analisassem as citocinas como marcadores biológicos.
- Estudos que referissem uma intervenção osteopática (OMT).

Foram ainda aceites estudos realizados em populações cujas condições alvo ao tratamento osteopático fossem do foro psicológico, como a depressão, por irem ao encontro do modelo biopsicossocial<sup>6,7</sup> descrito anteriormente.

#### **Critérios de exclusão:**

- Estudos que analisassem os níveis de citocinas para fins de diagnóstico de patologias contraindicadas à osteopatia como neoplasias<sup>57,58</sup>.

### **3.5 Seleção dos estudos**

Todos os estudos obtidos através desta estratégia de pesquisa após remoção de duplicados, foram sujeitos a um processo de rastreio onde foram lidos e analisados relativamente ao título e resumo. De seguida, os artigos rastreados foram sujeitos à aplicação dos critérios de elegibilidade através da leitura e análise integral de cada um. Todos os estudos considerados inadequados de acordo com os critérios de elegibilidade foram removidos.

Esta estratégia de pesquisa, seleção e análise de estudos e extração dos dados foi realizada de forma independente pelo investigador principal (DC), recorrendo, quando necessário a um segundo investigador (AT) para resolver qualquer dúvida.

### **3.6 Extração de dados**

Para cada estudo incluído, foram extraídos e registados no Microsoft Excel os dados relativos às características do estudo, população, intervenção, comparação e desfecho (PICO). Foram também extraídos os dados relativos ao país de origem, ano e local de publicação, número e duração de cada sessão de tratamento, objetivos do estudo e métodos de medição das citocinas. Estes dados permitiram construir a matriz de dados apresentada na tabela 2.

### **3.7 Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Enviesamento**

Para identificar a qualidade metodológica de cada estudo incluído na presente revisão sistemática foi utilizada a escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database)<sup>59</sup> de 11 pontos de avaliação, por ser uma escala amplamente utilizada em estudos experimentais na área da saúde, e por apresentar validade e fiabilidade científica<sup>60</sup>. Esta escala permitiu a atribuição de uma pontuação a cada estudo entre 0 e 10, sendo conferida a ausência de qualidade metodológica ao valor zero, e excelente qualidade metodológica ao valor 10.

Os pontos da escala de PEDro<sup>59</sup> podem ser analisados na tabela 1.

**Tabela 1** - Pontos de Avaliação Escala de PEDro

<b>PONTO</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
<b>1</b>	Os critérios de elegibilidade foram especificados
<b>2</b>	Os participantes foram distribuídos aleatoriamente por grupos (num estudo de crossover, os participantes receberam de forma aleatória a ordem na qual os tratamentos foram recebidos)
<b>3</b>	Os participantes foram distribuídos de forma aleatória e secreta
<b>4</b>	Inicialmente, os grupos mostraram-se semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes
<b>5</b>	Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo
<b>6</b>	Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega
<b>7</b>	Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave fizeram-no de forma cega
<b>8</b>	As mensurações de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos
<b>9</b>	Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controlo conforme a atribuição ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por “intenção de tratamento”
<b>10</b>	Os resultados das comparações estatísticas entre grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave
<b>11</b>	O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave

O primeiro ponto é avaliado em “sim” ou “não”, sendo atribuído um valor de 1 ou de 0 aos restantes, consoante são ou não cumpridos. É obrigatório o cumprimento do primeiro ponto para avaliação completa dos restantes<sup>59</sup>.

A utilização desta escala de avaliação permitiu levar em consideração critérios e procedimentos utilizados na execução de cada estudo como o anonimato, a aleatoriedade e a uniformidade entre grupos, estabelecendo uma qualidade metodológica para cada estudo e monitorizando possíveis riscos de enviesamento.

A Tabela 6 apresenta a pontuação obtida para cada estudo de acordo com a avaliação da escala de PEDro, e pode ser observada no apêndice-1 do Capítulo Anexos do presente trabalho.

### 4.1 Seleção dos Estudos

Um total de 125 estudos foram obtidos através do processo de pesquisa descrito anteriormente, dos quais 5 foram incluídos nesta revisão (Figura 1). Os principais dados retirados dos mesmos encontram-se resumidos na Tabela 2.

Não foram obtidos estudos através da base de dados Scopus. Relativamente ao número de estudos obtidos nas restantes bases de dados, assim como o número de estudos excluídos e a razão da sua exclusão pode ser analisado no Diagrama PRISMA (Figura 1).

### 4.2 Características dos estudos

Os estudos incluídos foram realizados durante um período de 16 anos (2001-2017) nos Estados Unidos da América (EUA) e incluíram amostras entre 17 e 70 pacientes, formando um conjunto de 220 pacientes no total. Quatro dos artigos foram publicados na revista científica americana “JAOA” (Journal of the American Osteopathic Association)<sup>61</sup>, e um publicado na revista científica americana “PLOS ONE”<sup>62</sup>.

**Tabela 2** - Matriz de dados

Autores	Ano	País	Tipo de estudo	Participantes	Tamanho da amostra	Faixa etária	Duração	Nº sessões tratamento	Duração tratamento	Método medição citocinas	Citocinas analisadas	Qualidade metodológica
Brian F. Degenhardt e colegas	2017	EUA	RCT – Estudo Piloto	Homens e Mulheres	42 pacientes	20-60 anos	24 Horas	1 Sessão	20 Minutos	ELISA	IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$	Boa Qualidade
Stevan Walkowski e colegas	2014	EUA	RCT – Estudo Piloto	Homens e Mulheres	21 + 36 pacientes (1ª e 2ª série de estudos respetivamente)	+ 18 anos	1 Hora	1 Sessão	7 Minutos	ELISA	IL-8, MCP-1, MIP-1 $\alpha$	Boa Qualidade
John C. Licciardon e colegas	2012	EUA	Subestudo alojado num RCT	Homens e Mulheres	70 pacientes, dentro de um estudo com 455 pacientes totais	21-69 anos	12 Semanas	6 Sessões	15 Minutos	Milliplex MAP human cytokine kit	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10	Boa Qualidade
B. J. Plotkin e colegas	2001	EUA	Estudo Experimental prospetivo controlado	Mulheres	17 pacientes	20-50 anos	8 Semanas	3 Sessões	20 Minutos	ELISA	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6	Excelente Qualidade
John C. Licciardone e colegas	2013	EUA	RCT	Homens e Mulheres	34 pacientes (com diabetes) dentro de uma amostra total de 455 pacientes (com lombalgia)	21-69 anos	12 Semanas	6 Sessões	15 Minutos	Milliplex MAP human cytokine kit	IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10	Qualidade Aceitável

RCT- Randomized controlled trial / Estudo randomizado controlado

Todos os estudos incluídos corresponderam a estudos experimentais, sobre a forma de ensaios clínicos randomizados controlados, com exceção do estudo de B. J. Plotkin e colegas<sup>63</sup> que correspondeu a um ensaio controlado prospetivo. O estudo de John C. Licciardon e colegas<sup>15</sup> realizou-se no âmbito de um outro ensaio clínico de maior escala, utilizando uma amostra de 70 pacientes com lombalgia crónica, retirados da amostra inicial composta por 455 pacientes com lombalgia inespecífica.

Todos os estudos incluídos partilharam o objetivo comum de correlacionar a eficácia do tratamento osteopático com os níveis de concentração de citocinas na corrente sanguínea, com exceção do estudo de Stevan Walkowski e colegas<sup>64</sup> que procurou investigar a capacidade do tratamento osteopático em induzir uma rápida modificação dos níveis de citocinas e leucócitos em pacientes saudáveis. Ainda, o estudo de B. J. Plotkin e colegas<sup>63</sup> considerou o tratamento osteopático como terapia complementar ao tratamento convencional para a depressão.

Nos estudos em que foi apresentada uma queixa ou sintoma específico para a abordagem terapêutica, esta foi sempre exibida na forma de lombalgia, sendo analisada de forma independente por cada autor através de indicadores próprios:

- O estudo de Brian F. Degenhardt e colegas<sup>65</sup> utilizou um questionário de dor e considerou como indicador a dor auto-reportada.
- O estudo de John C. Licciardon<sup>15</sup> e colegas analisou os níveis de dor, alterações das queixas clínicas e o número de lesões osteopáticas.
- O estudo de B. J. Plotkin<sup>63</sup> e colegas considerou como indicador o número de lesões osteopáticas e as melhorias no quadro clínico de depressão de acordo com a escala de depressão de Zong.
- O estudo de John C. Licciardone<sup>66</sup> e colegas avaliou a severidade e intensidade da dor lombar através de uma escala analógica visual de 100 mm (VAS).

Para além destes indicadores, foram ainda avaliados em todos os estudos os níveis das concentrações das citocinas, através dos métodos laboratoriais descritos na Tabela 2. No conjunto dos cinco estudos foram analisadas as concentrações das citocinas Interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), Interleucina-2 (IL-2), Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), Interleucina-10 (IL-10), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C-Reativa (PCR), óxido nítrico, anticorpos Herpes simples 1 e 2 (anti-HSV-1 e anti-HSV-2), anticorpos antivírus Epstein-Barr (anti-EBV) e de células leucocitárias.

Para cada estudo foi descrito o protocolo do tratamento osteopático utilizado, cujas técnicas descritas podem ser observadas na tabela 3. O número e duração de cada sessão de tratamento pode ser consultado na Tabela 2.

**Tabela 3** - Técnicas Osteopáticas utilizadas em cada estudo

<b>ESTUDO</b>	<b>TÉCNICAS DESCRITAS</b>
Brian F. Degenhardt e colegas 2017	Técnicas indiretas; técnicas de mola; técnicas de tecidos moles; técnicas de libertação posicional direta; técnicas músculo-energéticas; técnicas manipulativas; técnicas de descompressão; técnica para a articulação sacroilíaca não específica;
Stevan Walkowski e colegas 2014	Conjunto de técnicas de drenagem linfática, esplénica e hepática (com compressão e auxílio da ação respiratória);
John C. Licciardon e colegas 2012	Técnicas manipulativas HVLA; técnicas de impulso de baixa amplitude e amplitude moderada; técnicas de impulso de velocidade moderada; técnicas de alongamento de tecidos moles; técnicas de amassamento; técnicas de pressão inibitória; técnicas de alongamento e libertação miofascial; técnicas de tratamento posicional de pontos miofasciais; técnicas de contra tensão;
B. J. Plotkin e colegas 2001	Técnicas de contra tensão; técnicas cranianas; técnicas diretas e indiretas; técnicas de libertação fascial; técnicas de galbreathm; técnicas de pressão inibitória; técnicas de drenagem linfática; técnicas de drenagem mandibular; técnicas músculo-energéticas; técnicas miofasciais; técnicas de libertação posicional;
John C. Licciardon e e colegas 2013	"6 técnicas comuns direcionadas à região lombo sagrada, ilíaco e região púbica"

O estudo de B. J. Plotkin e colegas<sup>63</sup> foi o único que não utilizou um protocolo para o tratamento osteopático, pois afirma que desta maneira consegue melhor representar um cenário real de prática clínica, no entanto as técnicas descritas pelo mesmo foram executas por alunos de osteopatia. Nos restantes estudos o tratamento foi realizado por um médico osteopata (não descrito de forma clara nos estudos de John C. Licciardone e colegas<sup>15,66</sup>).

Todos os estudos contaram com pelo menos um grupo de controlo onde foi realizado um tratamento placebo, sem eficácia terapêutica. Os protocolos dos tratamentos placebo encontram se descritos na tabela 4.

**Tabela 4** - Tratamentos placebo utilizados nos grupos de controlo de cada estudo

<b>ESTUDO</b>	<b>GRUPO CONTROLO</b>
Brian F. Degenhardt e colegas 2017	Tratamento de ultrassom semelhante a nível de localização de duração, junto de conversa “agradável”.
Stevan Walkowski e colegas 2014	Simulação de toque e movimento semelhante a nível de localização e duração.
John C. Licciardon e colegas 2012	Simulação de toque e movimento semelhante a nível de localização e duração.
B. J. Plotkin e colegas 2001	Avaliação estrutural osteopática sem tratamento
John C. Licciardon e e colegas 2013	Simulação de toque e movimento semelhante a nível de localização e duração.

O estudo de Brian F. Degenhardt e colegas<sup>65</sup> utilizou ainda um terceiro grupo de controlo onde não foi realizada nenhuma abordagem terapêutica.

### **4.3 Avaliação do risco de enviesamento/ Avaliação da qualidade**

A qualidade metodológica, como descrito anteriormente, foi avaliada de forma independente pelo autor através da escala de PEDro. Os valores variaram entre 5/10 (qualidade aceitável no estudo de John C. Licciardone e colegas<sup>66</sup>) e 9/10 (excelente qualidade no estudo de B. J. Plotkin e colegas<sup>63</sup>).

O estudo de John C. Licciardone e colegas<sup>66</sup> apresentou a qualidade metodológica mais baixa pela ausência de informação de certos pontos da escala de PEDro (pontos 3, 5-8 -Tabela 1), no entanto, os mesmos parecem ter sido cumpridos por meio de uma a leitura e análise completa do estudo, não sendo detetados possíveis riscos de enviesamento associados ao não cumprimento de algum ponto desta escala de avaliação. Considerou se, após leitura e análise completa de todos os estudos, a falta de qualidade metodológica associada à ausência ou incompleta especificidade de certos pontos da escala de PEDro e não ao não cumprimento dos mesmos.

### **4.4 Pontos Chave e Conclusões**

Todos os estudos concluíram de forma congruente que as OMT apresentaram efeitos benéficos para os seus pacientes, confirmando a respetiva eficácia terapêutica. Também, de uma forma generalizada, as concentrações de citocinas analisadas tenderam em diminuir, porém de uma forma estatisticamente não significativa, salvo exceções, como nos estudos de Stevan Walkowski e colegas<sup>64</sup> e John C. Licciardon e colegas<sup>15</sup>. Na Tabela 5 estão descritos alguns dos pontos-chave retirados da análise dos estudos.

**Tabela 5 - Pontos Chave de cada Estudo**

ESTUDO	PONTOS CHAVE CONCLUIDOS
Brian F. Degenhardt e colegas 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Não foram verificadas alterações significativas nas concentrações de citocinas 1h ou 24h após o tratamento.</li> <li>▪ Verificou-se uma melhoria nos sintomas pelo contacto manual, porém a eficácia terapêutica foi pouco clara.</li> </ul>
Stevan Walkowski e colegas 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Foi detetado um decréscimo significativo na proporção da subpopulação de células dendríticas em pacientes sujeitos a OMT, e alterações significativas nos níveis de IL-8, MCP-1, MIP-1<math>\alpha</math> e G-CSF.</li> <li>▪ As OMT demonstram-se capazes de induzir uma alteração rápida no perfil imunológico em particular nas concentrações de citocinas e leucócitos circulantes.</li> </ul>
John C. Licciardon e colegas 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Só as concentrações de TNF-<math>\alpha</math> diminuíram ao fim das 12 semanas de duração do estudo, junto de melhorias das queixas de lombalgia e melhoria na funcionalidade lombar.</li> <li>▪ Não se verificaram alterações significativas nas concentrações de outras citocinas.</li> </ul>
B. J. Plotkin e colegas 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comprovou-se a eficácia das OMT como forma complementar ao tratamento para a depressão.</li> <li>▪ Notou-se um rácio mais acelerado de melhoria dos pacientes.</li> <li>▪ Não foi possível verificar alterações significativas da responsividade imunológica, com exceção de 1 paciente com alterações nas concentrações de citocinas e anticorpos.</li> <li>▪ Verificou se uma melhoria das lesões osteopáticas no grupo experimental.</li> </ul>
John C. Licciardone e colegas 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verificou-se que as disfunções osteopáticas são mais prevalentes em pacientes com Diabetes Mellitus e Lombalgia Crónica mórbida.</li> <li>▪ Os pacientes com Diabetes Mellitus apresentaram uma redução significativa da severidade nas 12 semanas de duração do estudo.</li> <li>▪ As concentrações de TNF-<math>\alpha</math> reduziram em pacientes com DM sujeitos a OMT.</li> </ul>

De acordo com o estudo de Stevan Walkowski e colegas<sup>64</sup> as OMT permitiram influenciar o perfil imunológico dos pacientes, o que permitiu aos autores concluir que as OMT poderão complementar algumas terapias convencionais de patologias infecciosas.

Enquanto no estudo de Brian F. Degenhardt e colegas<sup>65</sup> não foi possível associar as concentrações de citocinas com as queixas de lombalgia, o estudo de John C. Licciardon e colegas<sup>15</sup> refere haver uma correlação entre a concentração de IL-6 e a severidade da lombalgia crónica, e de IL-1 $\beta$  e IL-6 com o número de lesões primárias osteopáticas.

O estudo de B. J. Plotkin e colegas<sup>63</sup> comprovou a eficácia do tratamento osteopático como forma complementar ao tratamento para a depressão, notando um rácio mais acelerado de melhoria dos

pacientes. Neste estudo não foram verificadas alterações imunológicas significativas, com exceção de 1 paciente que apresentava um grau mais severo de doença.

O objetivo desta revisão sistemática da literatura foi compreender quais as citocinas que apresentam evidência científica de poderem servir de apoio à monitorização e diagnóstico das condições alvo ao tratamento osteopático. De uma forma geral, os estudos incluídos confirmam existir uma relação positiva na utilização de citocinas como marcadores biológicos na monitorização e diagnóstico terapêutico dentro da área de intervenção da osteopatia.

Alterações nos níveis de concentração de citocinas foram avaliados em todos os estudos, porém, na maioria dos estudos verificou-se que essas alterações não eram estatisticamente significativas. O TNF- $\alpha$  parece ser a citocina que melhor funciona como indicador biológico no apoio à monitorização terapêutica, com os estudos de John C. Licciardon e colegas<sup>15,66</sup> a demonstrarem uma redução estatisticamente significativa das concentrações desta citocina junto de uma redução, da severidade das queixas em pacientes sujeitos ao tratamento osteopático. Esta citocina pró-inflamatória é principalmente produzida por monócitos, macrófagos e linfócitos-T, abundantes no peritoneu<sup>16</sup>. A proximidade entre os locais de produção destas citocinas e da intervenção osteopática poderão estar relacionados dado que, como mencionado anteriormente, a terceira lei da osteopatia refere que a estrutura orgânica e a sua função estão reciprocamente inter-relacionadas<sup>3</sup>, e múltiplos estudos já evidenciaram alterações a nível funcional de certos órgãos através do tratamento visceral osteopático<sup>67,68</sup>, porém mais investigação específica é necessária. Esta citocina é também muitas vezes um dos mediadores mais precoces e dominantes na resposta inflamatória resultante de traumas, procedimentos cirúrgicos ou infeções, e possui uma ação de estimulação da produção de IL-6 que auxiliam o processo de fase aguda de inflamação<sup>17</sup>. Embora ambos os estudos tenham definido como critério de exclusão qualquer procedimento cirúrgico recente efetuado na região lombar, admitiram pacientes com lombalgias crónicas com diferentes graus de severidade, comumente descritas com anormalidades na textura do tecido, restrição de mobilidade e sensação local de dorido, que se podem traduzir em sintomas de inchaço ou edema, perda de função e dor local, comumente descritos num quadro de processo inflamatório ou infeccioso<sup>3,69,70</sup>, potencializando assim a presença destas citocinas na amostra selecionada.

Também as citocinas IL-8, proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1), proteína inflamatória 1 alfa de macrófagos (MIP-1 $\alpha$ ), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e a subpopulação de células dendríticas demonstraram ser marcadores biológicos promissores num possível apoio à monitorização terapêutica, com o estudo de Stevan Walkowski e colegas<sup>64</sup> a analisar um decréscimo estatístico significativo das suas concentrações nos pacientes incluídos no grupo de tratamento. Esta diminuição ocorreu rapidamente, após a intervenção osteopática, sendo detetada dentro de uma hora após tratamento. Estes marcadores estão fortemente relacionados com a resposta inflamatória do organismo, pelo que o seu decréscimo sugere uma diminuição do processo inflamatório.

Os autores concluíram que o tratamento osteopático permitiu influenciar o perfil imunológico dos pacientes, o que poderá indicar que esta terapia pode ser utilizada como uma terapia auxiliar às terapias convencionais de patologias infecciosas, pelo fortalecimento do sistema imunológico. Contudo, este estudo realizou-se numa amostra de pacientes saudáveis, não fazendo, portanto, nenhuma associação entre a variação dos valores de concentração de citocinas com alterações e melhorias clínicas. Desta maneira, os indicadores por eles descritos apresentam uma ação de apoio na monitorização e diagnóstico de patologias infecciosas, pela rápida alteração do perfil imunológico, mas cujo benefício terapêutico necessita de ser investigado.

O estudo de Brian F. Degenhardt<sup>65</sup> e colegas contou também com uma única intervenção osteopática e com um período de medição das concentrações de citocinas de um dia sendo as mesmas avaliadas imediatamente antes do tratamento, 1 hora após tratamento e 24 horas após tratamento. Neste estudo, os autores não foram capazes de associar as concentrações de citocinas com as queixas de lombalgia, apresentando dificuldades no processo de medição, com uma baixa percentagem de amostras com níveis de concentrações detetáveis.

Em comparação, o estudo de John C. Licciardon<sup>15</sup> e colegas confirma haver uma correlação entre a concentração de IL-6 e a severidade da lombalgia crónica, e entre as concentrações de IL-1 $\beta$  e IL-6 com o número de lesões primárias osteopáticas. Este estudo somou um total de 6 intervenções osteopáticas ao longo de um período de 12 semanas, permitindo aos autores afirmarem uma possível utilização destes marcadores no apoio ao diagnóstico osteopático da lombalgia crónica.

O estudo de B. J. Plotkin<sup>63</sup> e colegas contou com um total de 3 sessões de tratamento osteopático ao longo de um período de 8 semanas, em pacientes com depressão.

A depressão clinicamente diagnosticada foi aceite como uma condição alvo ao tratamento osteopático para este trabalho, pelo facto de ir ao encontro com a filosofia da osteopatia, uma ciência holística e global, que vê o individuo como um todo, inserido num meio ambiente e social no qual está integrado e que é capaz de possuir um papel influenciador na sua saúde <sup>6</sup>. Também, a depressão pode estar associada a uma resposta imunológica deprimida <sup>63</sup> que, como descrito anteriormente, pode ser combatida através do tratamento osteopático.

O estudo de B. J. Plotkin<sup>63</sup> e colegas demonstrou deste modo a eficácia do tratamento osteopático como forma complementar no tratamento para a depressão, evidenciando uma notória melhoria das lesões osteopáticas detetadas nos pacientes do grupo de tratamento junto de uma melhoria dos níveis de depressão de acordo com a escala de depressão de Zung <sup>71</sup>. Nos pacientes do grupo de controlo também foram detetadas melhorias das lesões osteopáticas encontradas, porém 70% dos pacientes ainda apresentavam níveis de depressão moderada. Na amostra do estudo não foram detetadas alterações imunológicas significativas, com exceção de 1 paciente que apresentava um grau mais severo de doença, que demonstrou um decréscimo de 23% do anticorpo HSV-1. Este decréscimo pode ser mais um indicador da ação do tratamento osteopático no perfil imunológico do paciente, sendo sugerido que o estudo seja repetido em pacientes com um grau mais elevado de doença.

Apesar dos resultados obtidos nesta RS, todos os estudos apresentaram algumas dificuldades e limitações. A limitação mais comum identificada pelos autores correspondeu ao tamanho da amostra, sendo as mesmas definidas pelos próprios como “pequenas”. O processo de medição das concentrações de citocinas apresentou-se como uma dificuldade, com alguns autores a mencionarem “insensibilidade” dos kits de medição utilizados.

Outras limitações foram detetadas na análise dos estudos incluídos nesta RS. O estudo de B. J. Plotkin e colegas<sup>63</sup> apresentou algumas limitações, apesar de ser o mais bem avaliado de acordo com a escala de PEDro (tabelas 2 e 6). Primeiramente a amostra foi composta unicamente por mulheres, sendo uma amostra menos diversa, em comparação às amostras dos restantes estudos. Também, todos os pacientes foram sujeitos a um tratamento de depressão sob a forma de tratamento psiquiátrico com a toma do medicamento antidepressivo Páxil (20mg/dia). É um efeito colateral deste medicamento a alteração da produção enzimática do fígado <sup>72</sup>, o que pode comprometer a

produção de certas citocinas, aspeto este que não foi considerado pelos autores. Por fim a escala de depressão utilizada poderá não ser a mais completa <sup>73</sup>.

Outra limitação verificada foi a incompleta ou ausente descrição das técnicas de tratamento utilizadas, e a presença de alguma variabilidade entre estudos, de quem as executou, sendo a experiência e qualificação profissional, fatores importantes capazes de condicionar a qualidade do tratamento realizado.

Por fim apontamos como limitações da nossa revisão sistemática o facto de existirem poucos estudos experimentais que utilizem citocinas como marcadores biológicos na área da Investigação em Osteopatia.

## 6. Conclusão

---

Esta revisão permitiu concluir que as citocinas podem ser utilizadas como marcadores biológicos na investigação em Osteopatia. Alguns dos estudos incluídos confirmaram o seu potencial no apoio à monitorização e diagnóstico das condições alvo da osteopatia, pela constatação de que a aplicação de técnicas osteopáticas pode provocar uma alteração do perfil imunológico dos pacientes e dos níveis de concentração das citocinas na corrente sanguínea. A efetividade da osteopatia foi comprovada em todos os estudos, a curto e médio prazo, em pacientes saudáveis e com queixas, sendo descrita uma relação entre a diminuição da concentração dos níveis de citocinas e a diminuição das queixas e sintomas, número e severidade das disfunções articulares osteopáticas.

A principal patologia considerada nos estudos foi a lombalgia crónica ou inespecífica, associada ou não a Diabetes Mellitus. A depressão também foi considerada como patologia principal num dos estudos incluídos, no qual foi também verificada a efetividade da osteopatia, como forma complementar ao tratamento para a depressão.

As citocinas que mostraram maior significado no apoio à monitorização e diagnóstico das condições alvo da osteopatia foram o TNF- $\alpha$ , IL-8, MCP-1 e MIP-1 $\alpha$ . A avaliação de células dendríticas e do fator G-CSF sugere também sinais de utilidade.

Contudo, a utilização de citocinas como marcadores biológicos na investigação em osteopatia encontra-se bastante limitada, sendo relatadas dificuldades no processo de medição das mesmas em todos os trabalhos, com alguns a referirem diminuições das suas concentrações com o tratamento osteopático, porém de forma estatisticamente não significativa.

É necessário realizar mais investigação dentro desta área a fim de ultrapassar algumas destas limitações. Estudos futuros devem procurar utilizar amostras maiores de pacientes. Também, a avaliação de pacientes com quadros clínicos mais severos parece causar um impacto mais significativo nas concentrações de citocinas, sendo a sua avaliação e análise mais efetiva.

Aspetos como a variabilidade do tempo de vida das diferentes citocinas os efeitos secundários ou colaterais de medicações integradas nos estudos, a proximidade entre o local de tratamento e o local das queixas e sintomas devem ser considerados e analisados no futuro.

É fundamental a realização de uma investigação contínua em Osteopatia, a fim de promover uma prática cada vez mais segura, eficaz e baseada na evidência científica.

A produção de evidencia na utilização destes marcadores no apoio à monitorização e diagnóstico das condições alvo da osteopatia, poderá levar à realização de estudos de comparação entre a prática osteopática e a toma de anti-inflamatórios, comparando a eficácia e efeitos adversos, permitindo uma possível diminuição do sobre uso de medicação e dos custos pela comparticipação do estado, o que poderá levar à integração da Osteopatia no Sistema Nacional de Saúde.

## 7. Referências Bibliográficas

---

1. Ayoub S, Berbéri A, Fayyad-Kazan M. Cytokines, Masticatory Muscle Inflammation, and Pain: an Update. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2020;70(5):790–5.
2. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. Vol. 45, *International Anesthesiology Clinics*. NIH Public Access; 2007. p. 27–37.
3. Chila A. *LWW Foundations of Osteopathic Medicine (3ªEd)*. 2011.
4. Stone C. *Science in the Art of Osteopathy - Osteopathic Principles and Practice*: Amazon.co.uk: Caroline Stone: 9780748733286: Books. 2002. 384 p.
5. Eileen L. DiGiovanna, Stanley Schiowitz DJD. *An Osteopathic Approach to Diagnosis and Treatment*, 3e. 3rd editio. 2004. 641 p.
6. Penney JN. The Biopsychosocial model: Redefining osteopathic philosophy? *International Journal of Osteopathic Medicine* [Internet]. 2013;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijosm.2012.12.002>
7. Borell-Carrió F, Suchman AL, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: Principles, practice, and scientific inquiry. *Ann Fam Med*. 2004;2(6):576–82.
8. Chevy Chase M. *glossary Of Osteopathic terminology Third Edition*. 2017 [cited 2022 Apr 7]; Available from: [www.aacom.org/resources/bookstore/Pages/glossary.aspx](http://www.aacom.org/resources/bookstore/Pages/glossary.aspx).
9. Orenstein R. History of osteopathic medicine: Still relevant? Vol. 117, *Journal of the American Osteopathic Association*. American Osteopathic Association; 2017. p. 148.
10. Serviço Nacional de Saúde. *Terapêuticas Não Convencionais - ACSS*. 2013 [cited 2021 Jun 8]; Available from: <http://www.acss.min-saude.pt/2016/09/23/terapeuticas-nao-convencionais/>
11. Mullner R. American Osteopathic Association (AOA). In: *Encyclopedia of Health Services Research*. 2015.

12. Eletrónico D da R. Portaria 207-B/2014, 2014-10-08 - DRE [Internet]. Portaria n.º 207-B/2014, de 8 de outubro. [cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://dre.pt/home/-/dre/58217869/details/maximized?serie=I&dreId=58217866>
13. Dodd JG, Good MM, Nguyen TL, Grigg AI, Batia LM, Standley PR. In vitro biophysical strain model for understanding mechanisms of osteopathic manipulative treatment. *Journal of the American Osteopathic Association*. 2006;106(3).
14. Standley PR, Meltzer K. In vitro modeling of repetitive motion strain and manual medicine treatments: Potential roles for pro- and anti-inflammatory cytokines. *J Bodyw Mov Ther*. 2008;12(3).
15. Licciardone JC, Kearns CM, Hodge LM, Bergamini MVW. Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients with nonspecific chronic low back pain: Results from the osteopathic trial. *Journal of the American Osteopathic Association*. 2012;112(9):596–605.
16. Oliveira CMB de, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e dor. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011 Apr;61(2):260–5.
17. Varella PP V, Forte WCN. Citocinas: revisão. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2001;24:146–54.
18. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. Vol. 45, *International Anesthesiology Clinics*. NIH Public Access; 2007. p. 27–37.
19. Sino Biological. O que são citocinas [Internet]. What are Cytokines. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.sinobiological.com/resource/cytokines/what-are-cytokines>
20. Varella PP V, Forte WCN. Citocinas: revisão. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2001;24:146–54.
21. Copray JCVM, Mantingh I, Brouwer N, Biber K, Küst BM, Liem RSB, et al. Expression of interleukin-1 beta in rat dorsal root ganglia. *J Neuroimmunol*. 2001;118(2):203–11.
22. Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA, Arya J, Harken AH. Cytokines for surgeons. *Am J Surg*. 2002;183(3):268–73.

23. Curfs JHAJ, Meis JFGM, Hoogkamp-Korstanje JAA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(4):742–80.
24. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.* 2000;127(2):117–26.
25. Al G, Boldrini L, Lucchi M, Picchi A, Dell’Omodarme M, Prati MC, et al. Treatment with interleukin-2 in malignant pleural mesothelioma: Immunological and angiogenetic assessment and prognostic impact. *Br J Cancer.* 2009;101(11):1869–75.
26. Ren X, Li J, Zhou X, Luo X, Huang N, Wang Y, et al. Recombinant murine interleukin 4 protein therapy for psoriasis in a transgenic VEGF mouse model. *Dermatology.* 2009 Oct;219(3):232–8.
27. Yorimitsu M, Nishida K, Shimizu A, Doi H, Miyazawa S, Komiyama T, et al. Intra-articular injection of interleukin-4 decreases nitric oxide production by chondrocytes and ameliorates subsequent destruction of cartilage in instability-induced osteoarthritis in rat knee joints. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(7):764–71.
28. Kurtz DM, Tschetter LK, Allred JB, Geyer SM, Kurtin PJ, Putnam WD, et al. Subcutaneous interleukin-4 (IL-4) for relapsed and resistant non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group, NCCTG 91-78-51. *Leuk Lymphoma.* 2007 Jul;48(7):1290–8.
29. O’Byrne PM. Cytokines or their antagonists for the treatment of asthma. *Chest.* 2006;130(1):244–50.
30. Bertram L, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer’s disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012;107:79–100.
31. Döcke WD, Asadullah K, Belbe G, Ebeling M, Höflich C, Friedrich M, et al. Comprehensive biomarker monitoring in cytokine therapy: heterogeneous, time-dependent, and persisting immune effects of interleukin-10 application in psoriasis. *J Leukoc Biol.* 2009;85(3):582–93.

32. Mackay F, Loetscher H, Stueber D, Gehr G, Lesslauer W. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)-induced cell adhesion to human endothelial cells is under dominant control of one TNF receptor type, TNF-R55. *J Exp Med.* 1993 May 1;177(5):1277–86.
33. Tartaglia LA, Ayres TM, Wong GHW, Goeddel D V. A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death. *Cell.* 1993;74(5):845–53.
34. Wajant H. The role of TNF in cancer. *Results Probl Cell Differ.* 2009;49:1–15.
35. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021;101:107598.
36. Sierra B, Pérez A, Aguirre E, Bracho C, Valdés O, Jimenez N, et al. Association of Early Nasopharyngeal Immune Markers With COVID-19 Clinical Outcome: Predictive Value of CCL2/MCP-1. 2022;1–22.
37. Bhavsar I, Miller CS, Al-sabbagh M. Macrophage Inflammatory Protein-1 Alpha (MIP-1 Alpha)/CCL3: As a Biomarker. *General Methods in Biomarker Research and their Applications.* 2014;1–22.
38. Cicchitti L, Martelli M, Cerritelli F. Chronic inflammatory disease and osteopathy: A systematic review. *PLoS One.* 2015;10(3):1–18.
39. Anloague A, Mahoney A, Ogunbekun O, Hiland TA, Thompson WR, Larsen B, et al. Mechanical stimulation of human dermal fibroblasts regulates pro-inflammatory cytokines: Potential insight into soft tissue manual therapies. *BMC Res Notes.* 2020;13(1):1–7.
40. McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(3):355–66.
41. Koch A, Zacharowski K, Boehm O, Stevens M, Lipfert P, Von Giesen HJ, et al. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients. *Inflammation Research.* 2007;56(1):32–7.
42. Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, Bacellar O, Santos-Jesus R, Carvalho EM. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: Analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal.* 2010;128(5):259–62.

43. Arruda JL, Colburn RW, Rickman AJ, Rutkowski MD, DeLeo JA. Increase of interleukin-6 mRNA in the spinal cord following peripheral nerve injury in the rat: Potential role of IL-6 in neuropathic pain. *Molecular Brain Research*. 1998;62(2):228–35.
44. Hashizume H, DeLeo JA, Colburn RW, Weinstein JN. Spinal glial activation and cytokine expression after lumbar root injury in the rat. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(10):1206–17.
45. Winkelstein BA, Rutkowski MD, Sweitzer SM, Pahl JL, Deleo JA. Nerve injury proximal or distal to the DRG induces similar spinal glial activation and selective cytokine expression but differential behavioral responses to pharmacologic treatment. *Journal of Comparative Neurology*. 2001;439(2):127–39.
46. Jung WW, Kim HS, Shon JR, Lee M, Lee SH, Sul D, et al. Intervertebral disc degeneration-induced expression of pain-related molecules: Glial cell-derived neurotrophic factor as a key factor. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011;23(4):329–34.
47. Kim SK, Jung I, Kim JH. Exercise reduces C-reactive protein and improves physical function in automotive workers with low back pain. *J Occup Rehabil*. 2008;18(2):218–22.
48. Fuchs BA, Sanders VM. The Role of Brain-Immune Interactions in Immunotoxicology Indirect Immunotoxicity. 1994;24(2):151–76.
49. Madden KS, Felten DL. Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev*. 1995;75(1):77–106.
50. Sgoutas SA, Cacioppo JT, Uchino BN, Malarkey W, Pearl D, Kiecolt-Glaser JK, et al. The effects of an acute psychological stressor on cardiovascular, endocrine, and cellular immune response: A prospective study of individuals high and low in heart rate reactivity. Vol. 31, *Psychophysiology*. 1994. p. 264–71.
51. Wik G, Lekander M, Fredrikson M. Human brain-immune relationships: A PET study. *Brain Behav Immun*. 1998;12(3):242–6.
52. Bluthé RM, Dantzer R, Kelley KW. Central mediation of the effects of interleukin-1 on social exploration and body weight in mice. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22(1):1–11.

53. Bluthé RM, Michaud B, Kelley KW, Dantzer R. Vagotomy attenuates behavioural effects of interleukin-1 injected peripherally but not centrally. Vol. 7, *NeuroReport*. 1996. p. 1485–8.
54. Kent S, Bret-Dibat JL, Kelley KW, Dantzer R. Mechanisms of sickness-induced decreases in food-motivated behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996;20(1):171–5.
55. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021 Mar 29;372.
56. Murdoch University. Using PICO or PICo - Systematic Reviews - Research Guide - Help and Support at Murdoch University [Internet]. Murdoch University. 2022 [cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://libguides.murdoch.edu.au/systematic/PICO>
57. Lesho EP. An overview of osteopathic medicine. *Arch Fam Med* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jun 25];8(6). Available from: <http://triggered.clockss.org/ServeContent?url=http%3A%2F%2Farchfami.ama-assn.org%2Fcgi%2Fcontent%2Ffull%2F8%2F6%2F477>
58. Gatterbauer A. Contraindications in Osteopathy. 2009;(June):98.
59. Institute for Musculoskeletal Health. Português - PEDro [Internet]. What is PEDro? [cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://pedro.org.au/portuguese/>
60. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*. 2003;83(8).
61. *Journal of osteopathic medicine* : JOM. 2000.
62. Plos One. Medical Research & Publication [Internet]. 2016 [cited 2022 May 16]; Available from: <https://journals.plos.org/plosone/>
63. Profile S e e. Adjunctive osteopathic manipulative treatment in women with depression a pilot study. 2021;

64. Walkowski S, Singh M, Puertas J, Pate M, Goodrum K, Benencia F. Osteopathic manipulative therapy induces early plasma cytokine release and mobilization of a population of blood dendritic cells. *PLoS One*. 2014;9(3).
65. Degenhardt BF, Johnson JC, Fossum C, Andicochea CT, Stuart MK. Changes in Cytokines, Sensory Tests, and Self-reported Pain Levels after Manual Treatment of Low Back Pain. Vol. 30, *Clinical Spine Surgery*. 2017. 690–701 p.
66. Minotti DE. Osteopathic Manual Treatment in Patients With Diabetes Mellitus and Comorbid Chronic Low Back Pain: Subgroup Results From the OSTEOPATHIC Trial. 2013;
67. Attali T Van, Bouchoucha M, Benamouzig R. Treatment of refractory irritable bowel syndrome with visceral osteopathy: Short-term and long-term results of a randomized trial. *J Dig Dis*. 2013;14(12):654–61.
68. Müller A, Franke H, Resch KL, Fryer G. Effectiveness of osteopathic manipulative therapy for managing symptoms of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Journal of the American Osteopathic Association*. 2014;114(6):470–9.
69. Online IH. What is an inflammation? National Center for Biotechnology Information. 2018 Feb 22;1–3.
70. Felman A, Falck S. Pus: What Is It and Why Does It Happen? [Internet]. *Medical News Today*. 2017 [cited 2022 Jun 26]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/249182#treatment>
71. Zung WWK. Zung Self-Rating Depression Scale and Depression Status Inventory. In: *Assessment of Depression*. Springer, Berlin, Heidelberg; 1986. p. 221–31.
72. Paxil for Depression: Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warnings [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: <https://www.rxlist.com/paxil-drug.htm#description>
73. Cusin C, Yang H, Yeung A, Fava M. Rating Scales for Depression. In: *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health* [Internet]. Humana Press, Totowa, NJ; 2009 [cited 2022 Jun 4]. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-387-5\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-387-5_2)

## 8. Apêndice

### 8.1 Apêndice-1

**Tabela 6** - Avaliação escala de PEDro

TÍTULO	PONTOS ESCALA PEDRO											TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Changes in Cytokines, Sensory Tests, and Self-Reported Pain Levels After Manual Treatment of Low Back Pain	Sim	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	8/10
Osteopathic Manipulative Therapy Induces Early Plasma Cytokine Release and Mobilization of a Population of Blood Dendritic Cells	Sim	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	8/10
Associations of Cytokine Concentrations With Key Osteopathic Lesions and Clinical Outcomes in Patients With Nonspecific Chronic Low Back Pain: Results From the OSTEOPATHIC Trial	Sim	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	8/10
Adjunctive osteopathic manipulative treatment in women with depression: A pilot study	Sim	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	9/10
Osteopathic Manual Treatment in Patients With Diabetes Mellitus and Comorbid Chronic Low Back Pain: Subgroup Results From the OSTEOPATHIC Trial	Sim	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	5/10