

Uma abordagem baseada em mecanismo para o tratamento da dor pelo fisioterapeuta

Ruth L Chimenti , Laura A Frey-Law , Kathleen A Sluka ✉

Fisioterapia , Volume 98, Edição 5, maio de 2018, Páginas 302-314,

<https://doi.org/10.1093/ptj/pzy030>

Publicados: 16 de abril de 2018 **Historia do artigo ▼**

Abstrato

A redução da dor é um objetivo primário da fisioterapia para pacientes que se apresentam com quadros de dor aguda ou persistente. O objetivo desta revisão é descrever uma abordagem baseada em mecanismo para o tratamento da dor por fisioterapia. Está cada vez mais claro que os pacientes precisam ser avaliados quanto a alterações nos tecidos periféricos e nociceptores, sinais e sintomas de dor neuropática, redução da inibição central e aumento da excitabilidade central, fatores psicossociais e alterações do sistema de movimento. Nesta Perspectiva, 5 categorias de mecanismos de dor (nociceptivo, central, neuropático, psicossocial e sistema de movimento) são definidas e princípios sobre como avaliar os sinais e sintomas de cada mecanismo são fornecidos. Além do que, além do mais, os mecanismos subjacentes direcionados pelos tratamentos comuns do fisioterapeuta e como eles afetam cada uma das 5 categorias são descritos. Vários mecanismos diferentes podem contribuir simultaneamente para a dor do paciente; alternativamente, 1 ou 2 mecanismos primários podem causar dor no paciente. Além disso, dentro de um único mecanismo de dor, provavelmente existem muitos subgrupos possíveis. Por exemplo, a inibição central reduzida não se correlaciona necessariamente com a excitabilidade central aumentada. Para individualizar o cuidado, intervenções comuns do fisioterapeuta, como educação, exercícios, terapia manual e estimulação elétrica nervosa transcutânea, podem ser usadas para direcionar mecanismos específicos de dor. Embora as

evidências que elucidam esses mecanismos de dor continuem a evoluir,

Seção do problema: [Perspectiva](#)

Seja aguda ou crônica, a dor é um dos principais motivos para os pacientes procurarem fisioterapia. Aproximadamente 100 milhões de americanos sofrem de dor persistente.¹ O custo da dor persistente na América, incluindo diminuição da produtividade no trabalho e na saúde, é estimado entre \$560 e \$635 bilhões, o que é maior do que doenças cardiovasculares, câncer e diabetes combinados.² O Departamento de Saúde e Serviços Humanos publicou recentemente uma Estratégia Nacional de Dor,³ destacando o treinamento insuficiente em avaliação e tratamento da dor para muitos médicos. O National Institutes of Health e o Interagency Pain Research Coordinating Committee também publicaram recentemente a Federal Pain Research Strategy, que identificou como prioridade máxima a necessidade de desenvolver, avaliar e melhorar os modelos de tratamento da dor.⁴ Consequentemente, o objetivo deste artigo é fornecer uma visão geral de uma abordagem baseada em mecanismo para o gerenciamento da dor por fisioterapia que inclui a avaliação e o tratamento de 5 mecanismos de dor: nociceptivo, central, neuropático, psicossocial e sistema de movimento. Recentemente, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (www.iasp-pain.org) lançou um novo termo, nociplástico, projetado para ser um terceiro descritor a ser usado em vez de "central" ou "sensibilização central". A dor nociplástica é definida como a dor que surge da nocicepção alterada, apesar de não haver evidência clara de dano tecidual real ou ameaçado causando a ativação de nociceptores periféricos ou evidência de doença ou lesão do sistema somatossensorial que causa a dor.

Uma abordagem baseada em mecanismo para o controle da dor incorpora e se baseia no modelo biopsicossocial, definindo patobiologia específica no processamento da dor, fatores psicológicos relevantes para a dor e disfunção do sistema de movimento. O termo

“mecanismos de dor” é usado para delinear fatores que podem contribuir para o desenvolvimento, manutenção ou aumento da dor. Além disso, esses mecanismos de dor também podem ocorrer de maneira cíclica em reação à dor. Um paciente pode ter múltiplos mecanismos de dor ocorrendo simultaneamente, e 2 indivíduos com o mesmo diagnóstico podem ter diferentes mecanismos subjacentes que contribuem para sua dor. Consequentemente, uma abordagem baseada em mecanismo requer a avaliação de mecanismos específicos da dor, bem como a prescrição de tratamentos apropriados para direcionar o (s) mecanismo (s) alterado (s). Embora cada mecanismo de dor possa ser tratado individualmente,

Essa abordagem de cuidado baseada em mecanismo é comum no tratamento farmacêutico da dor. Pessoas com dor neuropática geralmente recebem prescrição de gabapentinoides devido à sua capacidade de bloquear a atividade dos canais de cálcio, que é aumentada nessa condição ⁵; pessoas com dor nociceptiva inflamatória geralmente recebem medicamentos antiinflamatórios (por exemplo, antiinflamatórios não esteroidais e inibidores do fator de necrose tumoral) ⁶; e aqueles com dor nociplástica recebem frequentemente inibidores de recaptação para modular a inibição central. ⁶ Por outro lado, na fisioterapia, muitos tratamentos evoluíram e foram usados clinicamente antes de entendermos como eles produziam seus efeitos. Por exemplo, estudos clínicos iniciais usaram estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) para reduzir a dor na década de 1960, mas não entendíamos completamente os mecanismos de como a TENS reduz a dor até este século. ⁷⁻¹⁹ O que surgiu nos últimos anos é o conhecimento de que muitas intervenções do fisioterapeuta possuem múltiplos mecanismos de ação e, portanto, são consideradas tratamentos multimodais da dor. Por exemplo, pesquisas mostram que o exercício pode alterar todos os 5 mecanismos da dor: nociceptivo, neuropático, nociplástico, psicossocial e sistema de movimento. ²⁰⁻³⁸

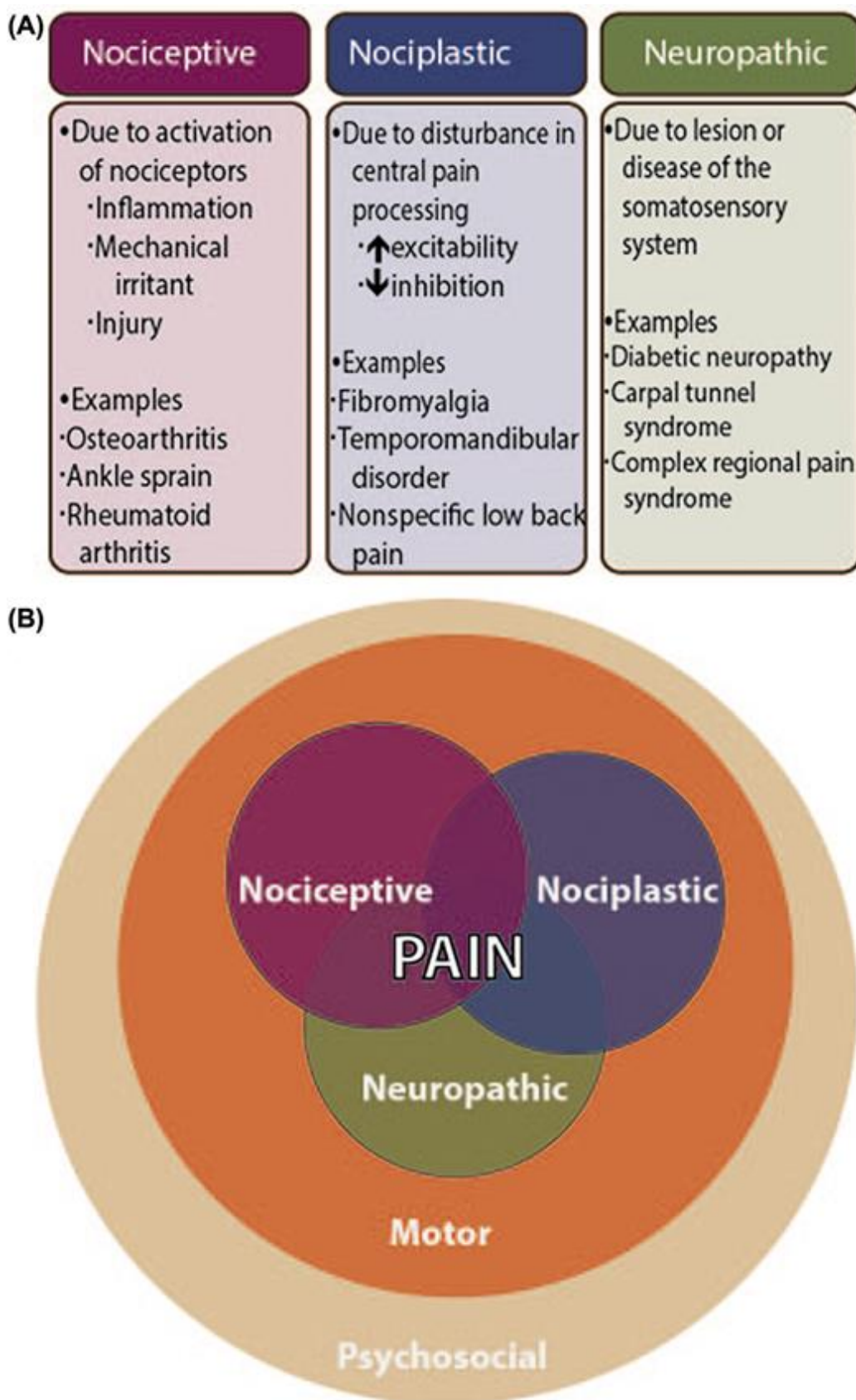
Expandimos a abordagem baseada em mecanismo dos processos patobiológicos apenas (ou seja, modelo biomédico) para incluir disfunção psicológica e do sistema de movimento. Reconhecer a importância dos mecanismos de dor para individualizar o cuidado não é novidade, ³⁹⁻⁴² mas não foi amplamente implementado na

prática do fisioterapeuta. Este artigo fornecerá uma breve visão geral de uma abordagem baseada em mecanismo para o controle da dor, incluindo várias opções de avaliação e tratamento, e facilitará uma apreciação de como esses mecanismos podem se sobrepor e interagir. Ao longo deste artigo, o leitor é encaminhado a outras fontes que fornecem informações detalhadas sobre como identificar, avaliar e tratar os mecanismos individuais da dor. Os benefícios de uma abordagem baseada em mecanismo são que ela expande a prática do fisioterapeuta para incluir as pesquisas mais recentes de uma série de campos e permite o uso de intervenções direcionadas com o objetivo de otimizar os resultados. No entanto, os métodos de avaliação do mecanismo de dor continuam a evoluir para uso clínico e muitas vezes é difícil diferenciar os mecanismos de dor. Com tempo, ferramentas clínicas continuarão a ser desenvolvidas para fazer avançar a abordagem baseada em mecanismo. Essa abordagem também está aberta à integração de mecanismos adicionais de dor, conforme eles são identificados em pesquisas futuras.

Visão geral dos mecanismos de dor

A iniciação, manutenção e percepção da dor são influenciadas por fatores biológicos, psicossociais e do sistema de movimento (Fig. 1). Os mecanismos biológicos da dor podem ser categorizados em 3 classes, incluindo nociceptiva (periférica), nociplástica (não nociceptiva) e neuropática (Fig. 1A).^{39, 43, 44} A dor geralmente se origina no sistema nervoso periférico quando os nociceptores são ativados devido a uma lesão, inflamação ou irritação mecânica. Os sinais nociceptivos são retransmitidos para a medula espinhal e até o córtex por meio de vias nociceptivas ascendentes, resultando na percepção da dor. Sensibilização periférica de neurônios nociceptivos pode aumentar ou prolongar a experiência de dor, mesmo sem sensibilização de neurônios centrais (Fig. 2). Consequentemente, a dor nociceptiva é principalmente devida à ativação do nociceptor, embora processada através do sistema nervoso central (SNC), normalmente resultando em dor aguda localizada, como uma entorse de tornozelo. Dentro do SNC, os sinais nociceptivos estão sob constante modulação pelas vias corticais e do tronco cerebral, que podem ser facilitadoras ou inibitórias, e modulam os componentes

emocionais e sensoriais da dor.⁴⁵ As condições de dor nociplástica são devidas a alterações do processamento nociceptivo, mais provavelmente dentro do SNC, como aumento da excitabilidade central e / ou diminuição da inibição central, muitas vezes referida como sensibilização central (Fig. 2). A dor nociplástica é tipicamente crônica e mais disseminada do que a dor nociceptiva, com a fibromialgia como exemplo clássico.¹² A dor nociplástica pode ocorrer independentemente da atividade do nociceptor periférico; no entanto, algumas condições envolvem mecanismos de dor nociceptiva e nociplástica (por exemplo, sensibilização periférica e central) em vários graus ao longo de um continuum, como dor lombar ou osteoartrite do joelho (Fig. 3).³⁹ As condições de dor com maior sensibilização periférica e central podem responder bem à remoção apenas da entrada periférica, o que pode eliminar a sensibilização central em alguns casos (por exemplo, artroplastia total do joelho). No entanto, a remoção da entrada periférica pode ter apenas um efeito parcial com a sensibilização central residual causando dor contínua.^{12, 39} A dor neuropática ocorre quando há uma lesão ou doença no sistema somatossensorial.³⁹ Isso pode ocorrer devido à lesão direta do nervo, como a síndrome do túnel do carpo, ou devido a doenças metabólicas, como diabetes. Dor nociceptiva, nociplástica e neuropática podem não responder igualmente bem a vários tratamentos, portanto, a compreensão dos mecanismos subjacentes ajudará a orientar as escolhas de tratamento direcionadas a esses mecanismos.

Figura 1.

Diagramas esquemáticos que representam uma abordagem baseada em mecanismo para o gerenciamento da dor. (A) Descrição e exemplos de 3 mecanismos de dor (nociceptivo, nociplástico e neuropático) que contribuem para

a dor, conforme descrito anteriormente por Phillips e Clauw.³⁹ Pessoas com dor podem ter 1 ou uma combinação de mecanismos que contribuem para a dor. (B) Representação esquemática de 3 mecanismos de dor que ocorrem dentro do contexto do sistema de movimento e fatores psicossociais.

Figura 2.

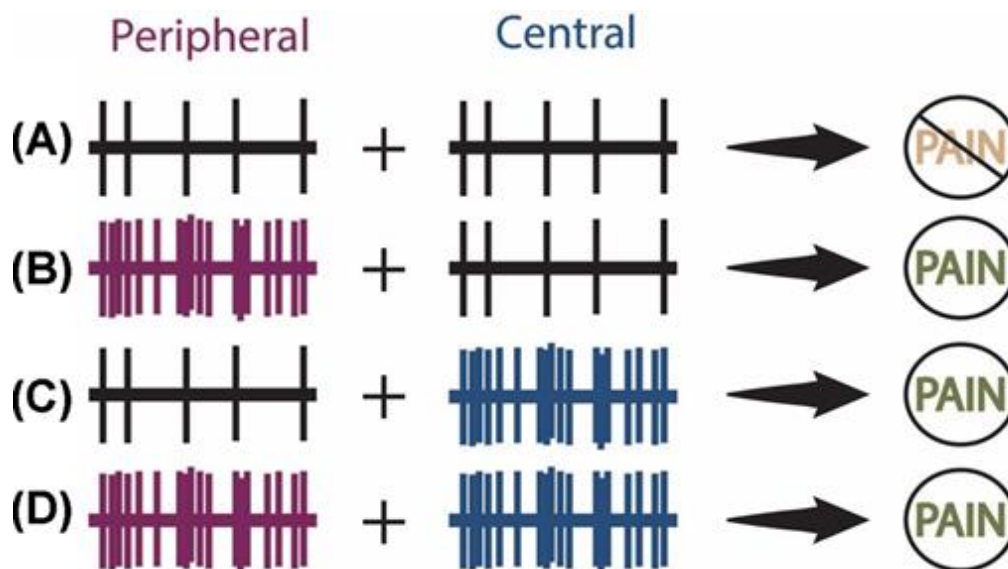
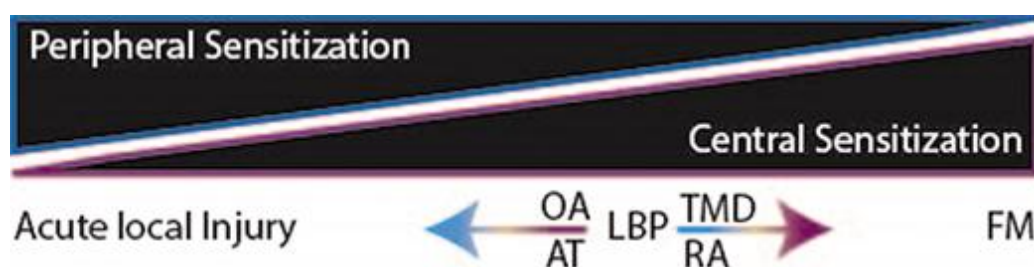


Diagrama ilustrando como a sensibilização periférica e central pode causar dor. (A) Condição sem dor. A atividade nociceptora normal e a atividade do neurônio central geralmente não produzem dor. (B) Condição com sensibilização periférica. A atividade aumentada do nociceptor ativa os neurônios nociceptivos centrais não sensibilizados para resultar em dor. (C) Condição com sensibilização central, mas sem sensibilização periférica. A ativação normal de nociceptores ativa os neurônios centrais sensibilizados para resultar em dor. (D) Condição com sensibilização periférica e sensibilização central contribuindo para a dor.

Figura 3.

Em condições de dor, a sensibilização periférica e a sensibilização central variam em um continuum. A sensibilização do sistema nervoso periférico contribui para uma grande proporção da dor com uma lesão aguda localizada, enquanto a sensibilização do sistema nervoso central contribui para uma grande proporção da dor em condições de dor crônica generalizada, como fibromialgia (FM). Para outros diagnósticos, descritos na faixa média como dor lombar (LBP), osteoartrite (OA), artrite reumatóide (AR), tendinopatia de Aquiles (AT) e distúrbio da articulação temporomandibular (DTM), as pessoas podem ter altos níveis de sensibilização periférica, altos níveis de sensibilização central, ou ambos.

Esses três processos biológicos da dor podem ser influenciados por fatores psicossociais, bem como diretamente influenciados (Fig. 1B).^{39, 46} O tratamento de fatores psicossociais não adaptativos pode maximizar a eficácia da terapia para condições de dor aguda e crônica.^{46, 47} Fatores de emocionalidade negativa, como depressão ou crenças de medo de evitar, podem aumentar outros mecanismos de dor e contribuir para a manutenção de uma condição dolorosa.^{47, 48} Fatores psicológicos são hipotetizados como críticos na transição da dor aguda para a crônica e preditivos do desenvolvimento de dor crônica no pós-operatório.^{46, 49-51} Portanto, as intervenções terapêuticas muitas vezes se beneficiam da consideração desses fatores psicossociais.

Como fisioterapeutas, a avaliação e o tratamento do sistema de movimento é um componente-chave de nosso atendimento aos pacientes com dor.⁵² Claramente, reconhecemos os padrões de “marcha antálgica” como movimentos influenciados pela dor; síndromes de uso excessivo como condições dolorosas induzidas por movimentos repetitivos; e o reflexo de retirada nociceptivo como uma ligação bem caracterizada entre as vias aferentes da dor e o sistema motor eferente. No entanto, as relações entre a dor e o sistema de movimento são complexas e frequentemente muito variáveis entre os indivíduos.⁵³ A dor pode produzir aumento da

contração muscular, tônus ou pontos-gatilho⁵⁴; pode resultar em inibição muscular ou comportamentos de evitação do medo, resultando em desuso e incapacidade,⁵⁵ ou facilitação e inibição em grupos musculares opostos.⁵⁶ Assim, intervenções direcionadas podem ajudar a reduzir as respostas motoras que exacerbam a dor ou melhoram a função, minimizando os efeitos motores da dor. A integração da experiência dos fisioterapeutas no sistema de movimento com os outros mecanismos de dor tem o potencial de elevar nosso nível de cuidado para avaliar e tratar mais eficazmente as condições de dor.

Avaliação dos mecanismos de dor

A avaliação dos mecanismos da dor pode ajudar a individualizar o atendimento a um paciente, em vez de um diagnóstico, e é um passo em direção ao fornecimento de medicamentos de precisão a pacientes com dor. O uso de diagnósticos anatômicos ou radiográficos isoladamente (ou seja, modelo médico) sem consideração do (s) mecanismo (s) de dor subjacente (ou seja, modelo biopsicossocial aprimorado) é insuficiente para orientar o cuidado de reabilitação. Embora a patologia periférica esteja ligada à dor musculoesquelética,^{57 a} gravidade dos sintomas pode ser modulada pelo processamento central, fatores psicossociais e sistema de movimento. A incompatibilidade comum entre a patologia do tecido e a dor é apoiada por achados entre pessoas de 80 anos assintomáticas, onde 96% têm sinais de degeneração do disco e 62% têm rupturas do manguito rotador na imagem.^{58, 59} Para aplicar uma abordagem baseada em mecanismo, deve-se primeiro avaliar os sinais e sintomas sugestivos de alterações nos tecidos periféricos e nociceptores, redução da inibição central e / ou aumento da excitabilidade central, sinais e sintomas de dor neuropática, fatores psicossociais e padrões de movimento alterados. Depois que o (s) mecanismo (s) primário (s) de dor são identificados, o médico pode ser mais específico com sua avaliação geral. Por exemplo, com o paciente encaminhado para dor lombar (região anatômica), o fisioterapeuta pode identificar dor associada a fadiga e disfunção do sono (indicadores centrais), cinesiofobia elevada (fator psicossocial)

e fraqueza muscular abdominal (fator do sistema de movimento). Ao definir os mecanismos que contribuem para a dor do paciente,

A avaliação dos mecanismos biológicos da dor é informada por meio da história relatada pelo paciente, questionários e testes sensoriais potencialmente quantitativos (QST). Infelizmente, a identificação de mecanismos de dor nociceptiva, nociplástica e neuropática não é diretamente mensurável, mas deve ser inferida de avaliações indiretas. A dor nociceptiva é indicada por dor localizada na área de lesão do tecido dentro do tempo de cicatrização normal do tecido. Fatores periféricos também podem contribuir para a dor musculoesquelética crônica, mas são mais difíceis de discernir. Sensibilidade periférica aumentada, como hiperalgesia primária, pode ser detectada por limiares de dor de pressão reduzidos no local da lesão em comparação com o lado contralateral.^{60,61} No entanto, a interpretação desse teste pode ser confundida pela presença de hiperalgesia secundária no lado contralateral, indicando a necessidade de normas estabelecidas em uma população sem dor. As condições de dor nociplástica incluem sintomas mais difusos, como dor generalizada, fadiga, disfunção do sono e distúrbios cognitivos, mas também podem envolver dor relativamente isolada devido ao processamento alterado do SNC, como hiperalgesia secundária ou dor referida.⁶² Os pesquisadores usam várias medidas QST para identificar o processamento alterado da dor,^{60,63} que pode ter utilidade clínica, uma vez mais desenvolvida e caracterizada. A excitabilidade central aumentada pode ser avaliada pela resposta aumentada da dor a um estímulo nocivo repetitivo (por exemplo, filamento de von Frey por 10–30 s), referido como somatório temporal da dor.^{60,64} No entanto, a soma temporal também é uma resposta normal à estimulação nociva repetitiva,⁶⁴ e ainda não temos valores normativos para indicar uma resposta aumentada para populações clínicas. A inibição da dor é avaliada usando um teste de modulação condicionada da dor (CPM), que emprega uma modulação “a dor inibe a dor”. O CPM mede os limiares de dor em um local distante durante / após um estímulo nocivo de condicionamento (por exemplo, limiar de dor à pressão da perna durante a imersão da mão em água gelada).⁶⁵ A maioria dos indivíduos sem dor exibe limiares de dor aumentados (menos sensibilidade), ao passo que em condições de dor crônica frequentemente há redução ou nenhuma mudança nos limiares de

dor.⁶³ Atualmente, as limitações para usar o QST como um indicador clínico são a falta de ambas as normas para auxiliar na interpretação dos achados e padrões de métrica de teste estabelecidos. Finalmente, a dor neuropática é evidenciada por sintomas neurais positivos, como formigamento, queimação e disestesia, e / ou sintomas neurais negativos, como perda de sensibilidade. Esses sintomas podem ser avaliados por meio de testes sensoriais e / ou do questionário painDETECT.⁶⁶

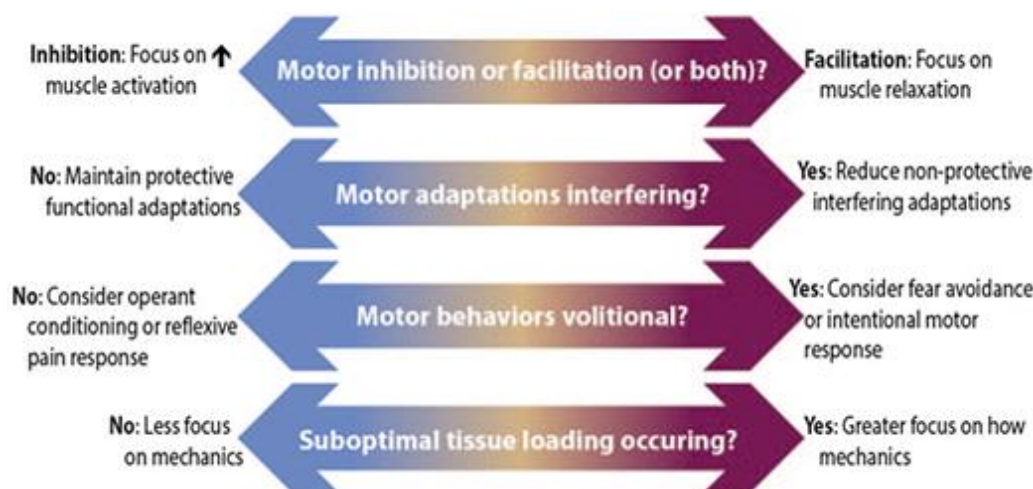
Com base na história relatada pelo próprio paciente, o médico pode escolher fazer a triagem de fatores psicológicos contínuos que contribuem para a dor. Fatores psicológicos podem ser avaliados clinicamente usando 1 ou mais instrumentos disponíveis para rastrear depressão,^{67, 68} ansiedade,^{68, 69} catastrofização da dor,⁷⁰ medo de movimento ou nova lesão,^{71, 72} ou autoeficácia da dor.⁷³ O uso de ferramentas de rastreamento abreviadas, como um teste de rastreamento de depressão de 2 itens, requer pouco tempo e tem maior precisão do que a avaliação pessoal de um fisioterapeuta.

⁷⁴ Também existem ferramentas de triagem disponíveis para ajudar a determinar o nível apropriado de cuidado para pacientes com preocupações psicossociais, como buscar uma intervenção implementada exclusivamente por fisioterapeutas treinados na abordagem biopsicossocial versus uma equipe multidisciplinar com um psicólogo clínico.^{75 - 77}

Os fisioterapeutas têm habilidades únicas para avaliar a disfunção de movimento específica do paciente. Em pessoas com dor, as mudanças no sistema de movimento são exclusivas de cada indivíduo, podem depender da tarefa e podem variar de sutis a graves.^{12, 78} Várias considerações para avaliação da função do sistema de movimento em relação à dor são descritas na Figura 4. Para alguns pacientes, a dor pode causar inibição motora (por exemplo, fraqueza⁷⁹), enquanto outros têm facilitação motora (por exemplo, aumento da tensão muscular⁸⁰). É importante determinar se a disfunção motora é um resultado direto da dor ou uma adaptação a mais longo prazo que é volitiva ou reflexiva. Se for resultado direto da dor, reduzir a dor provavelmente restaurará o padrão de movimento.⁷⁹ A fase de cura também é relevante para determinar como uma adaptação motora deve ser abordada na fisioterapia. Para alguém com fratura de quadril

recente, dispositivos auxiliares são usados inicialmente para ajudar a reduzir a carga no membro lesado, mas, com o tempo, os pacientes podem precisar de ajuda para restaurar as adaptações motoras não protetoras para evitar desequilíbrios de carga prolongados.⁸¹

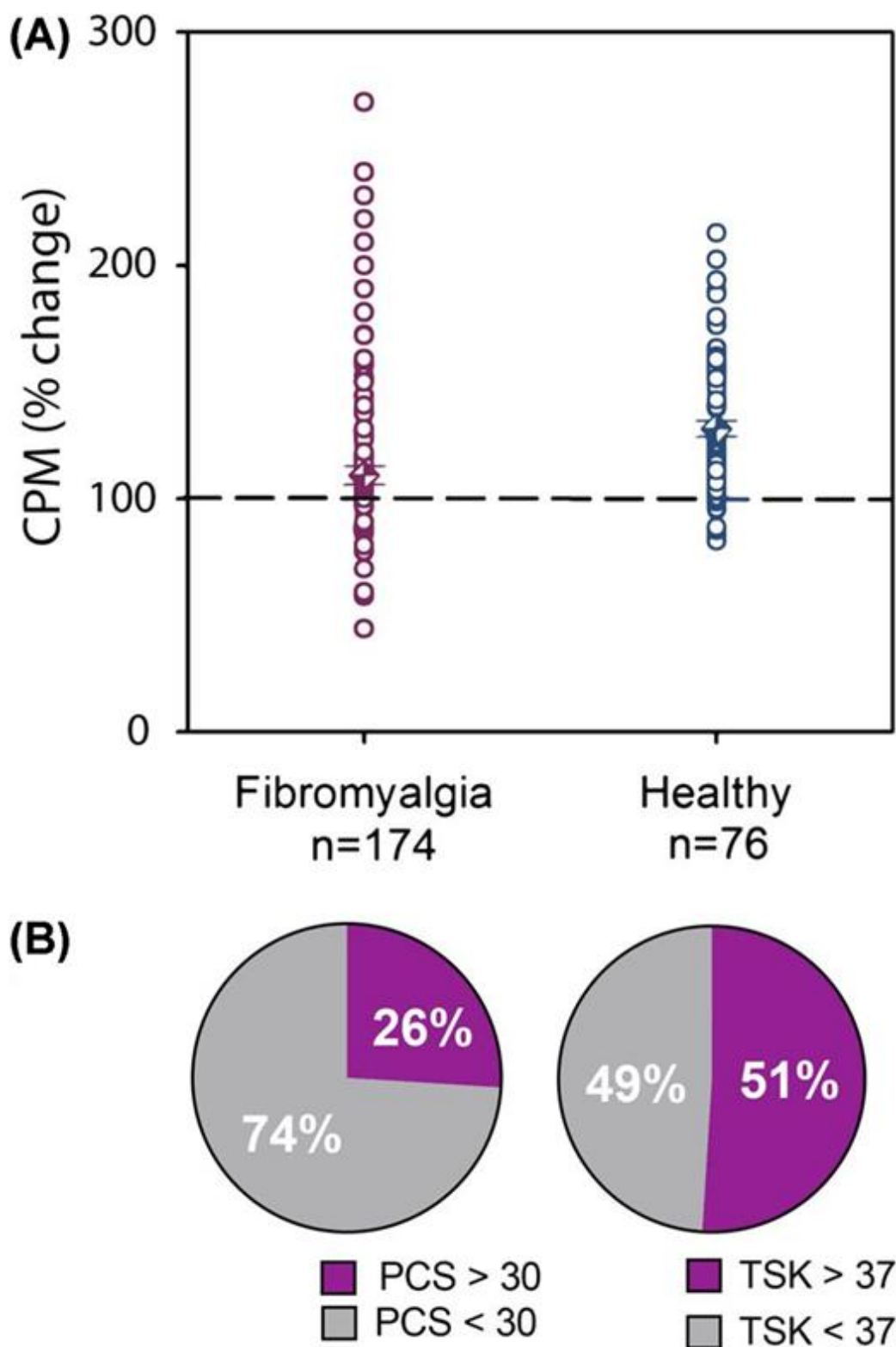
Figura 4.



Quatro contínuos de adaptações do sistema de movimento à dor e como eles podem afetar um programa de exercícios.

O valor de identificar os mecanismos de dor para cada indivíduo, em vez de assumir que algum (s) mecanismo (s) de dor específico (s) associado (s) a determinados diagnósticos, é um tratamento personalizado aprimorado. A fisiologia do processamento da dor, os estados psicológicos e a função do movimento podem variar amplamente em um único diagnóstico.⁶² Por exemplo, pessoas com fibromialgia demonstram inibição central disfuncional, com base na CPM inibitória reduzida, em comparação com controles saudáveis. No entanto, alguns indivíduos com fibromialgia têm respostas normais de CPM, enquanto alguns controles saudáveis exibem inibição de CPM reduzida (Fig. 5A).¹² Além disso, nem todos os indivíduos com dor apresentam fatores psicossociais elevados. Por exemplo, em um ensaio clínico em andamento,⁸² apenas 26% das mulheres com fibromialgia tinham grande catastrofização da dor e 51% tinham alto medo de movimento (Fig. 5B). Embora esses percentuais sejam maiores do que os de controles saudáveis (1,1% com alta catastrofização da dor), muitas mulheres com fibromialgia não relataram esses construtos psicológicos. Finalmente, os padrões de

movimento em indivíduos com dor lombar podem variar substancialmente, com aumento ou diminuição da ativação dos músculos extensores.⁵³ Juntos, esses resultados de pesquisa ilustram que a heterogeneidade nos mecanismos de dor pode ser substancial entre indivíduos no mesmo diagnóstico de dor (por exemplo, alta variabilidade nas medidas de processamento central da dor ou avaliações psicológicas), que os pacientes podem apresentar apenas alguns componentes de um mecanismo de dor (por exemplo, alto medo de movimento, mas sem catastrofização da dor ou depressão), e que os pacientes podem apresentar múltiplos mecanismos de dor (por exemplo, sensibilização central e fatores psicossociais intensificados). Embora os fisioterapeutas rotineiramente avaliem uma variedade de resultados para os componentes sensoriais, motores, funcionais e emocionais / afetivos da dor, sugerimos adicionar avaliações do ponto de vista mecanicista como a próxima etapa no avanço do tratamento ideal da dor.

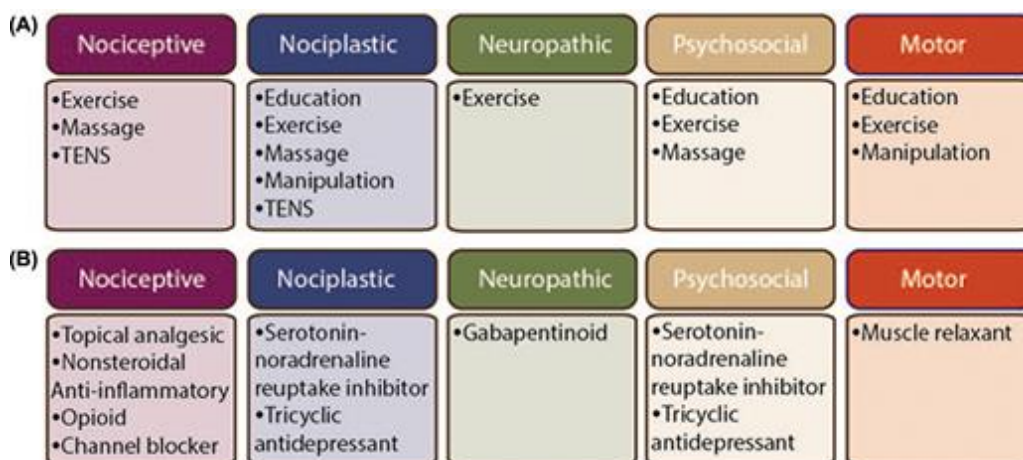
Figura 5.

(A) Gráfico de dispersão mostrando a variabilidade na modulação da dor condicionada (CPM) em pessoas com fibromialgia e controles saudáveis, representado como a mudança percentual nos limiares de pressão antes e depois do teste de CPM. Em uma comparação de pessoas com fibromialgia e controles saudáveis, embora tenha havido uma diminuição geral, em média havia claramente pessoas com fibromialgia que apresentavam CPM normal e controles

saudáveis que apresentavam CPM reduzido. (B) A análise dos dados de um estudo em andamento da atividade da fibromialgia com estimulação elétrica transcutânea (n = 172) revelou a variabilidade nas medidas psicológicas em pessoas com fibromialgia⁸²; 26% tiveram pontuações altas na escala de catastrofização de dor (> 30/52) e 51% tiveram pontuações altas na escala de cinesiofobia de Tampa (> 37/68).

Mecanismos subjacentes às intervenções do fisioterapeuta

Uma vez que os mecanismos de dor são identificados, a segunda fase da abordagem baseada em mecanismo é fornecer tratamento (s) direcionado (s) a esses mecanismos. A seguir, estão resumidos resumos de como várias terapias potenciais (exercícios, terapia manual, TENS e educação do paciente) podem alterar os mecanismos individuais da dor, mas não é uma lista completa. Embora os mecanismos subjacentes de vários tratamentos tenham sido bem documentados, nossa compreensão mecanicista de muitas outras opções de tratamento permanece incompleta. Esses 4 tratamentos foram escolhidos por seu uso comum e eficácia documentada para o tratamento da dor. Cada tipo de intervenção pode envolver várias formas, que não abordamos especificamente. Por exemplo, estudos sobre exercícios podem incluir aeróbio e / ou fortalecimento. A terapia manual pode incluir massagem de tecidos moles, alongamento ou mobilização articular.^{47, 63, 83 - 85} TENS pode ser usado com uma variedade de configurações, como baixa ou alta frequência. A Figura 6A resume os mecanismos potenciais, também descritos mais detalhadamente abaixo, com análises mais extensas disponíveis em outros lugares.¹²

Figura 6.

(A) Diagrama ilustrando locais de ação, com base em dados mecânicos atualmente disponíveis, de tratamentos de fisioterapeutas comuns nas 5 categorias mecânicas de dor. O exercício funciona para modificar todos os 5 mecanismos e pode ser considerado uma terapia multimodal. Os mecanismos de ação atualmente conhecidos dos tratamentos comuns do fisioterapeuta na dor são descritos em detalhes no texto. TENS = estimulação elétrica nervosa transcutânea. (B) Diagrama ilustrando locais de ação, com base em dados mecânicos atualmente disponíveis, de tratamentos farmacológicos comuns nas 5 categorias mecânicas de dor. Muitos tratamentos do fisioterapeuta têm como alvo múltiplos mecanismos, enquanto a maioria dos agentes farmacêuticos visa um único mecanismo.

Embora uma abordagem baseada no mecanismo de dor possa ser nova para a fisioterapia, a farmacologia há muito usa tratamentos que visam um mecanismo específico de dor para maximizar o benefício terapêutico (Fig. 6B). Por exemplo, um ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo em pacientes com dor neuropática periférica encontrou que a resposta ao tratamento diferia com base no fenótipo do nociceptor. A oxcarbazepina, um bloqueador dos canais de sódio que reduz a atividade do nociceptor, teve um efeito maior no grupo “nociceptor irritável” do que no grupo “nociceptor não irritável” (número necessário para tratar = 4 vs 13).⁸⁶ Assim, o conhecimento do fenótipo do nociceptor nesta população de pacientes ajuda a informar qual tratamento farmacológico pode ser mais eficaz. Embora forneçamos apenas uma lista parcial de todas as intervenções possíveis para a dor, nossa intenção é demonstrar como a abordagem baseada no mecanismo pode ser aplicada ao tentar combinar os tratamentos com os mecanismos subjacentes da dor.

Mecanismos nociceptivos

Terapia por exercício

Evidências científicas básicas mostram que o exercício reduz a atividade do nociceptor, diminuindo a expressão do canal iônico, aumentando a expressão de substâncias analgésicas endógenas no músculo em exercício (neurotrofinas) e alterando a função celular imunológica local (aumento das citocinas antiinflamatórias).²⁰⁻²⁷ Além disso, o exercício restaura o movimento normal da articulação e do tecido,⁸⁷ o que poderia hipoteticamente remover um irritante mecânico para um nociceptor. Assim, o exercício diminui a excitabilidade do nociceptor, aumenta a inibição periférica e promove a cicatrização de tecidos lesados, o que torna o exercício particularmente útil para aqueles com dor nociceptiva.

Terapia manual

Evidências científicas básicas mostram que a manipulação articular ativa os sistemas analgésicos periféricamente (canabinóide, adenosina) em vários modelos animais de dor.⁸⁸ Em modelos animais, o alongamento aumenta a expressão e liberação de mediadores que reduzem a inflamação, como as resolvinas para promover a cura e reduzir a dor.^{89, 90} Além disso, a massagem terapêutica reduz a expressão de genes inflamatórios e citocinas que ativam os nociceptores e aumenta os genes de reparo tecidual.⁹¹ Além disso, as técnicas de terapia manual restauram o movimento normal da articulação e do tecido conjuntivo,⁹² o que poderia hipoteticamente remover um irritante mecânico para um nociceptor. Assim, a terapia manual pode ter como alvo a dor nociceptiva porque aumenta a inibição periférica, promove a cicatrização de tecidos feridos / inflamados e pode reduzir a ativação mecânica de um nociceptor.

DEZ

A aplicação de TENS pode ter como alvo mecanismos de dor nociceptiva distintos.^{7 - 11A} TENS pode alterar a atividade simpática para reduzir a dor por meio da ativação de receptores $\alpha 2A$ -

noradrenérgicos locais,^{7,8} ativar receptores m-opioides inibitórios periféricos,⁹ e reduzir o neurotransmissor excitatório, substância P, que normalmente aumenta em animais feridos.^{10,11} Assim, a TENS seria útil para aqueles com atividade simpática aumentada e sensibilização ao nociceptor.

Mecanismos Centrais

Educação

Educating patients about pain mechanisms and challenging maladaptive pain cognitions/behaviors can alter central pain processing.^{63,83} In people with chronic pain, an increased understanding of pain using the “explain pain”⁹³ paradigm corresponds to an increase in pain threshold⁸³ and increases in CPM (central inhibition).⁶³ Thus education may be useful for those with maladaptive cognitions and behaviors associated with altered CNS processing.

Exercise therapy

The most studied, and well-accepted, central mechanism to produce analgesia by exercise involves activation of descending inhibitory systems with increases in endogenous opioids and altered serotonin function.²⁸⁻³¹ Studies in animals and people have shown that regular exercise can prevent or reduce the risk of developing chronic pain.^{28,94-97} Mechanistically, regular exercise reduces central excitability and expression of excitatory neurotransmitters in spinal cord, brain stem, and cortical nociceptive sites.²⁸ In animal models of pain, regular aerobic exercise increases release of endogenous opioids in the midbrain and brain stem, specifically the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla.^{28,29,31} In the serotonergic system there is decreased expression of the serotonin transporter and increased release of the neurotransmitter serotonin in the rostral ventromedial medulla that leads to enhanced analgesia.^{28-30,98} Additionally, regular exercise reduces glial cell activation, increases anti-inflammatory cytokines, and decreases inflammatory cytokines in the spinal cord.^{24,94} In parallel, QST in

healthy adults shows greater levels of exercise are associated with lower central excitability (ie, temporal summation), greater pain thresholds, and greater inhibition (CPM).^{28,96,97} Thus, regular exercise can modulate pain sensitivity by altering central nociceptive processing and increasing central inhibition in both animals and people, making it an ideal choice for those with nociplastic pain.

Manual therapy

There is growing evidence that massage and joint manipulation modulate central pain mechanisms.^{87,99–106} Massage activates descending inhibitory pathways, using oxytocin to produce analgesia,^{99,100} whereas joint mobilization uses serotonin, noradrenaline, adenosine, and cannabinoid receptors in the spinal cord to produce analgesia.^{87,101,102} Joint mobilizations can also reduce glial cell activation in the spinal cord.¹⁰³ In people, manipulation reduces central excitability as measured by reduced temporal summation, in the region of primary hyperalgesia,¹⁰⁷ and reduced secondary hyperalgesia in those with chronic pain.^{106,108} Thus, manual therapy techniques activate central inhibitory mechanisms and reduce central excitability to produce analgesia in both people and animal models of pain.

TENS

TENS works primarily through central mechanisms by increasing central inhibition and reducing central excitability.^{12–19} Studies in animal models of pain show that high and low-frequency TENS analgesia activates multiple central pathways, including the spinal cord, rostral ventromedial medulla, periaqueductal gray, and multiple cortical sites.^{13,14,19} The central inhibitory neurotransmitters involved in the analgesia include m-opioid and serotonin receptors (low frequency) and delta-opioid receptors (high frequency),^{14,15} which have been confirmed in people with chronic pain.^{16,17} TENS also produces analgesia through activation of GABA_A receptors and muscarinic receptors (M1, M3) in the spinal cord.^{18,109} In parallel, TENS also reduces central sensitization measured directly in nociceptive dorsal horn neurons,¹¹⁰ and reduces release and expression of excitatory neurotransmitters (glutamate and substance

P), glial cell activation, and inflammatory cytokines and mediators in the dorsal horn.^{10,11,111} In individuals with fibromyalgia, high-frequency TENS restores central inhibition (CPM), and increases pressure pain thresholds at the site and outside the site of stimulation, supporting a modulation of central nociceptive processing in humans.¹¹² Thus, TENS activates central inhibitory pathways and reduces central sensitization simultaneously to reduce pain and hyperalgesia.

Neuropathic Mechanisms

Exercise therapy

Regular aerobic exercise increases anti-inflammatory cytokines (eg, interleukin 4) and the expression of M2 macrophages, which secrete anti-inflammatory cytokines at the site of injury.^{24,32} Regular aerobic exercise can also decrease expression of M1 macrophages and inflammatory cytokine production at the site of injury.^{24,32} These effects on cytokines and macrophages promote nerve healing and analgesia in animal models of neuropathic pain.^{24,32} In people with diabetic neuropathy, a decrease in pain is associated with increased growth of epidermal nerve fibers after a regular exercise program.¹¹³ Thus, exercise can be considered a disease-modifying treatment in neuropathic pain conditions by promoting healing of injured tissues.

Manual therapy

In animal models of neuropathic pain, mobilization promotes healing by increasing myelin sheath thickness in peripherally injured nerves.¹⁰³ Theoretically, manual therapy techniques, like those used in neural mobilization, could ameliorate nerve compression as cadaver studies show dispersal of intraneural fluid with neural mobilization.^{114,115} Thus, manual therapy has the potential to improve healing and reduce nerve compression in neuropathic pain; however, these effects need to be confirmed in future studies.

Psychosocial Mechanisms

Education

Education and cognitive-behavioral therapy–informed techniques are aimed at changing beliefs and behaviors that contribute to distress, fear, catastrophizing, and anxiety. For example, patients with acute low back pain educated using a fear-avoidance model and graded exercise (see home study course¹¹⁶) had lower fear-avoidance beliefs.⁴⁷ Pain education reduces pain catastrophizing and negative pain cognitions, but may not directly affect pain scores.^{117–119}

Exercise therapy

Exercise is a well-accepted means to improve a number of negative psychological factors that are related to pain, including catastrophizing, depression, and cognitive dysfunction.^{33,34} Exercise also improves learning, memory, and neurogenesis.^{120,121} In mice, voluntary exercise reduces depressive behaviors with concomitant increases in brain-derived neurotrophic factor and opioid receptor expression in the hippocampus.^{122,123} Although the neurobiological mechanisms in humans are less clear, Cochrane reviews indicate exercise reduces depressive symptoms¹²⁴ and improves cognitive function.¹²⁵ Pain catastrophizing can also decline with exercise,¹²⁶ and is negatively correlated with the magnitude of exercise-induced analgesia.¹²⁷ Thus, exercise reduces negative psychological factors associated pain, and can improve cognitive and social factors.

Manual therapy

There are a number of studies suggesting that massage reduces psychological distress. Massage decreases cortisol in the blood in people with a wide range of pain conditions, including juvenile rheumatoid arthritis, burn injury, migraines, and autoimmune disorders.^{128,129} Massage also reduces stress and anxiety in people without pain.^{130–132} However, the effects of manual therapy, particularly mobilizations, on other pain-related psychological constructs is not well characterized.

Movement System

Education

Educational techniques for altering the movement system are often given in combination with an exercise program, making it difficult to assess the effect of education alone. For example, there was a greater improvement in performance of a straight leg raise and forward bend after pain education with exercise compared with an anatomy education with exercise,¹¹⁷ suggesting that pain education with exercise has the potential enhance changes in movement patterns. Additionally, relaxation techniques, biofeedback and cognitive-behavioral therapy-informed techniques can reduce motor facilitation or muscle spasm.¹³³ Thus, neuroscience education may be particularly useful to help improve general function, whereas biofeedback and relaxation techniques could be more useful for those with enhanced motor facilitation.

Exercise therapy

The type of exercise prescribed will depend on the movement system dysfunction found in the assessment (Fig. 4). For example, strengthening may be optimal if weakness and motor inhibition are present,³⁶ but may be less effective if muscle spasm or motor facilitation is present.¹³⁴ Stretching may be effective for tight or limited joint range of motion, thereby normalizing movement and subsequently reducing pain.^{135,136} Graded exercise or graded exposure may be useful for patients with volitional, nonprotective movement system adaptations that interfere with activity participation.^{37,38} Further, as mentioned above, neuromuscular reeducation can help normalize movement patterns, resulting in reduced pain with activity.⁸⁷ A systematic review showed that strengthening and strengthening combined with aerobic exercise demonstrated moderate or large effect sizes on pain and function in women with fibromyalgia, whereas aerobic alone resulted in no effect or small effect sizes.³⁵ Although more research is needed to determine adequate dose, timing, and combinations of exercise types, exercise can alter the movement system in order to improve function and disability.

Manual therapy

Manual therapy can be used to relieve pain, increase joint range of motion, and improve function for a variety of musculoskeletal pain conditions.^{91,108,137} Spinal manual therapy techniques ranging in force from manipulation with high velocity thrust to a nonthrust mobilization technique decrease motor neuron excitability.^{138,139} On the other hand, manipulation increases activity of the oblique abdominal muscles in those with low back pain.¹⁴⁰ Thus, manipulation may be useful to help normalize motor function; however it is unclear at present which techniques work best for increasing versus decreasing motor activity.

TENS

The use of a pain-relieving modality, such as TENS, may normalize movement if pain is reflexively causing abnormal motor activation or if there is increased pain with activity since it works best to reduce movement-evoked pain.¹¹² Although TENS may not directly target the movement system, this, and any pain relieving technique, may be used to target pain-induced nonvolitional abnormal motor patterns, or increase patient tolerance for exercise.

Implementation of the Mechanism-Based Approach

Although each pain mechanism can be addressed individually by the treatments discussed above, the efficiency of an intervention can be maximized when considering multiple pain mechanisms might be addressed simultaneously. Physical therapists routinely prescribe exercise to address alterations in the movement system, and the choice of exercise type is informed by concurrent pain mechanisms when using a mechanism-based approach. For example, for patients with a nociceptive-driven pain condition, a region-specific exercise program may be most effective. In contrast, patients with nociplastic pain may benefit more from a generalized strengthening or an aerobic conditioning program aimed at altering central inhibition and excitation. In addition, as people with chronic pain often have movement-evoked pain, the addition of an adjunct treatment, such

as TENS,¹¹² may be useful to improve exercise tolerance. For patients with fear of movement, graded-exposure to exercise, where exercises are progressed based on the patient's level of fear, may work to increase function while also decreasing pain-related fear.^{37,38,47} Further, the intensity of exercise needed to reduce pain and improve function is likely much less than intensities typically recommended for health benefits of physical activity.⁷⁷ In fact, as shown by a wide range of clinical trials (see table of systematic reviews on exercise-induced analgesia),¹² just 2 or 3 times per week for 20 to 30 minutes is adequate to produce pain relief and improve function in a variety of painful conditions.

Although nearly all patients receive some education about their pain condition, the type of education may be distinctly different depending on the evaluation. Individualized patient education based on pain-mechanisms could range from focusing on modification of maladaptive beliefs for those with high pain catastrophizing to education of underlying central mechanisms for those with nociplastic pain. In patients with chronic low back pain, exercise combined with targeted pain education, was more effective at reducing pain and disability compared to exercise with a biomechanical pain education approach.^{141,142} Sociocultural factors may be addressed by encouraging family members and physicians to emphasize active patient participation in exercise prescription, which also improves intervention adherence.^{143,144}

Based on known underlying mechanisms, physical therapist interventions may produce additive or even synergistic interactions with pharmaceutical agents, or enhance effectiveness of multiple physical therapist interventions. For example, repeated application of a single frequency of TENS produces analgesic tolerance.^{145,146} However, combining low- and high-frequency TENS (eg, simple modulated pulse mode) prevents tolerance.¹⁴⁷ Exercise, which uses serotonergic mechanisms, could produce longer-lasting effects in those taking reuptake inhibitors. Alternatively, negative interactions between treatments may also occur. For example, in mice and people with opioid tolerance, low-frequency TENS does not produce analgesia.^{16,146} Thus, understanding the mechanisms will help to

make better individualized treatment choices based the patient's current treatment program.

Although we have a fairly strong understanding of underlying mechanisms for physical therapist interventions, and understand conceptually how individual treatments might affect different types of pain mechanisms, there are limited studies using these nonpharmacological treatments in a mechanism-based manner. Most clinical studies compare 2 treatments, such as 2 different exercise programs, in a recruited population without considering the underlying mechanisms, with mixed results.^{86,92} We suggest that future studies should be designed to identify treatments based on underlying mechanisms, and test if targeted treatments produce improved outcomes. Future studies should also investigate the multimodal effects of combining multiple physical therapist interventions, as well as combining physical therapy and pharmaceutical treatments targeting underlying mechanisms to provide clinicians with the most effective treatment programs for pain.

Conclusion

Although there is much we have yet to learn about underlying pain mechanisms and optimal interventions, significant advances have occurred in the science of pain that are clinically relevant to physical therapists. Pain is now recognized as more than a peripherally driven symptom; it is a multidimensional construct that can become a disease itself when chronic.¹ Whether patients present to therapy for acute or persistent pain conditions, the goals of therapy are often aimed at reducing pain and restoring function. The mechanism-based approach provides an additional conceptual framework for physical therapists to make educated treatment decisions that incorporate known basic science and clinical evidence with individualized assessments to optimize patient care and clinical effectiveness. Although the evidence elucidating these pain mechanisms will continue to evolve, the approach outlined here provides a conceptual framework to apply new knowledge as advances are made.

Author Contributions

Concept/idea/research design: R.L. Chimenti, L. Frey-Law, K.A. Sluka

Writing: R.L. Chimenti, L. Frey-Law, K.A. Sluka

Funding

The writing of this article was supported by National Institutes of Health grants (ref nos. NIH R01 AR061371, NIH UM1 AR063381, NIH NIAMS R03 AR065197). R.L. Chimenti's time spent writing was supported by a postdoctoral fellowship in pain research (ref no. T32 NS045549-12) and K99 AR0715170. The funding sources played no role in the writing of this manuscript.

Disclosure

Dr Chimenti and Dr Frey Law completed the ICJME Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest and reported no conflicts of interest. Dr Sluka serves as a consultant for Novartis Consumer Healthcare/GSK Consumer Healthcare, receives a research grant from Pfizer Inc, and receives royalties from IASP Press.

References

- 1 Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education . *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington, DC: National Academies Press (US); 2011.
[Google Scholar](#)
- 2 Gaskin DJ , Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012;13:715–724.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 3 Interagency Pain Research Coordinating Committee . National pain strategy: a

comprehensive population health-level strategy for pain.

https://iprcc.nih.gov/sites/default/files/HHSNational_Pain_Strategy_508C.pdf.

Accessed January 31, 2018.

- 4 Interagency Pain Research Coordinating Committee . Federal pain research strategy.
https://iprcc.nih.gov/sites/default/files/FPRS_Research_Recommendations_Final_508C.pdf. Accessed January 31, 2018.
- 5 Dworkin RH , O'Connor AB, Backonja Met al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132:237–251.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 6 Scholz J , Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci*. 2002;5(suppl):1062–1067.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 7 King EW , Audette K, Athman GA, Nguyen HO, Sluka KA, Fairbanks CA. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. *Pain*. 2005;115:364–373.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 8 Nam TS , Choi Y, Yeon DS, Leem JW, Paik KS. Differential antinociceptive effect of transcutaneous electrical stimulation on pain behavior sensitive or insensitive to phentolamine in neuropathic rats. *Neurosci Lett*. 2001;301:17–20.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 9 Sabino GS , Santos CM, Francischi JN, de Resende MA. Release of endogenous opioids following transcutaneous electric nerve stimulation in an experimental model of acute inflammatory pain. *J Pain*. 2008;9:157–163.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 10 Rokugo T , Takeuchi T, Ito H. A histochemical study of substance P in the rat spinal cord: effect of transcutaneous electrical nerve stimulation. *J Nippon Med Sch*. 2002;69:428–433.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 11 Chen YW , Tzeng JI, Lin MF, Hung CH, Hsieh PL, Wang JJ. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical pain and

inhibits excess substance P in rat dorsal root ganglion. *Reg Anesth Pain Med*. 2014;39:322–328.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 12 Sluka KA. *Mechanisms and Management of Pain for the Physical Therapist*. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 2016.
[Google Scholar](#)
- 13 DeSantana JM , Da Silva LF, De Resende MA Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaqueductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. *Neuroscience*. 2009;163:1233–1241.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 14 Kalra A , Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298:257–263.
[Google Scholar](#) [PubMed](#)
- 15 Sluka KA , Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:840–846.
[Google Scholar](#) [PubMed](#)
- 16 Leonard G , Goffaux P, Marchand S. Deciphering the role of endogenous opioids in high-frequency TENS using low and high doses of naloxone. *Pain*. 2010;151:215–219.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 17 Sjolund BH , Eriksson MB. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res*. 1979;173: 295–301.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 18 Radhakrishnan R , Sluka KA. Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Neuropharmacology*. 2003;45:1111–1119.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 19 Xiang XH , Chen YM, Zhang JM, Tian JH, Han JS, Cui CL. Low- and high-frequency transcutaneous electrical acupoint stimulation induces different

effects on cerebral mu-opioid receptor availability in rhesus monkeys. *J*

Neurosci Res. 2014;92:555–563.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 20 Shankarappa SA , Piedras-Renteria ES, Stubbs EBJr. Forced-exercise delays neuropathic pain in experimental diabetes: effects on voltage-activated calcium channels. *J Neurochem.* 2011;118:224–236.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 21 Gandhi R , Ryals JM, Wright DE. Neurotrophin-3 reverses chronic mechanical hyperalgesia induced by intramuscular acid injection. *J Neurosci.* 2004;24:9405–9413.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 22 Sharma NK , Ryals JM, Gajewski BJ, Wright DE. Aerobic exercise alters analgesia and neurotrophin-3 synthesis in an animal model of chronic widespread pain. *Phys Ther.* 2010;90:714–725.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 23 Leung A , Gregory NS, Allen LA, Sluka KA. Regular physical activity prevents chronic pain by altering resident muscle macrophage phenotype and increasing interleukin-10 in mice. *Pain.* 2016;157:70–79.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 24 Bobinski F , Teixeira JM, Sluka KA, Santos ARS. Interleukin-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain. *Pain.* 2017November 15 [E-pub ahead of print]. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001109.

[Google Scholar](#)

- 25 Jankord R , Jemiolo B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:960–964.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 26 Petersen AM , Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98:1154–1162.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 27 Ortega E , Bote ME, Giraldo E, Garcia JJ. Aquatic exercise improves the monocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production balance in fibromyalgia patients. *Scand J Med Sci Sports.* 2012;22:104–112.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 28 Lima LV , Abner TSS, Sluka KA. Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena. *J Physiol*. 2017;595:4141–4150.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 29 Brito RG , Rasmussen LA, Sluka KA. Regular physical activity prevents development of chronic muscle pain through modulation of supraspinal opioid and serotonergic mechanisms. *Pain Rep*. 2017;2:e618.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 30 Mazzardo-Martins L , Martins DF, Marcon Ret al. High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system. *J Pain*. 2010;11:1384–1393.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 31 Stagg NJ , Mata HP, Ibrahim MM et al. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology*. 2011;114:940–948.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 32 Bobinski F , Martins D, Bratti Tet al. Neuroprotective and neuroregenerative effects of low-intensity aerobic exercise on sciatic nerve crush injury in mice. *Neuroscience*. 2011;194:337–348.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 33 Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:299–311.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 34 Moseley GL . Evidence for a direct relationship between cognitive and physical change during an education intervention in people with chronic low back pain. *Eur J Pain*. 2004;8:39–45.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 35 Busch AJ , Webber SC, Brachaniec Met al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:358–367.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 36 Jan MH , Lin CH, Lin YF, Lin JJ, Lin DH. Effects of weight-bearing versus nonweight-bearing exercise on function, walking speed, and position sense in participants with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90:897–904.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 37 Macedo LG , Smeets RJ, Maher CG, Latimer J, McAuley JH. Graded activity and graded exposure for persistent nonspecific low back pain: a systematic review. *Phys Ther*. 2010;90:860–879.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 38 George SZ , Wittmer VT, Fillingim RB, Robinson ME. Comparison of graded exercise and graded exposure clinical outcomes for patients with chronic low back pain. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2010;40:694–704.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 39 Phillips K , Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states: maybe it is all in their head. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25: 141–154.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 40 Max MB . Is mechanism-based pain treatment attainable? Clinical trial issues. *J Pain*. 2000;1(3 suppl):2–9.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 41 Woolf CJ , Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology*. 2001;95:241–249.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 42 Kumar SP , Saha S. Mechanism-based classification of pain for physical therapy management in palliative care: a clinical commentary. *Indian J Palliat Care*. 2011;17:80–86.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 43 IASP Task Force on Taxonomy . Part III: pain terms—a current list with definitions and notes on usage. In: Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994:209–213.
[Google Scholar](#)
- 44 Kosek E , Cohen M, Baron R et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157:1382–1386.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 45 McMahon SB , Koltzenburg M, Tracey I, Turk D. *Wall & Melzack's Textbook of Pain E-Book*. 6th ed.Philadelphia, PA: Elsevier; 2013.
[Google Scholar](#)
- 46 Edwards RR , Dworkin RH, Sullivan MD, Turk DC, Wasan AD. The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain. *J Pain*. 2016;17(9 suppl):T70–T92.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 47 George SZ , Fritz JM, Bialosky JE, Donald DA. The effect of a fear-avoidance-based physical therapy intervention for patients with acute low back pain: results of a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28:2551–2560.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 48 Rakel BA , Blodgett NP, Bridget Zimmerman Met al. Predictors of postoperative movement and resting pain following total knee replacement. *Pain*. 2012;153:2192–2203.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 49 Filardo G , Roffi A, Merli Get al. Patient kinesiophobia affects both recovery time and final outcome after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*.2016;24: 3322–3328.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 50 Granot M , Ferber SG. The roles of pain catastrophizing and anxiety in the prediction of postoperative pain intensity: a prospective study. *Clin J Pain*. 2005;21:439–445.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 51 Magni G , Moreschi C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain*. 1994;56: 289–297.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 52 American Physical Therapy Association . *Physical Therapist Practice and The Movement System*. Alexandria, VA: American Physical Therapy Association; 2015.
[Google Scholar](#)

- 53 Hodges P , Coppieters M, MacDonald D, Cholewicki J. New insight into motor adaptation to pain revealed by a combination of modelling and empirical approaches. *Eur J Pain*. 2013;17:1138–1146.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 54 Simons DG , Travell JG, Simons LS. *Travell & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: Upper Half of Body*. Vol 1. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
[Google Scholar](#)
- 55 Vlaeyen JW , Kole-Snijders AM, Rotteveel AM, Ruesink R, Heuts PH. The role of fear of movement/(re)injury in pain disability. *J Occup Rehabil*. 1995;5:235–252.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 56 Lund JP , Donga R, Widmer CG, Stohler CS. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69:683–694.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 57 Yusuf E , Kortekaas MC, Watt I, Huizinga TW, Kloppenburg M. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:60–67.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 58 Brinjikji W , Luetmer PH, Comstock Bet al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *AJNR*. 2015;36:811–816.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 59 Teunis T , Lubberts B, Reilly BT, Ring D. A systematic review and pooled analysis of the prevalence of rotator cuff disease with increasing age. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014;23:1913–1921.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 60 Demant DT , Lund K, Finnerup NBet al. Pain relief with lidocaine 5% patch in localized peripheral neuropathic pain in relation to pain phenotype: a randomised, double-blind, and placebo-controlled, phenotype panel study. *Pain*. 2015;156:2234–2244.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 61 Fischer AA. Pressure threshold meter: its use for quantification of tender spots. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986;67:836–838.
[Google Scholar](#) [PubMed](#)
- 62 Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014;311:1547–1555.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 63 Van Oosterwijck J , Meeus M, Paul Let al. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29:873–882.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 64 Nie H , Arendt-Nielsen L, Andersen H, Graven-Nielsen T. Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. *J Pain.* 2005;6:348–355.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 65 Nir RR , Granovsky Y, Yarnitsky D, Sprecher E, Granot M. A psychophysical study of endogenous analgesia: the role of the conditioning pain in the induction and magnitude of conditioned pain modulation. *Eur J Pain.* 2011;15:491–497.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 66 Freynhagen R , Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1911–1920.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 67 Whooley MA , Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression: two questions are as good as many. *J Gen Intern Med.* 1997;12:439–445.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 68 Pilkonis PA , Choi SW, Reise SP et al. Item banks for measuring emotional distress from the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS[®]): depression, anxiety, and anger. *Assessment.* 2011;18:263–283.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 69 Spitzer RL , Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166:1092–1097.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 70 Sullivan MJL , Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychological Assessment*. 1995;7: 524–532.
[Google Scholar](#) [Crossref](#)
- 71 Waddell G , Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain*. 1993;52:157–168.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 72 Roelofs J , Goubert L, Peters ML, Vlaeyen JW, Crombez G. The Tampa Scale for Kinesiophobia: further examination of psychometric properties in patients with chronic low back pain and fibromyalgia. *Eur J Pain*. 2004;8:495–502.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 73 Anderson KO , Dowds BN, Pelletz RE, Edwards WT, Peeters-Asdourian C. Development and initial validation of a scale to measure self-efficacy beliefs in patients with chronic pain. *Pain*. 1995;63:77–84.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 74 Haggman S , Maher CG, Refshauge KM. Screening for symptoms of depression by physical therapists managing low back pain. *Phys Ther*. 2004;84:1157–1166.
[Google Scholar](#) [PubMed](#)
- 75 Hill JC , Dunn KM, Lewis Met al. A primary care back pain screening tool: identifying patient subgroups for initial treatment. *Arthritis Rheum*. 2008;59:632–641.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 76 Main CJ , Wood PL, Hollis S, Spanswick CC, Waddell G. The Distress and Risk Assessment Method: a simple patient classification to identify distress and evaluate the risk of poor outcome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17:42–52.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 77 Booth J , Moseley GL, Schiltenswolf M, Cashin A, Davies M, Hübscher M. Exercise for chronic musculoskeletal pain: a biopsychosocial approach. *Musculoskeletal Care*. 2017;15:413–421.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 78 Hodges PW , Smeets RJ. Interaction between pain, movement, and physical activity: short-term benefits, long-term consequences, and targets for treatment. *Clin J Pain*. 2015;31:97–107.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 79 Henriksen M , Aaboe J, Graven-Nielsen T, Bliddal H, Langberg H. Motor responses to experimental Achilles tendon pain. *Br J Sports Med*. 2011;45:393–398.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 80 Philips C . The modification of tension headache pain using EMG biofeedback. *Behav Res Ther*. 1977;15:119–129.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 81 Briggs RA , Houck JR, Drummond MJ, Fritz JM, LaStayo PC, Marcus RL. Asymmetries identified in sit-to-stand task explain physical function after hip fracture. *J Geriatr Phys Ther*. 2017March 1 [E-pub ahead of print]. doi: 10.1519/JPT.0000000000000122.

[Google Scholar](#)

- 82 Noehren B , Dailey DL, Rakel BA et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, function, and quality of life in fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial. *Phys Ther*. 2015;95:129–140.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 83 Archer KR , Motzny N, Abraham CM et al. Cognitive-behavioral-based physical therapy to improve surgical spine outcomes: a case series. *Phys Ther*. 2013;93:1130–1139.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 84 Jensen MP , Turner JA, Romano JM, Karoly P. Coping with chronic pain: a critical review of the literature. *Pain*. 1991;47:249–283.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 85 Sullivan MJ , Adams H, Rhodenizer T, Stanish WD. A psychosocial risk factor–targeted intervention for the prevention of chronic pain and disability following whiplash injury. *Phys Ther*. 2006;86:8–18.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 86 Demant DT , Lund K, Vollert J et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain*. 2014;155:2263–2273.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 87 Macedo LG , Maher CG, Latimer J, McAuley JH. Motor control exercise for persistent, nonspecific low back pain: a systematic review. *Phys Ther*. 2009;89:9–25.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 88 Martins DF , Mazzardo-Martins L, Cidral-Filho FJ, Gadotti VM, Santos AR. Peripheral and spinal activation of cannabinoid receptors by joint mobilization alleviates postoperative pain in mice. *Neuroscience*. 2013;255:110–121.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 89 Corey SM , Vizzard MA, Bouffard NA, Badger GJ, Langevin HM. Stretching of the back improves gait, mechanical sensitivity and connective tissue inflammation in a rodent model. *PLoS One*. 2012;7:e29831.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 90 Berrueta L , Muskaj I, Olenich Set al. Stretching impacts inflammation resolution in connective tissue. *J Cell Physiol*. 2016;231:1621–1627.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 91 Crane JD , Ogborn DI, Cupido Cet al. Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage. *Sci Transl Med*. 2012;4:119ra113.
[Google Scholar](#) [Crossref](#)
- 92 van der Wees PJ , Lenssen AF, Hendriks EJ, Stomp DJ, Dekker J, de Bie RA. Effectiveness of exercise therapy and manual mobilisation in ankle sprain and functional instability: a systematic review. *Aust J Physiother*. 2006;52:27–37.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 93 Moseley GL , Butler DS. *Explain Pain Supercharged*. Adelaide, South Australia, Australia: Noigroup Publications; 2017.
[Google Scholar](#)
- 94 Sluka KA , O'Donnell JM, Danielson J, Rasmussen LA. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114:725–733.
[Google Scholar](#) [Crossref](#)
- 95 Grace P , Strand K, Galer Eet al. Prior voluntary wheel running is protective for neuropathic-like pain. *J Pain*. 2016;17(4 suppl):S90.
[Google Scholar](#) [Crossref](#)

- 96 Geva N , Defrin R. Enhanced pain modulation among triathletes: a possible explanation for their exceptional capabilities. *Pain*. 2013;154:2317–2323.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 97 Andrzejewski W , Kassolik K, Brzozowski M, Cymer K. The influence of age and physical activity on the pressure sensitivity of soft tissues of the musculoskeletal system. *J Bodyw Mov Ther*. 2010;14:382–390.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 98 Bobinski F , Ferreira TAA, Córdova M Met al. Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice. *Pain*. 2015;156:2595–2606.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 99 Lund I , Ge Y, Yu LC et al. Repeated massage-like stimulation induces long-term effects on nociception: contribution of oxytocinergic mechanisms. *Eur J Neurosci*. 2002;16:330–338.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 100 Agren G , Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K, Sato A. The oxytocin antagonist 1-deamino-2-d-Tyr-(Oet)-4-Thr-8-Orn-oxytocin reverses the increase in the withdrawal response latency to thermal, but not mechanical nociceptive stimuli following oxytocin administration or massage-like stroking in rats. *Neurosci Lett*. 1995;187:49–52.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 101 Skyba DA , Radhakrishnan R, Rohlwing JJ, Wright A, Sluka KA. Joint manipulation reduces hyperalgesia by activation of monoamine receptors but not opioid or GABA receptors in the spinal cord. *Pain*. 2003;106:159–168.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 102 Martins DF , Mazzardo-Martins L, Cidral-Filho FJ, Stramosk J, Santos AR. Ankle joint mobilization affects postoperative pain through peripheral and central adenosine A1 receptors. *Phys Ther*. 2013;93:401–412.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 103 Martins DF , Mazzardo-Martins L, Gadotti V Met al. Ankle joint mobilization reduces axonotmesis-induced neuropathic pain and glial activation in the spinal cord and enhances nerve regeneration in rats. *Pain*. 2011;152:2653–2661.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 104 George SZ , Bishop MD, Bialosky JE, Jr Zeppieri G, Robinson ME. Immediate effects of spinal manipulation on thermal pain sensitivity: an experimental study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006;7:68.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 105 Bialosky JE , Bishop MD, Robinson ME, Barabas JA, George SZ. The influence of expectation on spinal manipulation induced hypoalgesia: an experimental study in normal subjects. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:19.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 106 Moss P , Sluka K, Wright A. The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. *Man Ther*. 2007;12:109–118.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 107 Bialosky JE , Bishop MD, Robinson ME, Jr Zeppieri G, George SZ. Spinal manipulative therapy has an immediate effect on thermal pain sensitivity in people with low back pain: a randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2009;89:1292–1303.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 108 Paungmali A , O’Leary S, Souvlis T, Vicenzino B. Hypoalgesic and sympathoexcitatory effects of mobilization with movement for lateral epicondylalgia. *Phys Ther*. 2003;83:374–383.
[Google Scholar](#) [PubMed](#)
- 109 Maeda Y , Lisi TL, Vance CG, Sluka KA. Release of GABA and activation of GABA_A in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats. *Brain Res*. 2007;1136:43–50.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 110 Ma YT , Sluka KA. Reduction in inflammation-induced sensitization of dorsal horn neurons by transcutaneous electrical nerve stimulation in anesthetized rats. *Exp Brain Res*. 2001;137:94–102.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 111 Sluka KA , Vance CG, Lisi TL. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. *J Neurochem*. 2005;95:1794–1801.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 112 Dailey DL , Rakel BA, Vance CGet al. Transcutaneous electrical nerve

stimulation reduces pain, fatigue and hyperalgesia while restoring central inhibition in primary fibromyalgia. *Pain*. 2013;154:2554–2562.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 113 Kluding PM , Pasnoor M, Singh Ret al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2012;26:424–429.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 114 Gilbert KK , Smith MP, Sobczak S, James CR, Sizer PS, Brismee JM. Effects of lower limb neurodynamic mobilization on intraneural fluid dispersion of the fourth lumbar nerve root: an unembalmed cadaveric investigation. *J Man Manip Ther*. 2015;23:239–245.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 115 Brown CL , Gilbert KK, Brismee JM, Sizer PS, Roger James C, Smith MP. The effects of neurodynamic mobilization on fluid dispersion within the tibial nerve at the ankle: an unembalmed cadaveric study. *J Man Manip Ther*. 2011;19:26–34.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 116 George SZ , Fritz JM. Physical therapy management of fear-avoidance in patients with low back pain. In: Wilmarth MA, Godges J, eds. *Including the Patient in Therapy: The Power of the Psyche*. Orthopaedic Section Home Study Course. Alexandria, VA: American Physical Therapy Association; 2003:1–20.

[Google Scholar](#)

- 117 Moseley GL , Nicholas MK, Hodges PW. A randomized controlled trial of intensive neurophysiology education in chronic low back pain. *Clin J Pain*. 2004;20:324–330.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 118 Gallagher L , McAuley J, Moseley GL. A randomized-controlled trial of using a book of metaphors to reconceptualize pain and decrease catastrophizing in people with chronic pain. *Clin J Pain*. 2013;29:20–25.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 119 Meeus M , Nijs J, Van Oosterwijck J, Van Alsenoy V, Truijen S. Pain physiology education improves pain beliefs in patients with chronic fatigue syndrome compared with pacing and self-management education: a double-blind randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91:1153–1159.

[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 120 Boehme F , Gil-Mohapel J, Cox Aet al. Voluntary exercise induces adult hippocampal neurogenesis and BDNF expression in a rodent model of fetal alcohol spectrum disorders. *Eur J Neurosci*. 2011;33:1799–1811.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 121 Shors TJ , Anderson ML, Curlik DMII, Nokia MS. Use it or lose it: how neurogenesis keeps the brain fit for learning. *Behav Brain Res*. 2012;227:450–458.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 122 Duman CH , Schlesinger L, Russell DS, Duman RS. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res*. 2008;1199:148–158.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 123 de Oliveira MS , da Silva Fernandes MJ, Scorza FAet al. Acute and chronic exercise modulates the expression of MOR opioid receptors in the hippocampal formation of rats. *Brain Res Bull*. 2010;83:278–283.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 124 Cooney GM , Dwan K, Greig CAet al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD004366.
[Google Scholar](#)
- 125 Angevaren M , Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD005381.
[Google Scholar](#)
- 126 Vincent HK , George SZ, Seay AN, Vincent KR, Hurley RW. Resistance exercise, disability, and pain catastrophizing in obese adults with back pain. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46:1693–1701.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 127 Naugle KM , Naugle KE, Fillingim RB, Riley JLI. Isometric exercise as a test of pain modulation: effects of experimental pain test, psychological variables, and sex. *Pain Med*. 2014;15:692–701.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 128 Field T , Hernandez-Reif M, Seligman Set al. Juvenile rheumatoid arthritis: benefits from massage therapy. *J Pediatr Psychol*. 1997;22:607–617.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 129 Field T , Hernandez-Reif M, Diego M, Schanberg S, Kuhn C. Cortisol decreases and serotonin and dopamine increase following massage therapy. *Int J Neurosci*. 2005;115:1397–1413.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 130 Field T , Ironson G, Scafidi Fet al. Massage therapy reduces anxiety and enhances EEG pattern of alertness and math computations. *Int J Neurosci*. 1996;86:197–205.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 131 Cady SH , Jones GE. Massage therapy as a workplace intervention for reduction of stress. *Percept Mot Skills*. 1997;84:157–158.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 132 Brennan MK , DeBate RD. The effect of chair massage on stress perception of hospital bedside nurses. *J Bodyw Mov Ther*. 2006;10:335–342.
[Google Scholar](#) [Crossref](#)
- 133 Seo JT , Choe JH, Lee WS, Kim KH. Efficacy of functional electrical stimulation-biofeedback with sexual cognitive-behavioral therapy as treatment of vaginismus. *Urology*. 2005;66:77–81.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 134 Gam AN , Warming S, Larsen LHet al. Treatment of myofascial trigger-points with ultrasound combined with massage and exercise: a randomised controlled trial. *Pain*. 1998;77:73–79.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 135 Kelley MJ , Shaffer MA, Kuhn JEet al. Shoulder pain and mobility deficits: adhesive capsulitis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2013;43:A1–A31.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 136 Martin RL , Davenport TE, Reischl SFet al. Heel pain-plantar fasciitis: revision 2014. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014;44:A1–A33.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 137 Page MJ , Green S, McBain Bet al. Manual therapy and exercise for rotator

[Google Scholar](#)

- 138 Bulbulian R , Burke J, Dishman JD. Spinal reflex excitability changes after lumbar spine passive flexion mobilization. *J Manipulative Physiol Ther.* 2002;25:526–532.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 139 Dishman JD , Bulbulian R. Spinal reflex attenuation associated with spinal manipulation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:2519–2524.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 140 Ferreira ML , Ferreira PH, Hodges PW. Changes in postural activity of the trunk muscles following spinal manipulative therapy. *Man Ther.* 2007;12:240–248.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 141 Moseley L . Combined physiotherapy and education is efficacious for chronic low back pain. *Aust J Physiother.* 2002;48:297–302.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 142 Pires D , Cruz EB, Caeiro C. Aquatic exercise and pain neurophysiology education versus aquatic exercise alone for patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2015;29:538–547.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 143 Damush TM , Perkins SM, Mikesky AE, Roberts M, O’Dea J. Motivational factors influencing older adults diagnosed with knee osteoarthritis to join and maintain an exercise program. *J Aging Phys Act.* 2005;13:45–60.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 144 Wilcox S , Der Ananian C, Abbott Jet al. Percepção de barreiras, facilitadores e benefícios do exercício entre adultos com artrite que praticam e não exercícios: resultados de um estudo qualitativo. *Artrite Rheum.* 2006;55:616–627.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 145 Liebano RÉ , Rakel B, Vance CG, Walsh DM, Sluka KA. Uma investigação do desenvolvimento de tolerância analgésica à TENS em humanos. *Dor.* 2011;152:335–342.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

- 146 Chandran P , Sluka KA. Desenvolvimento de tolerância a opióides com administração repetida de estimulação elétrica nervosa transcutânea. *Dor*. 2003;102:195-201.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
- 147 Desantana JM , Santana-filho VJ, Sluka KA. A modulação entre a estimulação elétrica nervosa transcutânea de alta e baixa frequência atrasa o desenvolvimento da tolerância analgésica em ratos artríticos. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:754-760.
[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

© 2018 American Physical Therapy Association

Comentários

0 comentários