



## Manipulação vertebral na lombalgia: avaliando os efeitos na intensidade da dor e nos marcadores imunológicos

Spinal vertebral manipulation in low back pain: assessing the effects on pain intensity and immunological markers

Manipulación vertebral en el dolor lumbar: evaluación de los efectos sobre la intensidad del dolor y los marcadores inmunológicos

Carlos Eduardo Duarte Moraes<sup>1</sup>, Joane Severo Ribeiro<sup>1</sup>, Alessandra Peres<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar os efeitos das manipulações vertebrais (MV) em adultos com dor lombar, avaliando a dor e os marcadores imunológicos. **Métodos:** Estudo de revisão sistemática (PROSPERO CRD42024577322), seguiu a declaração PRISMA (2020), estratégia PICO, a partir da pergunta norteadora: "Quais os efeitos das manipulações vertebrais em adultos com dor lombar na redução da intensidade da dor e na modulação dos marcadores imunológicos?". Foi realizada uma busca nas bases Scielo, PubMed, BVS e PEDro, seguindo critérios de inclusão e exclusão predefinidos. Dos 48 artigos encontrados, apenas 04 foram selecionados para compor a revisão. **Resultados:** Os estudos analisados eram ensaios clínicos, com tratamento manual osteopático ou manipulação espinhal de alta velocidade e baixa amplitude, em protocolos distintos e com grupos controle, utilizaram a escala EVA para mensuração da dor. Os marcadores imunológicos analisados foram citocinas, quimiocinas, NPY, E-selectina, vitamina D e proteína C reativa. **Considerações finais:** A MV mostra eficácia na redução da dor em lombalgia aguda e crônica e na modulação de biomarcadores como PCR, IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ . Os resultados sugerem que a MV é uma abordagem promissora e menos invasiva. Mais estudos são necessários para identificar quais biomarcadores mais eficazes para monitorar a evolução clínica e guiar tratamentos personalizados.

**Palavras-chave:** Lombalgia, Manipulação da coluna lombar, Marcadores imunológicos, Inflamação.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the effects of vertebral manipulations (VM) in adults with low back pain, assessing pain and immunological markers. **Methods:** This systematic review study (PROSPERO CRD42024577322) followed the PRISMA (2020) statement and the PICO strategy, based on the guiding question: "What are the effects of vertebral manipulations in adults with low back pain in reducing pain intensity and modulating immunological markers?". Following predefined inclusion and exclusion criteria, a search was conducted in the Scielo, PubMed, BVS, and PEDro databases. Out of 48 articles found, only 4 were selected for the review. **Results:** The analyzed studies were clinical trials, using osteopathic manual therapy or high-velocity, low-amplitude spinal manipulation, following different protocols with control groups. Pain was measured using the Visual Analog Scale (VAS). The immunological markers analyzed included cytokines, chemokines, NPY, E-selectin, vitamin D, and C-reactive protein (CRP). **Final considerations:** VM effectively reduces pain in both acute and chronic low back pain and modulates biomarkers such as CRP, IL-6, IL-10, and TNF- $\alpha$ . The results suggest that VM is a promising and less invasive approach. Further studies are needed to identify which biomarkers are most effective in monitoring clinical progress and guiding personalized treatments.

**Keywords:** Low back pain, Manipulation, Spinal biomarkers, Inflammation.

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar los efectos de las manipulaciones vertebrales (MV) en adultos con dolor lumbar, evaluando el dolor y los marcadores inmunológicos. **Métodos:** Este estudio de revisión sistemática (PROSPERO

<sup>1</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre - RS.

<sup>2</sup> Departamento de Ciências Básicas da Saúde da Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre – RS

CRD42024577322) siguió la declaración PRISMA (2020) y la estrategia PICO, basada en la pregunta orientadora: "¿Cuáles son los efectos de las manipulaciones vertebrales en adultos con dolor lumbar en la reducción de la intensidad del dolor y en la modulación de los marcadores inmunológicos?". Se realizó una búsqueda en las bases de datos Scielo, PubMed, BVS y PEDro, siguiendo criterios de inclusión y exclusión predefinidos. De los 48 artículos encontrados, solo 4 fueron seleccionados para la revisión. **Resultados:** Los estudios analizados fueron ensayos clínicos, utilizando terapia manual osteopática o manipulación espinal de alta velocidad y baja amplitud, con diferentes protocolos y grupos de control. El dolor fue medido utilizando la Escala Visual Analógica (EVA). Los marcadores inmunológicos analizados incluyeron citocinas, quimiocinas, NPY, E-selectina, vitamina D y proteína C reactiva (PCR). **Consideraciones finales:** Las MV muestran eficacia en la reducción del dolor en la lumbalgia aguda y crónica y en la modulación de biomarcadores como PCR, IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$ . Los resultados sugieren que las MV son un enfoque prometedor y menos invasivo. Se necesitan más estudios para identificar cuáles biomarcadores son más eficaces para monitorear la evolución clínica y guiar tratamientos personalizados.

**Palabras clave:** Lumbago, Manipulación espinal, Biomarcadores, Inflamación.

## INTRODUÇÃO

A coluna lombar, a região inferior da coluna vertebral, é responsável por suportar grande parte do peso corporal e desempenha um papel fundamental nos movimentos corporais (SCOOT A e BROOM D, 2022). Devido a essas funções, muitas vezes é sobrecarregada durante as atividades de vida diárias, o que pode desencadear tensões, dores e lesões. A dor lombar é uma manifestação clínica de início súbito ou lento, gerando desconforto significativo e incapacitação funcional. É uma condição multifatorial, podendo ser originária de diversas regiões da região lombar, dos músculos paravertebrais, vasos sanguíneos, raízes nervosas, articulação facetaria, periosteio vertebral, anel fibroso, ligamentos vertebrais, e da coluna lombar (LI W, et al., 2021; SCOOT A e BROOM D, 2022).

A duração e/ou persistência da dor são indicadores importantes para determinar se há a presença de algum problema subjacente e auxiliar no planejamento de estratégias terapêuticas adequadas. Globalmente, a dor lombar é uma condição de alta prevalência e impacto significativo. Estima-se que a incidência global da dor lombar tenha aumentado de 223 milhões de casos em 2019 para uma projeção de 253 milhões na próxima década (GU Y, et al., 2024).

Aproximadamente 90% da população mundial experimentará dor lombar em algum momento da sua vida. A dor lombar desencadeia um grande impacto na qualidade de vida e na funcionalidade dos indivíduos acometidos, sendo uma das principais razões de afastamento do trabalho e de custos ao sistema de saúde (THE LANCET R, 2023; FERREIRA ML, et al., 2023).

Os tratamentos para dor lombar concentram-se principalmente no manejo da dor, utilizando modalidades como eletroterapia, massagens, exercícios de estabilização central e tração, geralmente proporcionam alívio imediato, mas de curto prazo. Os tratamentos menos invasivos, como a terapia manual, têm ganhado destaque como alternativas para evitar procedimentos cirúrgicos e o uso de medicamentos, sendo objeto de diversos estudos que avaliam sua eficácia (TANEVA D, et al., 2021; KARPOV SM, et al., 2022).

Dentre as técnicas de terapia manual, as manipulações e mobilização da coluna vertebral demonstram proporcionar alívio significativo para pacientes com lombalgia, reduzindo efetivamente a dor e melhorando a função (GEVERS-MONTORO C, et al., 2024; SICILIANO TB, et al., 2024). E dentre as técnicas de terapia manual, temos as manipulações vertebrais de baixa amplitude e alta velocidade têm sido amplamente utilizadas no tratamento da lombalgia aguda e crônica, com evidência de efeitos benéficos a curto e médio prazo.

Essas técnicas, que envolvem a aplicação rápida força em um curto intervalo de tempo, têm demonstrado eficácia no tratamento da lombalgia (WONG E, et al., 2023). No entanto, é fundamental selecionar as técnicas específicas com base nas características individuais dos pacientes para maximizar os resultados terapêuticos. Se não for tratada de forma adequada, a dor lombar pode se tornar recorrente, comprometendo ainda mais a funcionalidade e qualidade de vida dos indivíduos. Episódios repetidos de dor, podem modificar o ambiente corporal interno, exacerbando processos inflamatórios locais e aumentando a sensibilidade à dor (KLYNE DM, et al., 2021).

A utilização de biomarcadores, tanto imunológicos quanto inflamatórios, fornece uma visão abrangente das alterações sistêmicas que ocorrem durante os processos terapêuticos. O monitoramento desses biomarcadores antes e ao longo do tratamento pode servir como um indicador robusto de evolução clínica e resposta terapêutica (CHANG WJ, et al., 2023; KLYNE DM, et al., 2021). Essa abordagem não apenas contribui para a prática clínica, permitindo a personalização do tratamento, mas também é fundamental para a condução de estudos científicos que buscam otimizar as escolhas terapêuticas, especialmente em sistemas de saúde com acesso limitado a exames mais complexos.

Diante desse contexto, o presente estudo tem como objetivo conduzir uma revisão sistemática da literatura para identificar e analisar os efeitos das manipulações vertebrais (MV) em adultos com dor lombar, com ênfase na avaliação do impacto sobre a intensidade da dor e os marcadores inflamatórios. Ao investigar a eficácia dessas intervenções, esperamos contribuir para o aprimoramento das estratégias terapêuticas e para uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes à dor lombar.

## MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, que foi registrada a priori na plataforma International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número CRD42024577322, com busca dos artigos nas bases eletrônicas de dados Scielo, Pubmed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PEDro. A pergunta norteadora para a escolha dos artigos foi “Quais são os efeitos das manipulações vertebrais em adultos com dor lombar na redução da intensidade da dor e na modulação dos marcadores imunológicos?”.

Os descritores utilizados para a pesquisa foram selecionados mediante consulta do DECS (Descritores de assuntos em ciências da saúde da BIREME), MeSH (Medical Subject Headings) e entry terms (palavras textuais e seus sinônimos), sendo eles “low back pain”, “back pain”, “backache”, “low back pain treatment”, “chronic low back pain”, “non specific low back pain”, “non-specific low back pain”, “manipulation”, “manipulation spinal”, “spinal manipulation”, “manipulation therapy”, “manipulation osteopathic”, “manipulation chiropractic”, “high velocity low amplitude thrust”, “thrust”, “thrusts”, “osteopathic”, “chiropractic”, “pain scale”, “pain score”, “numeric pain scale”, “numerical pain scale”, “immune”, “immune function”, “cytokines”, “markers, immune”, “biomarkers”.

Cada base de dados é organizada de forma diferente, portanto houve adaptação da estratégia de busca conforme diretrizes fornecidas pela própria base de dados, para encontrar o maior número possível de artigos de interesse publicados em periódicos indexados, preferencialmente inseridos em formulário avançado, quando disponível, combinados conforme estratégia abaixo (**Quadro 1**).

### Quadro 1 – Combinação das estratégias desenvolvidas para a busca na literatura.

low back pain OR back pain OR backache OR low back pain treatment OR chronic low back pain OR non specific low back pain OR non-specific low back pain
AND
manipulation OR manipulation spinal OR spinal manipulation OR manipulation therapy OR manipulation osteopathic OR manipulation chiropractic OR high velocity low amplitude thrust OR thrust OR thrusts OR osteopathic OR chiropractic
AND
pain scale OR pain score OR numeric pain scale OR numerical pain scale
AND
immune OR immune function OR cytokines OR markers, immune OR biomarkers

Fonte: Moraes CED, et al., 2024.

Foram incluídos todos os artigos originais, escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, indexados sem limitação de data, disponíveis no formato de texto completo, realizados em humanos e que respondessem à questão norteadora. Os filtros de idioma, disponibilidade de texto completo e formato de trabalho (artigo), foram assinalados nas bases de dados, quando esta opção esteve disponível.

Dois revisores de forma independente realizaram a busca nas bases de dados, a exclusão de duplicatas, leitura de título e resumo, leitura na íntegra, análise dos protocolos e extração dos dados. Realizaram análise criteriosa, utilizando um formulário padronizado para a leitura de título e resumo, com uma ordem hierárquica para exclusão: multiplicidade de publicação, tipo de estudo, tipo de participante, tipo de intervenção e tipo de desfecho. Ainda foram excluídos, após a leitura na íntegra, os artigos que não tinham relação com o tema, que não eram open access e não respondiam à pergunta norteadora.

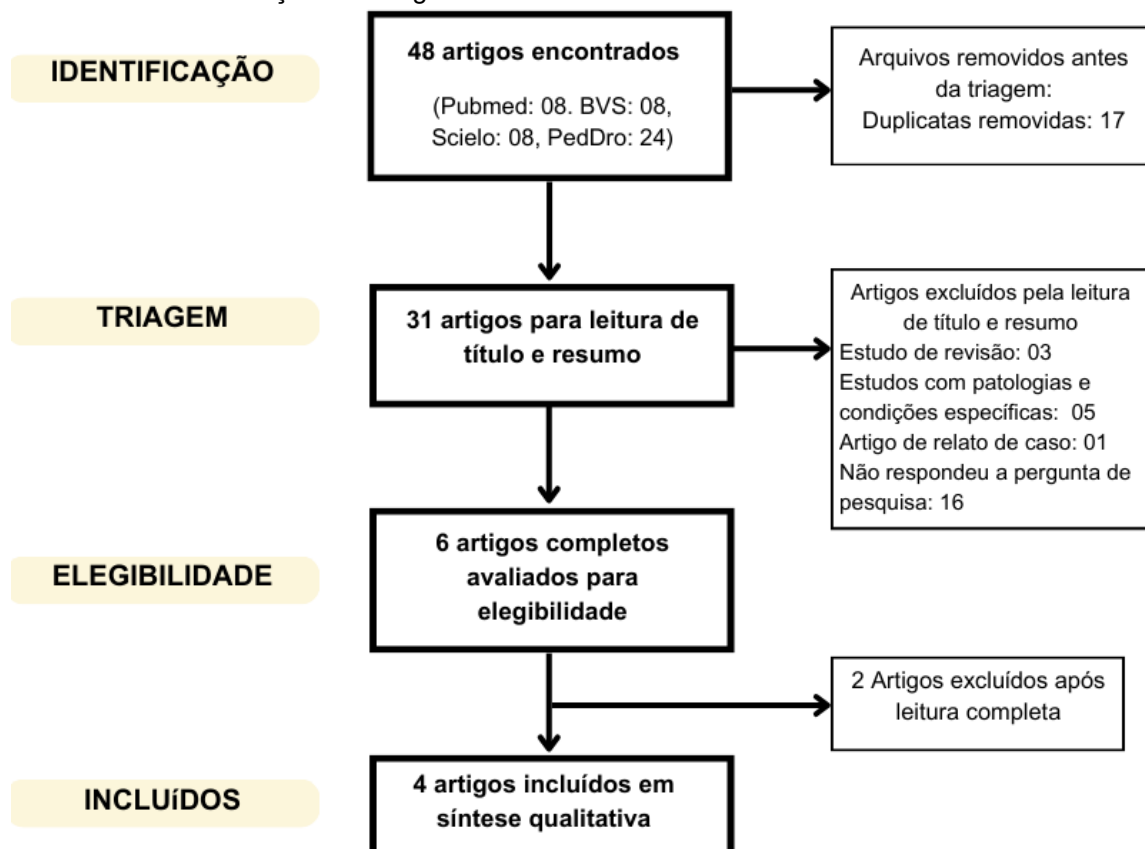
População: participantes do sexo masculino e feminino com dor lombar inespecífica. Foram excluídos pacientes com menos de 18 anos e idosos, que apresentassem doenças neurológicas associadas, cirurgias da coluna lombar e dor lombar causada por patologias ou condições específicas; Intervenção: manobras de alta amplitude e baixa velocidade, manobras de fisioterapia, osteopatia ou quiropraxia; Controle: sem tratamento, procedimentos simulados ou outras intervenções terapêuticas não farmacológicas; Outcomes/Desfecho: intensidade da dor autorreferida e marcadores imunológicos. E como desfecho adicional a melhora global do indivíduo. Tipos de estudos: estudos do tipo transversal ou longitudinal, ensaios clínicos e caso controle.

## RESULTADOS

Foram encontrados 48 artigos nas bases de dados, sendo 08 na Scielo, 08 na Pubmed, 08 na BVS e 24 na PeDro, dos quais foram selecionados 6 para leitura na íntegra, de acordo com a adequação dos critérios de inclusão e exclusão. Um total de 4 artigos selecionados nesta revisão, com esquema do processo de seleção descrito na **Figura 1**, os quais avaliaram a influência de manipulações vertebrais em casos de lombalgia e seus efeitos no limiar da dor e em marcadores imunológicos.

Os aspectos particulares dos estudos tais como autoria, ano de publicação, delineamento da pesquisa, população, protocolo de manipulação vertebral e resultados obtidos, estão descritos no (**Quadro 2**). Todos os artigos selecionados para esta revisão eram estudos de ensaio clínico.

**Figura 1** - Processo de seleção dos artigos.



Fonte: Moraes CED, et al., 2024.

**Quadro 2 - Estudos incluídos na revisão.**

Autoria/Ano	Desenho do estudo	Características Da Amostra	Efeitos estudados	Protocolo de manipulação vertebral	Grupo controle	Marcadores imunológicos avaliados	Avaliação da dor	Conclusão
Licciardone JC, et al. 2012	Ensaio Clínico Randomizado	70 pacientes Ambos os sexos Idade de 21 a 69 anos Lombalgia crônica inespecífica	Citocinas Medidas clínicas Lesões osteopáticas Pontuação dor RMDQ SF-36	Tratamento manual osteopático (TMO)* por 12 semanas	TMO simulado	IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- $\alpha$ 30min antes da 1ª sessão e após 12 semanas	EVA Antes e ao final do tto	Associação entre concentração de IL-1 $\beta$ e IL-6 e o n° de lesões osteopáticas. IL-6 relaciona-se com a gravidade da lombalgia. Redução do TNF- $\alpha$ após 12 semanas de tto. Redução de 50% da dor
Teodorczyk-Injeyan JA, et al. 2018	Ensaio Clínico não Randomizado	51 LBP e 26 controles Ambos os sexos Idade de 22 a 60 anos Lombalgia não radicular e inespecífica	Marcadores imunológicos Índice de incapacidade de Oswestry Pontuação dor	Manipulação espinal: alta velocidade e baixa amplitude por 2 semanas	Assintomáticos saudáveis e sem tto	Quimiocinas CC (CCL2, CCL3 e CCL4) E-selectina solúvel (sE-selectina) Antes do tto, 48h após manipulação a 7ª visita e após 2 semanas	EVA Antes e ao final do tto	Redução nas quimiocinas inflamatórias no grupo tratado e inalterada no grupo controle. E-selectina se manteve elevado no grupo LBP crônica e inalterado no LBP aguda e grupo controle. Redução da dor nos grupos de lombalgia
Teodorczyk-Injeyan JA, et al. 2021	Ensaio Clínico não Randomizado	22 LBP aguda e 25 LBP crônica e 24 controles Lombalgia aguda e crônica	Marcadores imunológicos Índice de incapacidade de Oswestry Pontuação dor	Terapia manipulativa espinal: alta velocidade e baixa amplitude por 2 semanas - 6 sessões.	Assintomáticos saudáveis e sem tto	TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-1RA, IL-2, IFN $\gamma$ , sTNFR2 e IL-10 Antes do tto, 48h após a 6ª sessão e manipulação e após 2 semanas. Coletas entre 10 e 13h	EVA Antes e ao final do tto	Redução de TNF- $\alpha$ em ambos os grupos, da IL-6 no grupo LBP crônica e aumento de IL-2 no grupo LBP aguda comparando pré e pós tto; e IL-10 mantiveram-se reduzidos em ambos os grupos. Redução da dor e de incapacidade em ambos os grupos de LBP
Tonelli Enrico V, et al. 2022	Ensaio Clínico Randomizado	90 pacientes 33 no grupo 1, 27 no grupo 2 e 30 no grupo 3 Lombalgia aguda e subaguda	Marcadores imunológicos Índice de incapacidade de Oswestry Pontuação dor	Manipulação de impulso manual: alta velocidade e baixa amplitude (grupo 1); manipulação assistida mecanicamente usando um instrumento Activator IV (grupo 2); 2 sessões por semana, por 4 semanas	Cuidados médicos padrão (grupo 3)	Vitamina D, PCR, NPY, E-selectina solúvel (sE-selectina), TNF $\alpha$ , Substância P, RANTES	EVA Antes e ao final do tto	Correlação entre os níveis de vitamina D, PCR, NPY e E-selectina com os níveis de dor, havendo melhora após 4 semanas de tto.

**Nota:** IL-1 $\beta$ : Interleucina 1 beta; IL-6: Interleucina 6; IL-8: Interleucina 8; IL-10: Interleucina 10; TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral Alfa; EVA: Escala Visual Analógica; tto: Tratamento; LBP: lombalgia; IL-1RA: Interleucina Antagonista do Receptor 1; IL-2: Interleucina 2; IFN $\gamma$ : Interferon Gama; sTNFR2: Receptor Solúvel De Fator de Necrose Tumoral 2; NPY: neuropeptídeo Y; RANTES: regulado após ativação células T normais expressas e presumivelmente secretadas; PCR: proteína C reativa; \*Impulsos de alta velocidade e baixa amplitude; impulsos de velocidade moderada e amplitude moderada; alongamento, amassamento e pressão dos tecidos moles; alongamento e liberação miofascial; tratamento posicional de pontos dolorosos miofasciais; e ativação muscular isométrica do paciente contra força contrária inflexível e igual do provedor.

**Fonte:** Moraes CED, et al., 2024.



## DISCUSSÃO

A busca por tratamentos menos invasivos para dor lombar tem se intensificado, impulsionada por diversos fatores científicos e sociais. Estudos demonstram que as taxas de sucesso a longo prazo para cirurgias da coluna lombar nem sempre são satisfatórias, e que as dores e limitações funcionais persistem após o procedimento (BRASIL AVB, et al., 2022; HAMILTON T, et al., 2023). Embora a cirurgia possa ser necessária em alguns casos específicos, as evidências indicam que nem sempre é o melhor caminho a ser seguido. Abordagens menos invasivas têm se mostrado eficazes para diversas causas da lombalgia, ao evitar os riscos associados aos procedimentos cirúrgicos (PAPALIA GF, et al., 2022).

Entre os métodos menos invasivos, as manipulações vertebrais (MV) têm demonstrado resultados promissores, especialmente na redução da dor, conforme evidenciado em diversos estudos (FREITAS JP, et al., 2024; SICILIANO TB, et al., 2024; GEVERS-MONTORO C, et al., 2024). A maioria dos estudos revisados corrobora com a literatura atual, incluindo um estudo que relatou uma redução de 50% da dor em pacientes com lombalgia crônica inespecífica (LICCIARDONE JG, et al., 2012). Outros dois estudos indicaram melhora significativa, embora sem fornecer a quantificação percentual (TEODORCZYK JA, et al., 2018 e 2021).

O estudo de Tonelli Enrico V, et al. (2022) explorou a correlação entre a dor e marcadores imunológicos, observando uma melhora destes ao longo de quatro semanas. Esses resultados sugerem que as MV são eficazes no alívio da dor em diversos tipos de lombalgia - aguda, subaguda ou crônica - apesar das variações nos protocolos de tratamento e na duração das intervenções.

Diversos estudos investigam a eficácia das MV no alívio da dor, especialmente em casos de dor lombar. Evidências apontam que a MV proporciona uma redução significativa na dor lombar, tanto em protocolos de uma sessão (FREITAS JP, et al., 2024) quanto de múltiplas sessões (POPOV N, 2022; BRONFORT G, et al., 2023), em casos de lombalgia aguda ou subaguda (POPOV N, 2022; BRONFORT G, et al., 2023) e crônica (FREITAS JP, et al., 2024), incluindo casos de cialgia (SICILIANO TB, et al., 2024), espondilolistese (LE TL e NGUYEN TC, 2023). Uma revisão sistemática de ensaios clínicos realizados entre 2010 e 2019 concluiu que a MV é uma técnica eficaz para controle da dor lombar, sem efeitos adversos (ALMUSHAIQEH NA, et al., 2020).

Todos os estudos analisados utilizaram a escala visual analógica (EVA) para mensurar a dor. A EVA, um método simples e prático, permite aos indivíduos avaliarem seu nível de dor em uma escala de 0 a 10, variando de "sem dor" a "dor mais intensa" (MA B, et al., 2024). Embora tenha algumas limitações, é amplamente utilizada devido a sua acessibilidade e boa aplicabilidade clínica e de pesquisa.

Foi demonstrado que a terapia de manipulação vertebral exerce vários efeitos fisiológicos, principalmente por meio de mecanismos neurofisiológicos e periféricos. Esses efeitos incluem mudanças nos biomarcadores inflamatórios e imunológicos, atividade muscular, na dor e no aumento da secreção aferente (DUARTE FCK, et al., 2023; PICCHIOTTINO M, et al., 2020). O impacto fisiológico da MV é complexo e influenciado por fatores como a magnitude da força aplicada, a velocidade e os parâmetros biomecânicos (DUARTE FCK, et al., 2023). Entretanto, neste artigo, não vamos analisar profundamente os protocolos de tratamento, apenas seus efeitos sistêmicos.

A dor lombar está estreitamente relacionada à inflamação sistêmica, uma relação complexa que envolve diversos marcadores imunológicos e inflamatórios, a qual desempenha um papel importante na intensidade e na persistência da dor (CHANG WJ, et al., 2023; KLYNE DM, et al., 2021). Em relação aos estudos analisados, o biomarcador IL-6 está diretamente relacionado com a gravidade da lombalgia (LICCIARDONE JC, et al., 2012) e em casos de lombalgia crônica ocorre redução nos níveis séricos após tratamento com MV. Os níveis de TNF- $\alpha$  reduzem ao longo de semanas de tratamento em casos de lombalgia crônica (LICCIARDONE JC, et al., 2012; TEODORCZYK-INJEYAN JA, et al., 2021).

Um dos estudos analisados relacionou os níveis de citocinas com o número de lesões osteopáticas nos pacientes com lombalgia crônica, identificando uma associação entre as concentrações de IL-1 $\beta$  e IL-6 com as lesões (LICCIARDONE JC, et al., 2012), corroborando com estudos que correlacionam os níveis de dor e agravamento dos quadros, associados com maior número de lesões osteopáticas, de lombalgia com os níveis sérios de marcadores como IL-1 $\beta$  e IL-6 (KLYNE DM, et al., 2021; CANLI K, et al., 2022).

O aumento de citocinas e outras moléculas inflamatórias, característica da inflamação sistêmica, é frequentemente medida por biomarcadores como PCR, IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , é comumente associada a uma exacerbação dos sintomas dolorosos (especialmente na dor lombar inespecífica) e a progressão para condições crônicas (lombalgia crônica), influenciando diretamente nos desfechos da dor (KLYNE DM, et al., 2021; CANLI K, et al., 2022; CHANG WJ, et al., 2023; LI W, et al., 2023).

Li W, et al. (2023), sugerem em seu estudo, uma possível relação causal entre IL-6 e a dor lombar. Os autores indicam que o monitoramento da inflamação sistêmica pode envolver a medição dos níveis de IL-6, além de outros marcadores imunológicos e inflamatórios, como IL-8, IL-10 e PCR. Apenas um dos estudos analisados verificou os níveis de IL-8, em casos de lombalgia crônica, entretanto não houve alterações nos níveis séricos comparando pré e pós-tratamento manipulativo (LICCIARDONE JC, et al., 2012). Enquanto ao que se refere a análise da PCR, apenas o estudo de Tonelli Enrico V, et al. (2022) explorou a associação de biomarcadores séricos com a dor, em pacientes com lombalgia aguda e subaguda. Encontrando correlação entre os níveis de dor com os níveis de concentração da PCR, vitamina D, neuropeptídeo Y e E-selectina.

Há uma diferenciação importante entre as respostas inflamatórias na dor lombar aguda versus crônica. Na dor lombar aguda, os marcadores inflamatórios, como PCR e IL-6, tendem a estar elevados, e há uma associação clara entre esses níveis e a intensidade da dor (KLYNE DM, et al., 2017). Por outro lado, na dor lombar crônica, a relação com os biomarcadores inflamatórios parece ser mais complexa e menos consistente. Alguns estudos apontam para uma inflamação sistêmica moderada, sem um padrão claro de correlação com a intensidade da dor (KLYNE DM, et al., 2021; CANLI K, et al., 2022; CHANG WJ, et al., 2023).

Os artigos destacam as citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- e IL-1 como elementos centrais na patogênese da dor lombar, seja aguda ou crônica. Além disso, a diminuição das citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, também é mencionada em alguns estudos, sugerindo que um desequilíbrio entre essas moléculas pode contribuir para o desenvolvimento e persistência da dor lombar (KLYNE DM, et al., 2017; CANLI K, et al., 2021; LI W, et al., 2023).

As quimiocinas, subfamília das citocinas, são biomarcadores importantes no processo inflamatório, consistindo em pequenas proteínas secretadas por células que mediam e regulam a migração de células do sistema imunológico, especialmente leucócitos, para os locais de inflamação ou lesão (JIANG BC, et al., 2020). Essas proteínas têm sido estudadas como potenciais biomarcadores para diversas condições inflamatórias, incluindo a lombalgia. Pesquisas recentes, apontam que quimiocinas específicas estão associadas à gravidade e presença da dor lombar, sugerindo sua relevância não apenas como biomarcadores, mas também como possíveis alvos terapêuticos (JIANG BC, et al., 2020; GONZALES CE, et al., 2024).

Dos estudos analisados, apenas Teodorczyk-Injeyan JA, et al. (2018) investigaram diretamente as quimiocinas CCL2, CCL3 e CCL4 em relação a lombalgia. Outros estudos focam predominantemente na análise dos níveis séricos de CCL5, que tem sido associada aos níveis e a intensidade da dor (MATSUSHITA K, et al., 2014; GONZALES CE, et al., 2024). Adicionalmente, níveis séricos de CCL2, CCL3, CCL4, CCL12, CXCL2 e CXCL9 têm sido correlacionadas a lesões no disco intervertebral (GONZALES CE, et al., 2024; TIAN S, et al., 2024), enquanto níveis de MCP-1 e MIG foram associados à melhora na sintomatologia da dor lombar (WEBER KT, et al., 2015). Esses achados reforçam o papel das quimiocinas, assim como as citocinas, no papel patológico da lombalgia, indicando sua relevância tanto no diagnóstico quanto no prognóstico e tratamento da condição.

Nesse contexto, outro elemento importante no processo inflamatório é a E-selectina, uma molécula de adesão celular expressa nas células endoteliais. Ela desempenha um papel fundamental na adesão e migração de leucócitos, processos chave na resposta inflamatória, que também podem estar envolvidos na fisiopatologia da dor lombar (ZANG J, et al., 2024). Dos estudos analisados verificou-se que os níveis de E-selectina mantiveram-se elevados nos grupo de lombalgia crônica e inalterados no grupo de lombalgia aguda (TEODORCZYK-INJEYAN JA, et al., 2018) corroborando com estudos que identificam altos níveis de E-selectina em indivíduos com lombalgia crônica, inclusive com a presença de hérnia lombar (SEN O, et al., 2005; TEODORCZYK-INJEYAN JA, et al., 2017).

Bem como verificou-se uma relação direta entre os níveis de dor e de E-selectina (TONELLI ENRICO V, et al., 2022), evidenciando-se que quanto maior o nível de dor lombar, maiores serão os níveis de concentração de E-selectina sérico, assim como no estudo de Sen O, et al. (2005) que evidencia que os níveis de E-selectina estão potencialmente relacionados com o estado de atividade da doença, e os níveis de dor lombar.

Esses biomarcadores são medidos no sangue e parecem indicar o estado inflamatório do paciente e a relação com o desenvolvimento da dor. Vale ressaltar que vários estudos destacam a influência de fatores de confusão, como sobrepeso e obesidade, sedentarismo e idade, na relação entre inflamação sistêmica e dor lombar (KOOP MA, et al., 2021). Tais fatores parecem complicar a interpretação direta da relação entre os biomarcadores e a dor lombar.

O monitoramento de marcadores como a PCR, amplamente utilizada por sua fácil quantificação e acessibilidade, é indicada para acompanhar a progressão da dor e a inflamação sistêmica (KLYNE DM, et al., 2021). Outras citocinas, como a IL-6 e TNF- $\alpha$ , também tem sido proposta como potenciais biomarcadores para guiar o tratamento da dor lombar (CANLI K, et al., 2022). Os biomarcadores podem fornecer informações sobre o risco potencial ou a proteção contra a dor lombar. Compreender essa interdependência é fundamental para orientar estratégias terapêuticas e avançar o tratamento da lombalgia.

Algumas limitações devem ser apontadas no presente estudo. O número de artigos encontrados foi pequeno, pois a utilização de marcadores imunológicos em estudos clínicos ainda é restrita, possivelmente pelos custos destas análises. Outro ponto, foi a não descrição dos protocolos de tratamento de manipulação vertebral, pois ocuparia muito espaço nos métodos do artigo. Uma possibilidade futura, é a publicação das descrições de protocolos de manipulação vertebral e os efeitos a curto e longo prazo em pacientes com lombalgia.

Estudos futuros devem explorar mais detalhadamente os mecanismos pelos quais as manipulações vertebrais influenciam os biomarcadores e seu influenciamento na dor. Isso permitirá identificar os biomarcadores mais apropriados para serem monitorados em cada tipo de lombalgia, consolidando ainda mais a relevância das manipulações vertebrais na prática clínica para o tratamento da lombalgia.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do estudo realizado, foi possível observar que as técnicas de manipulação vertebral são eficazes na redução da dor em casos de lombalgia, seja aguda ou crônica, bem como na modulação dos biomarcadores inflamatórios e imunológicos após semanas de tratamento. Verificou-se que os biomarcadores mais utilizados em casos de lombalgia foram a PCR, IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ , que apresentam redução significativa após o tratamento. Esses achados sugerem que a manipulação vertebral é uma conduta terapêutica promissora, com potencial para ser utilizada como parte de estratégias de tratamentos menos invasivos. Entretanto, mais estudos são necessários para identificar quais os biomarcadores mais eficazes para monitorar a evolução clínica e guiar as condutas terapêuticas de forma mais precisa e personalizada.

## REFERÊNCIAS

1. ALMUSHAIQEH NA, et al. Effectiveness of Manipulation and Mobilization in Chronic Back Pain-A Systematic Review. *Int J Recent Innov Med Clin Res*, 2020; 2(4): 84-91.
2. BRASIL AVB, et al. Success and failure after surgery of degenerative disease of the lumbar spine: an operational definition based on satisfaction, pain, and disability from a prospective cohort. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022; 23(1): 501.
3. BRONFORT G, et al. Effectiveness of spinal manipulation and biopsychosocial self-management compared to medical care for low back pain: a randomized trial study protocol. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023; 24(1): 415.
4. CANLI K, et al. Systemic Cytokine Level Differences in Patients with Chronic Musculoskeletal Spinal Pain Compared to Healthy Controls and Its Association with Pain Severity: A Systematic Review. *Pain Medicine*, 2022; 23(12): 1947–1964.
5. CHANG WJ, et al. Systemic pro- and anti-inflammatory profiles in acute non-specific low back pain: An exploratory longitudinal study of the relationship to six-month outcome. *PLoS One*, 2023; 18(6): 287192.



6. DUARTE FCK, et al. Preliminary Insights into the Effects of Spinal Manipulation Therapy of Different Force Magnitudes on Blood Biomarkers of Oxidative Stress and Pro-Resolution of Inflammation Mediators. *BioRxiv*, 2023; 1228573549.
7. FERREIRA ML, et al. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*, 2023; 5(6): 316-329.
8. FREITAS JP, et al. One spinal manipulation session reduces local pain sensitivity but does not affect postural stability in individuals with chronic low back pain: a randomised, placebo-controlled trial. *Chiropr Man Therap*, 2024; 32(20).
9. GEVERS-MONTORO C, et al. Reduction of Chronic Primary Low Back Pain by Spinal Manipulative Therapy is Accompanied by Decreases in Segmental Mechanical Hyperalgesia and Pain Catastrophizing: A Randomized Placebo-controlled Dual-blind Mixed Experimental Trial. *The Journal of pain*, 2024.
10. GONZALEZ CE, et al. Secreted chemokines reveal diverse inflammatory and degenerative processes in the intervertebral disc of the STZ-HFD mouse model of Type 2 diabetes. Preprint. *BioRxiv*, 2024; 7(31): 605332.
11. GU Y, et al. Global, Regional, and National Change Patterns in the Incidence of Low Back Pain From 1990 to 2019 and Its Predicted Level in the Next Decade. *Int J Public Health*, 2024; 69: 1606299.
12. HAMILTON T, et al. Association of prolonged symptom duration with poor outcomes in lumbar spine surgery: a Michigan Spine Surgery Improvement Collaborative study. *J Neurosurg Spine*, 2023; 39(4): 452-461.
13. JIANG BC, et al. Chemokines in chronic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics*, 2020; 212: 107581.
14. KARPOV SM, et al. Rehabilitation of patients with chronic low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2022; 122(6): 14-19.
15. KLYNE DM, et al. Relationship between systemic inflammation and recovery over 12 months after an acute episode of low back pain. *The Spine Journal*, 2022; 22(2): 214-225.
16. KLYNE DM, et al. Systemic inflammatory profiles and their relationships with demographic, behavioural and clinical features in acute low back pain. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017; 60: 84-92.
17. KOOP MA, et al. Identifying the Most Important Confounders When Assessing the Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Musculoskeletal Pain: A Modified Delphi Study. *Pain Medicine*, 2021; 22(11): 2661–2669.
18. LE TL, NGUYEN TC. The effectiveness of spinal manipulation in patients with lower back pain due to spondylolisthesis. *Y Dược cổ truyền Việt Nam*, 2023; 49(2): 38-44.
19. LI W, et al. Assessing the causal relationship between genetically determined inflammatory biomarkers and low back pain risk: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front. Immunol*, 2023; 14: 1174656.
20. LI W, et al. Peripheral and Central Pathological Mechanisms of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res*, 2021; 14: 1483-1494.
21. LICCIARDONE JC, et al. Associations of Cytokine Concentrations With Key Osteopathic Lesions and Clinical Outcomes in Patients With Nonspecific Chronic Low Back Pain: Results From the OSTEOPATHIC Trial. *J Am Osteopath Assoc*, 2012; 112(9): 596-605.
22. MA B, et al. Objectively assessing visual analogue scale of knee osteoarthritis pain using thermal imaging. *Displays*, 2024; 84(11): 102770.
23. MATSUSHITA K, et al. Chemokine (C-C motif) Receptor 5 Is an Important Pathological Regulator in the Development and Maintenance of Neuropathic Pain. *Anesthesiology*, 2014; 120: 1491–1503.
24. PAPALIA GF, et al. Non-Invasive Treatments for Failed Back Surgery Syndrome: A Systematic Review. *Global Spine J*, 2023; 13(4): 1153-1162.
25. PICCHIOTTINO M, et al. The effect of a single spinal manipulation on cardiovascular autonomic activity and the relationship to pressure pain threshold: a randomized, cross-over, sham-controlled trial. *Chiropr Man Therap*, 2020; 28(7).
26. POPOV N. Assessment of the effectiveness of lumbar spinal manipulation in patients with mechanical low back pain. *International Scientific Congress “Applied Sports Sciences”*, 2022; 2: 445-449.
27. SCOTT A, BROOM D. *Exercise Management for Referred Medical Conditions* Routledge, 2022; 1: 500.
28. SEN O, et al. Can E-selectin be a reliable marker of inflammation in lumbar disc disease? *Neurosurg Ver*, 2005; 28: 214–217.
29. SICILIANO TB, et al. Spinal manipulation and mobilization forces delivered treating sciatica: a case report. *Front. Integr. Neurosci*, 2024; 18: 1356564.
30. TANEVA D, et al. Therapeutic guidelines in chronic low back pain. *Pharmacia*, 2021; 68(1): 117-120.
31. TEODORCZYK-INJEYAN JA, et al. Effects of spinal manipulative therapy on inflammatory mediators in patients with non-specific low back pain: a non-randomized controlled clinical trial. *Chiropr Man Therap*, 2021; 29(1): 3.
32. TEODORCZYK-INJEYAN JA, et al. Elevated Production of Nociceptive CC Chemokines and sE-Selectin in Patients With Low Back Pain and the Effects of Spinal Manipulation: A Nonrandomized Clinical Trial. *The Clinical Journal of Pain*, 2018; 34(1): 68-75.

33. TEODORCZYK-INJEYAN JA, et al. Elevated Production of Nociceptive CC Chemokines and sE-Selectin in Patients With Low Back Pain and the Effects of Spinal Manipulation: A Nonrandomized Clinical Trial. *Clin J Pain*, 2018; 34(1): 68-75.
34. THE LANCET R. The global epidemic of low back pain. *The Lancet Rheumatology*, 2023; 5(6): 305.
35. TIAN S, et al. Nucleus pulposus cells regulate macrophages in degenerated intervertebral discs via the integrated stress response-mediated CCL2/7-CCR2 signaling pathway. *Exp Mol Med*, 2024; 56: 408–42.
36. TONELLI ENRICO V, et al. The association of biomarkers with pain and function in acute and subacute low back pain: a secondary analysis of an RCT. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022; 23(1): 1059.
37. WEBER KT, et al. Exploratory study for identifying systemic biomarkers that correlate with pain response in patients with intervertebral disc disorders. *Immunologic Research*, 2015; 63: 170-180.
38. WONG E, et al. Comparison of Effectiveness of Chiropractic Spinal Manipulation and Conservative Therapy for Low Back Pain. *Journal of Orthopedics and Sports Medicine*, 2023; 1-8.
39. ZHANG J, et al. E-selectin in vascular pathophysiology. *Front. Immunol*, 2024; 15: 1401399.