

Acupuntura na dor crônica musculoesquelética: mecanismos de ação

Acupuncture in musculoskeletal chronic pain: action mechanisms

Acupuntura en el dolor crónico musculoesquelético: mecanismos de acción

DOI:10.34119/bjhrv7n2-476

Originals received: 03/29/2024

Acceptance for publication: 04/19/2024

Gabriel Maraia Ciolfi

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL)

Endereço: Alfenas, Minas Gerais, Brasil

E-mail: gabriel.ciolfi@sou.unifal-mg.edu.br

Otávio Augusto Fernandes Marques Bianco

Doutorando em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL)

Endereço: Alfenas, Minas Gerais, Brasil

E-mail: otavio.bianco@sou.unifal-mg.edu.br

Marcos dos Santos de Almeida

Doutor em Biologia Celular e Estrutural

Instituição: Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL)

Endereço: Alfenas, Minas Gerais, Brasil

E-mail: marcos.almeida@unifal-mg.edu.br

RESUMO

Introdução: A acupuntura é uma técnica milenar chinesa que utiliza a inserção de agulhas em pontos específicos para promover a melhora sintomática de diversos problemas de saúde. Dentre eles se destaca a dor musculoesquelética, que é diretamente responsável por altos índices de absenteísmo laboral e má qualidade de vida. O tratamento desse tipo de dor é convencionalmente feito por fármacos. Contudo, o uso de métodos não-farmacológicos, em especial a acupuntura, tem se mostrado eficaz na melhora deste sintoma. Os mecanismos de ação dessa abordagem ainda não são completamente compreendidos. O que aumenta o interesse no aprofundamento do tema. ; **Objetivo:** Compreender os mecanismos de ação responsáveis pela modulação da nocicepção na acupuntura ; **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa na qual foi feita a busca computadorizada de artigos através de bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scielo, até março de 2024; **Resultado:** As teorias acerca da regulação nociceptiva englobam diferentes potenciais meios de atuação como a regulação das vias ascendente e descendente da dor, liberação de purinas, produção de endorfinas, produção de mediadores inflamatórios e ativação do sistema endocanabinóide. **Conclusão:** Ainda não está completamente elucidado o mecanismo pelo qual a acupuntura oferece o controle algico. Contudo, há confluência entre as diversas teorias que buscam explicar esse fenômeno. Levando a crer que há não um, mas vários mecanismos de ação promovidos pela acupuntura.

Palavras-chave: acupuntura, dor musculoesquelética, mecanismos moleculares de ação farmacológica.

ABSTRACT

Introduction: Acupuncture is an ancient Chinese technique that involves the insertion of needles into specific points to promote symptomatic improvement in various health problems. Among them, musculoskeletal pain stands out, which is directly responsible for high rates of work absenteeism and poor quality of life. The treatment of this type of pain is conventionally done with drugs. However, the use of non-pharmacological methods, especially acupuncture, has been shown to be effective in improving this symptom. The mechanisms of action of this approach are not yet fully understood, which increases interest in further exploring the topic;**Objective:** To understand the mechanisms of action responsible for modulating nociception in acupuncture ;**Method:** This is a narrative review in which a computerized search for articles was conducted through PubMed, ScienceDirect, and Scielo databases, up to March 2024 ;**Result:** The theories about nociceptive regulation encompass different potential means of action such as the regulation of ascending and descending pain pathways, release of purines, production of endorphins, production of inflammatory mediators, and activation of the endocannabinoid system ;**Conclusion:** The mechanism by which acupuncture offers pain control is not yet fully elucidated. However, there is a convergence among the various theories that seek to explain this phenomenon, leading to the belief that there are not one, but several mechanisms of action promoted by acupuncture.

Keywords: acupuncture, musculoskeletal pain, molecular mechanisms of pharmacological action.

RESUMEN

Introducción: La acupuntura es una antigua técnica china que consiste en la inserción de agujas en puntos específicos para promover la mejoría sintomática de diversos problemas de salud. Entre ellos destaca el dolor musculoesquelético, responsable directo de altas tasas de absentismo laboral y mala calidad de vida. El tratamiento de este tipo de dolor se realiza convencionalmente con fármacos. Sin embargo, el uso de métodos no farmacológicos, especialmente la acupuntura, ha demostrado ser eficaz para mejorar este síntoma. Los mecanismos de acción de este enfoque aún no se comprenden completamente, lo que aumenta el interés por profundizar en el tema;**Objetivo:** Conocer los mecanismos de acción responsables de la modulación de la nocicepción en acupuntura ;**Método:** Se trata de una revisión narrativa en la que se realizó una búsqueda informatizada de artículos a través de las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scielo, hasta marzo de 2024 ;**Resultado:** Las teorías sobre la regulación nociceptiva abarcan diferentes medios potenciales de acción como la regulación de las vías ascendentes y descendentes del dolor, la liberación de purinas, la producción de endorfinas, la producción de mediadores inflamatorios y la activación del sistema endocannabinoide;**Conclusión:** El mecanismo por el cual la acupuntura ofrece control del dolor aún no está totalmente dilucidado. Sin embargo, existe una convergencia entre las diversas teorías que tratan de explicar este fenómeno, lo que lleva a pensar que no hay uno, sino varios mecanismos de acción promovidos por la acupuntura

Palabras clave: acupuntura, dolor musculoesquelético, mecanismos moleculares de acción farmacológica.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) a dor pode ser definida como “A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano.” (IASP, 2021). Assim, a dor é um mecanismo de defesa que informa o corpo de dano tecidual ou algo que possa causar dano. Dessa forma, a resolução do problema primário tende a resolver a dor. Por outro lado, em alguns indivíduos, a dor não cessa com a resolução da causa primária, levando a um processo de cronificação. Nesse caso, dores com duração superior a três meses são consideradas crônicas. (IASP, 2021)

A dor crônica é um problema mundial, com prevalência estimada entre 25% a 35% em adultos no mundo. O gasto estimado nos Estados Unidos, apenas com a dor lombar inespecífica, é de 365 a 560 bilhões de dólares, entre uso dos sistemas de saúde, medicação, perda de produtividade e aposentadoria. (Borisovskaya; Chmelik; Karnik, 2020). Estima-se que a dor crônica nos Estados Unidos afeta mais pessoas que a soma das doenças cardiovasculares, diabetes e neoplasias. (Sluka et al., 2013)

Dentro do universo das dores crônicas existem as dores musculoesqueléticas. Essas podem ser definidas como dores provenientes de condições como osteoartrite, artrite reumatoide, fibromialgia, cervicalgia, lombalgia, entre outras. (Zhang, 2021). Ainda que um problema com grande impacto, os tratamentos não são 100% eficazes, além de, principalmente o farmacológico, trazerem diversos efeitos colaterais indesejados. (Zhang, 2021)

Dessa forma busca-se tratamentos alternativos, como exercício físico, educação em neurociências da dor, pilates e acupuntura (Nathasje, 2024). A acupuntura é uma técnica da medicina tradicional Chinesa que consiste na estimulação de pontos específicos do corpo por meio da inserção de agulhas. (Kaptchuk, 2002) Essa técnica é baseada, tradicionalmente, na crença de que as doenças são oriundas de desequilíbrios energéticos do *qi* sendo necessário seu ajuste por meio da estimulação desses pontos energéticos do corpo, nos meridianos. (Yuan et al., 2016)

Ainda que essa explicação não seja aceita no meio científico, é inegável o efeito da acupuntura no controle da dor crônica musculoesquelética (Aires, Pinho, Coque, 2023). A recente meta-análise realizada por Vickers et al. (2018) mostra que, em comparação com controle e grupos placebos, a acupuntura possui efeitos analgésicos e com duração, após o tratamento, de um ano.

Para explicar o efeito analgésico existem alguns mecanismos teorizados. O primeiro consiste na teoria dos portões da dor, ou *gate control*, e o segundo pela liberação de opióides endógenos. (Yuan et al., 2016) A teoria dos portões postula que na região da medula espinhal ocorre modulação e controle da passagem de estímulos dolorosos. Ou seja, de acordo com estímulos de inibição (fecham o portão) ou de excitação (abrem o portão), o estímulo doloroso pode ou não seguir o caminho, levando ou não a sensação de dor. (Moayedi; David, 2013) Assim, o estímulo causado pela acupuntura atuaria como estímulo de inibição, fechando os portões. Outra parte importante da teoria de controle por portões, associada a teoria da neuromatriz, é que questões psicológicas, emocionais, culturais e de contexto também atuariam como fatores de inibição ou excitação, servindo como analgésicos ou aumentando a dor. (Mendell, 2014)

O segundo mecanismo apresenta a possibilidade da liberação de opióides endógenos, serotonina e noradrenalina. Esses compostos podem alterar a condução nervosa do estímulo doloroso bem como atuar nas citocinas inflamatórias alterando a percepção de dor. (Kelly; Willis, 2019) Esse efeito, ocorre também, pela inibição das células da glia na medula espinhal reduzindo a produção de moléculas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , IL-6, TNF α , e prostaglandina E2. Com a diminuição da concentração desses compostos ocorre a redução da percepção de dor e da cronicidade da mesma. (Chen et al., 2020)

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa, onde os critérios utilizados na avaliação e seleção dos estudos consultados, não seguem métodos de busca sistemática (Bernardo et al., 2004). Foi realizada uma busca computadorizada de artigos através de bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scielo, até março de 2024, para encontrar publicações correlacionando os seguintes termos de busca: "acupuntura" ou "eletroacupuntura" e "dor crônica musculoesquelética" ou "mecanismos de ação na dor crônica musculoesquelética". De acordo com esse processo de busca, foram selecionados artigos para esta revisão. Com base nesses artigos recuperados, foi realizada a extração dos dados, considerando a modulação da dor crônica musculoesquelética promovida pela acupuntura e os mecanismos de ação subjacentes aos efeitos terapêuticos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 A DOR MUSCULOESQUELÉTICA

A dor musculoesquelética engloba uma série de disfunções teciduais em ossos, articulações, tendões e músculos, geralmente ocasionadas por exercícios laborais repetitivos, má postura e falta de ergonomia laboral. Podendo essa dor ser aguda ou crônica (Chen, 2020). Mesmo que não haja risco iminente de morte, a morbidade ocasionada por tais alterações é significativa (Scudds, 1998). A interrupção do sono, fadiga, depressão e limitação de atividades diárias são alguns dos impactos dessa condição (Hawker, 2017). No Brasil, um estudo realizado em Minas Gerais indicou a dor musculoesquelética como uma das principais causas de absenteísmo no trabalho (Rodrigues, 2013). Isso demonstra não só as perdas pessoais de qualidade de vida, como um problema social e econômico para os países e empregadores (Haeffner, 2018).

A fisiopatologia que origina esse tipo de dor está associada a alta frequência ou alta carga de movimentação muscular e articular, muito comum em ambientes laborais em que o trabalhador possui uma tarefa repetitiva, postura não-ergonômica ou carrega altas cargas (Brasil, 2012). Tais movimentos levam a lesões por compressão, hiperextensão, fricção, isquemia local e sobrecarga articular, essas por sua vez desencadeiam processos inflamatórios locais e por vezes sistêmicos, que, em condições de dano pontual, levariam, na maioria dos casos, ao reparo tecidual funcional e saudável, dito regenerativo (Kumar, 2008). Contudo, a perpetuação do movimento e lesão levam a formação de microlesões locais crônicas, que por sua vez mantém o padrão inflamatório e levam a formação de tecido cicatricial, perda funcional e dor (Barbe, 2006). A cronificação ocorre quando a dor ultrapassa 6 meses (Hawker, 2011)

O diagnóstico é feito, de forma majoritária, clinicamente, com uma anamnese detalhada que explora a dor e exame físico de qualidade em especial o exame osteoarticular (Martins, 2021), com a exclusão de doenças sistêmicas que podem ocasionar a dor relatada, como diabetes mellitus, disfunção da tireoide, neoplasias, reações medicamentosas, doenças reumatológicas entre outras causas (Raskin, R. J.; Lawless O. J, 1982). Além disso, é necessário associar o quadro com fatores agravante prévios ao evento doloroso, como má postura e ergonomia, tensão muscular excessiva, atividades repetitivas, fatores psicossociais, insônia e tensão decorrente de fatores estruturais do paciente, como pé plano valgo flexível, mamas volumosas e pesadas fatores psicossociais e insônia (Borg-Stein, J. , 2006). A associação dos aspectos clínicos com exames laboratoriais auxilia no diagnóstico diferencial com doenças

reumatológicas. Em um estudo realizado em Juiz de Fora - MG, foram analisados prontuários que requisitavam os seguintes exames laboratoriais: hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), fator reumatóide (FR), hormônio tireoestimulante (TSH), cálcio, fósforo, fosfatase alcalina (FA), creatina quinase (CK), transaminases, sódio, potássio, vitamina D, paratormônio (PTH), fator antinuclear (FAN), anti-RO, anti LA, HBSAg, anti HCV, anti HIV, anti transglutaminase (IGA) . As alterações de alguns desses componentes no estudo, mostraram que muitas vezes a evolução da dor musculoesquelética crônica pode levar ou estar relacionada à casos de fibromialgia, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico (Silva, 2018). Nesse sentido é essencial descartar doenças prévias ou associadas a dor musculoesquelética, para que haja tratamento efetivo.

Já o tratamento engloba aspectos farmacológicos e não farmacológicos. Os fármacos analgésicos mais utilizados no tratamento são o Paracetamol e os AINES (El-Tallawy, 2021). Entretanto, muitas vezes devido a alta intensidade da dor, são utilizados derivados opióides no tratamento (Sun, 2018). A adoção de alternativas não farmacológicas como terapias de medicina integrativa, têm se mostrado positiva na redução do uso de fármacos e na melhora da dor (El-Tallawy, 2021). As alternativas terapêuticas aos medicamentos são diversas, entre elas é possível destacar: alongamento, educação em dor (Santos, 2022), terapia de estimulação elétrica transcutânea (TENS), crioterapia e a acupuntura (El-Tallawy, 2021), que é o foco do presente estudo.

3.2 MECANISMO DE AÇÃO DA ACUPUNTURA

Os mecanismos de ação da acupuntura ainda não são completamente compreendidos. Contudo, estudos demonstram que seus efeitos na dor acontecem tanto em âmbito periférico como no sistema nervoso central (SNC), atuando tanto na modulação da percepção quanto na sinalização dolorosas por meio molecular e celular.

A hipótese da sinalização purinérgica propõe que a acupuntura estimula, por meio do agulhamento, células como fibroblastos e queratinócitos a liberar ATP (He,2020). Por sua vez o ATP é rapidamente degradado em Adenosina que se liga a receptores de adenosina A1 levando ao efeito analésico (Tang, 2019)

O agulhamento também causa lesão tecidual local que em conjunto com células imunes causa a liberação de fatores pró inflamatórios, como citocinas, bradicininas e prostaglandinas, que levam a sinalização de injúria tecidual para os neurônios terminais da via aferentes (Zhang, 2012). Esses terminais neuronais são geralmente terminações neuronais livres, receptores

cutâneos encapsulados (corpúsculos de Meissner, Merkel, Pacini e Ruffini) e fibras aferentes (Xia, 2010). Os pontos de acupuntura possuem maior concentração dessas estruturas nervosas, estudos indicam que a taxa é de 1,4:1 comparado a pontos anatômicos não utilizados na prática (Huang, 1996; Lu,1979; Hu,1980)

A ativação dos receptores TRPV também influencia na dor a partir da sinalização à via ascendente de modulação da dor, induzindo a analgesia. O receptor TRPV1 está presente principalmente nas regiões subjacentes à junção do músculo e perimísio, que são muitas vezes atingidas pela ponta da agulha, gerando ativação do receptor (Wu,2014). Já o TRPV2, presente nos mastócitos, é também ativado pelo agulhamento levando ao influxo de Ca^{2+} gerando degranulação dessa célula e liberação de fatores pró inflamatórios e citocinas (Zhang, 2008; Zhang, 2012).

A teoria de liberação de endorfinas é a mais bem aceita no meio acadêmico (Han, 2003). A hipótese é de que há uma ativação da via ascendente pelo agulhamento que leva a liberação de endorfinas pela glândula pituitária na corrente sanguínea que por sua vez regulam a nocicepção à nível central. Além disso, há excitação de neurônios da substância periaquedutal que se utilizam das endorfinas como neurotransmissor, que levam a uma cascata de ativação neuronal que modula a nocicepção a nível da medula espinal. Esse efeito duplo de regulação da dor mediado por endorfinas trata-se de uma postulação antiga, mas que permanece atualmente na tentativa de explicar esse fenômeno analgésico. (Pomeranz, 1982)

A ativação do sistema ascendente de modulação da dor, em especial pela ativação dos receptores TRPV, leva a sinalização para produção de opióides endógenos a nível supra-espinal e ativação da via descendente da dor com liberação a nível medular espinal de compostos como serotonina, noradrenalina e também opióides endógenos (Chang, 2004; Kim, 2005). Induzindo em ambos os níveis a redução da percepção nervosa dolorosa.

Ademais, supõem-se que haja também ativação do sistema endocanabinóide ligado a Orexina, que auxiliaria na diminuição algica (Chen, 2018). Um estudo que contribui para essa suposição mostrou que não houve bloqueio de efeito analgésico em sessão de eletroacupuntura mesmo com a administração de naloxona, que inibe o fator de alívio opióide (Huang, 2002).

Por fim, a ativação do SNC também leva a cascatas bioquímicas que induzem a redução da produção de fatores inflamatórios como a COX-2 e a PGE2, auxiliando no controle algico (Zhang, 2014).

4 DISCUSSÃO

O uso em larga escala da acupuntura evidencia que os resultados na diminuição da percepção dolorosa e da qualidade de vida dos pacientes é algo bem consolidado, em especial no Oriente. Ao analisar os possíveis mecanismos de ação na nocicepção, fica claro que ainda há necessidade de completa elucidação do funcionamento desse método milenar.

Seu uso na dor crônica musculoesquelética pode levar a alívio dos sintomas e reduzir perdas econômicas laborais com afastamentos e tratamentos medicamentosos onerosos ao sistema.

Nesse sentido há a necessidade de desenvolvimento de mais estudos na área para uma compreensão mais assertiva do tema.

5 CONCLUSÃO

Ainda não está completamente elucidado o mecanismo pelo qual a acupuntura oferece o controle algico. Contudo, há confluência entre as diversas teorias que buscam explicar esse fenômeno. Levando a crer que há não um, mas vários mecanismos de ação promovidos pela acupuntura.

REFERÊNCIAS

AIRES, R.; PINHO, M. C. V.; COQUE, A. Papel da acupuntura na melhora da dor lombar. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 6468–6476, 2023. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/58480>.

BARBE, Mary F.; BARR, Ann E. Inflammation and the pathophysiology of work-related musculoskeletal disorders. *Brain, behavior, and immunity*, v. 20, n. 5, p. 423-429, 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16647245/>

BORG-STEIN, J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain, and related disorders. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, v. 17, n. 2, p. 491-viii, 2006. DOI: 10.1016/j.pmr.2005.12.003. <https://www.hong.com.br/wp-content/uploads/2021/01/borg-stein2006.pdf>

BORISOVSKAYA, A.; CHMELIK, E.; KARNIK, A. Exercise and Chronic Pain. In: XIAO, J. (ed.). *Physical Exercise for Human Health*. [S.l.]: Springer, 2020. v. 1228, cap. 16, p. 233 – 254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342462/>

BRASIL et al. Dor Relacionada ao Trabalho: lesões por esforços repetitivos (LER): distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (DORT). 2012. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dor_relacionada_trabalho_ler_dort.pdf

CHEN, T. et al. Acupuncture for Pain Management: Molecular Mechanisms of Action. *The American Journal of Chinese Medicine*, v. 48, n. 4, p. 1 – 19, May 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420752/>

CHEN, Yi-Hung et al. Median nerve stimulation induces analgesia via orexin-initiated endocannabinoid disinhibition in the periaqueductal gray. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 115, n. 45, p. E10720-E10729, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348772/>

EL-TALLAWY, Salah N. et al. Management of musculoskeletal pain: an update with emphasis on chronic musculoskeletal pain. *Pain and therapy*, v. 10, p. 181-209, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8119532/>

HAEFFNER, Rafael et al. Absenteísmo por distúrbios musculoesqueléticos em trabalhadores do Brasil: milhares de dias de trabalho perdidos. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 21, 2018. <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/Frm3NmbykRZ86DxZvfPyKLG/abstract/?lang=pt>

HAN, Ji-Sheng. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends in neurosciences*, v. 26, n. 1, p. 17-22, 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12495858/>

HAWKER, Gillian A. et al. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale

(sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis care & research*, v. 63, n. S11, p. S240-S252, 2011.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588748/>

HU, P. R.; ZHAO, Z. Y. Regional anatomical study on major acupoints at triple energy meridian of Hand-Shaoyang. *Jinzhou Medical College*, v. 3, p. 1-10, 1980.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310280/>

HUANG, Cheng et al. Characteristics of electroacupuncture-induced analgesia in mice: variation with strain, frequency, intensity and opioid involvement. *Brain Research*, v. 945, n. 1, p. 20-25, 2002.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12113947/>

HUANG, Kee Chang. *Acupuncture: the past and the present*. Vantage Press, 1996.

<https://wellcomecollection.org/works/s8y6axrb>

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. *Definitions of Chronic Pain Syndromes*. 2021.

<https://www.iasp-pain.org/advocacy/definitions-of-chronic-pain-syndromes/>

KAPTCHUK, T. J. Acupuncture: theory, efficacy, and practice. *Ann Intern Med*, v. 136, n. 5, p. 374 – 383, March 2002.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874310/>

KELLY, R. B.; WILLIS, J. Acupuncture for Pain. *American Family Physician*, v. 100, n. 2, p. 89 – 96, July 2019.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31305037/>

KIM, Sun Kwang et al. Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of neuropathic pain: mediation by spinal adrenergic and serotonergic receptors. *Experimental neurology*, v. 195, n. 2, p. 430-436, 2005.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16054138/>

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. *Robbins & Cotran: Bases Patológicas das Doenças*. 8ª edição. 2008.

LU, G. W.; LIANG, R. Z.; XIE, J. Q. Analysis of peripheral afferent fibers on effect of acupuncture analgesia at Zusanli point. *Science in China*, v. 22, p. 495-503, 1979.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310280/>

MARTINS, Milton de Arruda et al. *Dor abdominal*. In: *Semiologia Clínica*. Manole, 2021.

MENDELL, L. M. Constructing and Deconstructing the Gate Theory of Pain. *Pain*, v. 155, n. 2, p. 210 – 216, 2014. ISSN 0304-3959.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4009371/>

MOAYEDI, M.; DAVID, K. D. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*, v. 109, p. 5 – 12, October 2013.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034364/>

NATHASJE, R. L. B. Experiência da inserção da acupuntura nos atendimentos clínicos de dor crônica. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 3728–3736, 2024.
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/66813>

POMERANZ, Bruce. Acupuncture and the endorphins. *Ethos*, v. 10, n. 4, p. 385-393, 1982.
<https://philpapers.org/rec/POMAAAT-2>

RASKIN, R. J.; LAWLESS, O. J. Articular and soft tissue abnormalities in a "normal" population. *The Journal of Rheumatology*, v. 9, n. 2, p. 284–288, 1982.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7097687/>

RODRIGUES, Celeste de Souza et al. Absenteísmo-doença segundo autorrelato de servidores públicos municipais em Belo Horizonte. *Revista Brasileira de Estudos de População*, v. 30, p. S135-S154, 2013
<https://www.scielo.br/j/rbepop/a/f7fgKk6QMWxC6TByYxnKyLg/abstract/?lang=pt>

SCUDDS, Rhonda J.; ROBERTSON, James McD. Empirical evidence of the association between the presence of musculoskeletal pain and physical disability in community-dwelling senior citizens. *Pain*, v. 75, n. 2-3, p. 229-235, 1998.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9583758/>

SILVA, Rafael Luís Ferreira et al. A INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DA DOR MUSCULOESQUELÉTICA CRÔNICA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA DE SAÚDE. *Revista de APS*, v. 21, n. 1, 2018.
<https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/16871>

SLUKA, K. A. et al. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *J Appl Physiol*, v. 114, n. 6, p. 725 – 733, March 2013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23271699/>

SUN, Eric et al. Association of early physical therapy with long-term opioid use among opioid-naive patients with musculoskeletal pain. *JAMA network open*, v. 1, n. 8, p. e185909-e185909, 2018
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2718095>

TANG, Yong et al. P2X receptors and acupuncture analgesia. *Brain research bulletin*, v. 151, p. 144-152, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30458249/>

VICKERS, A. J. et al. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain*, v. 19, n. 5, p. 455 – 474, May 2018.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927830/pdf/nihms935739.pdf>

YUAN, Q. et al. Acupuncture for musculoskeletal pain: A meta-analysis and meta-regression of sham-controlled randomized clinical trials. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group, v. 6, n. 30675, p. 1 – 24, 2016. ISSN 2045-2322.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4965798/>

ZHANG, Di et al. Role of mast cells in acupuncture effect: a pilot study. *Explore*, v. 4, n. 3, p. 170-177, 2008.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18466847/>

ZHANG, D. et al. Mast-cell degranulation induced by physical stimuli involves the activation of transient-receptor-potential channel TRPV2. *Physiological research*, v. 61, n. 1, p. 113, 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21574765/>

ZHANG, Ruixin et al. Mechanisms of acupuncture–electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology*, v. 120, n. 2, p. 482-503, 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322588/>

ZHANG, Y. Acupuncture and Chronic Musculoskeletal Pain. *Curr Rheumatol Rep*, v. 22, n. 11, p. 1 – 16, December 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978666/>

ZHANG, Zhang-Jin; WANG, Xiao-Min; MCALONAN, Grainne M. Neural acupuncture unit: a new concept for interpreting effects and mechanisms of acupuncture. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, v. 2012, 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22474503/>

ZHANG, YUAN, et al. Acupuncture for musculoskeletal pain: a meta-analysis and meta-regression of sham-controlled randomized clinical trials. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 6, n. 1, p. 30675, 2016. ISSN 2045-2322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27471137/>