

AVALIAÇÃO DO EFEITO LOCAL E SISTÊMICO DA CAFEÍNA NA ANALGESIA INDUZIDA PELA TERAPIA MANUAL NA FÁSCIA PLANTAR DE CAMUNDONGOS COM INFLAMAÇÃO PERSISTENTE

Maria E. Ortiz^{1,2}; Larissa Sinhorim^{1,2}; Steffani Horstmann Goedert¹; Bruna H. de Oliveira^{1,2}; Gabriel M. de Souza¹; Rafaela H. da Silva^{1,2}; *Dr.* Daniel F. Martins^{1,2}.

¹Laboratório de Neurociências Experimental (LaNEx) da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

²Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS-UNISUL).

RESUMO:

Este estudo avaliou o efeito da cafeína na analgesia causada pela manipulação da fásia plantar (MFP) em camundongos com inflamação periférica. Camundongos injetados com Adjuvante Completo de Freund (CFA) apresentaram hiperalgesia mecânica. Os camundongos foram submetidos a MFP por 3, 9 ou 15 minutos. A frequência de resposta a estímulos mecânicos foi avaliada 24 e 96 horas após a injeção plantar de CFA. Os receptores adenosinérgicos foram avaliados por administração sistêmica (intraperitoneal, i.p.), central (intratecal, i.t.) e periférica (intraplantar, i.pl.) de cafeína. O MFP inibiu a hiperalgesia mecânica induzida pela injeção de CFA. Além disso, o efeito anti-hiperalgésico do MFP foi prevenido pelo pré-tratamento dos animais com cafeína administrada por via i.p., i.pl. e i.t.. Os resultados indicam os receptores de adenosina medeiam o efeito anti-hiperalgésico da MFP. Conclui-se que administração de cafeína diminui a ação analgésica da MFP.

PALAVRAS CHAVE: Dor inflamatória; Terapia manual; Liberação miofascial.

INTRODUÇÃO:

O efeito das forças mecânicas no corpo humano é um tema de grande interesse tanto para os cientistas que estudam os sistemas neurais envolvidos na mecanossensação, quanto para os clínicos que utilizam manipulações baseadas em força, como terapia manual (MT), manipulação espinhal ou acupuntura, com o objetivo de tratar problemas de saúde – National Integrative Health (NIH). Para promover este campo emergente - Mecanismos Neurais de Manipulações Baseadas na Força - o Centro Nacional de Saúde Complementar e Integrativa (NCCIH) e o Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame (NINDS) já lançaram um anúncio de oportunidade de financiamento para apoiar o desenvolvimento de redes de pesquisa (NIH). A MT é considerada uma das intervenções mais antigas da medicina e pode ser descrita como uma prática de movimento passivo e aplicação de forças mecânicas nas articulações e tecidos moles (Chaudhry et al., 2008). A manipulação da fáscia é uma abordagem comum usada em MT (Simmonds et al., 2012) e sua eficácia clínica na redução da dor nas costas em pacientes com escoliose foi demonstrada em uma revisão sistemática (López-Torres et al., 2021). Outro estudo de revisão sistemática mostrou que a terapia manual com fáscia melhora a dor e a função em pacientes com fascite plantar, com nível 1A de evidência para tratamento (Fraser et al., 2018). A base desses estudos é a demonstração de que a MT produz ações anti-hiperalgésicas em modelos de dor nociceptiva, inflamatória e neuropática (Martins et al., 2011; Martins et al., 2012; Martins et al. 2019; França et al. 2020; Omura et al., 2022). Várias ações a nível celular, incluindo liberação de neurotransmissores e interações com recetores (Martins et al., 2012; Martins et al., 2013a; 2013b; Salgado et al., 2019) entre elas o recetor de adenosina A1 (A1R) (Martins et al., 2013a), poderia contribuir para o seu mecanismo neural em tais modelos. Em apoio ao envolvimento da adenosina, inicialmente, Goldman et al. (2010) mostraram por meio de microdiálise em camundongos que a manipulação (rotação) manual de uma agulha de acupuntura inserida no tecido subcutâneo resulta em uma liberação local sustentada de trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina e adenosina. Além disso, a injeção de um agonista A1R seletivo em camundongos produziu um efeito anti-hiperalgésico transitório semelhante ao da acupuntura. Finalmente, os efeitos analgésicos produzidos pela manipulação da agulha de acupuntura ou pelo agonista foram impedidos em camundongos nocaute A1R (Goldman et al. 2010). Posteriormente, nosso grupo de

pesquisa demonstrou que a cafeína, um antagonista não seletivo de A1R e A2R, e a 1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina (DPCPX), um antagonista seletivo de A1R (seguindo intraplantar, ou i.pl., intratecal, ou administração i.t.) bloqueiam o efeito anti-hiperalgésico produzido pela mobilização da articulação do tornozelo (MAJ) (Martins et al., 2013a). Assim, a ativação do A1R também pode ser uma explicação plausível para o mecanismo neural do efeito analgésico da terapia manual com fáscia, dado que o envolvimento do A1R na supressão da transmissão da dor em vários níveis neuraxiais (periférico, espinhal, supraespinhal) está bem documentado (Sawynok, 1998; Sawynok e Liu, 2003) e que tratamentos envolvendo manipulação mecânica de articulações e músculos também podem estar associados a um efluxo de ATP citosólico suficiente para elevar a adenosina extracelular, conforme sugerido por Goldman e colaboradores (2010). A cafeína é reconhecida como estimulante do sistema nervoso central e amplamente consumida em todo o mundo (Reyes e Cornelis, 2018), suas ações farmacológicas são atribuídas principalmente ao bloqueio dos receptores A1, A2A e A2B, com menor afinidade pelo A3R e a adenosina é o principal ligante endógeno desses receptores (Sawynok, 2011). O fato clinicamente mais importante para o manejo da dor é que a cafeína, em doses menores do que as implícitas na analgesia adjuvante, bloqueia a anti-hiperalgesia por vários agentes terapêuticos em estudos clínicos e pré-clínicos, e a cafeína dietética pode interferir nas ações analgésicas desses agentes, como a acupuntura. Goldman et al., 2010), estimulação elétrica nervosa transcutânea (Marchand et al., 1995), exercícios físicos (Martins et al., 2013c) e mobilização articular (Martins et al., 2013a). Com base nessas evidências, perguntamos se a manipulação da fáscia plantar poderia aumentar os níveis de adenosina endógena e produzir anti-hiperalgesia por meio da sinalização via A1Rs. No presente estudo, usamos uma abordagem comportamental e farmacológica para determinar: (1) a duração (tempo) do tratamento com manipulação da fáscia plantar que melhor reduz a hiperalgesia mecânica e, (2) se a cafeína foi administrada periférica (pata) ou central (espinhal) previne a anti-hiperalgesia pela manipulação da fáscia plantar.

MÉTODOS:

Para a realização dos experimentos, foram utilizados camundongos Swiss fêmeas pesando de 25 a 35g, idade 8 a 14 semanas, obtidos do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, os quais foram mantidos no Laboratório de Neurociência Experimental (LaNEx), da Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL, em caixas de polipropileno (49 x 34 x 16cm), com grades de aço inox e alojados conforme normas do laboratório. Os animais foram mantidos 15 animais por caixa, os quais permaneceram em ambiente aclimatado a $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, no ciclo 12 h-claro/12 h-escuro (claro a partir das 6h:00min), com acesso a ração e água ad libitum. Os animais foram homoganeamente distribuídos entre os grupos e aclimatizados no laboratório por pelo menos 1h antes dos testes e experimentos.

A hiperalgesia mecânica foi avaliada utilizando monofilamentos de von Frey (0,6g). A frequência de retirada da pata para 10 aplicações do filamento de von Frey, foi registrada em porcentagem e utilizada como indicativo de resposta hiperalgésica.

O teste foi aplicado utilizando uma plataforma (70 x 40 cm), que consiste em uma tela de arame com malha de 6 mm. Para facilitar a aplicação do filamento na superfície ventral da pata posterior, os animais foram colocados individualmente em uma câmara de observação feita em acrílico (9 x 7 x 11 cm) sem fundo e coberta com tampa, posicionada sobre a plataforma.

A hiperalgesia mecânica foi avaliada 24h antes da inflamação da pata e após o tratamento pela MFP nos tempos 3, 9 e 15 min. Uma vez determinado o melhor tempo para aplicação da técnica, seguiu-se a segunda etapa do experimento e o von frey foi aplicado 24h e 96h após o tratamento com MFP. Análise em duas fases (24h e 96h) se deve ao fato de que durante as fases inflamatórias há uma predominância de diferentes tipos celulares. Na fase inicial neutrófilos são as células predominantes, na fase tardia, macrófagos são mais prevalentes.

Já para avaliação do efeito da administração de cafeína, essa substância foi administrada em diferentes sítios modulatórios da dor para verificar a participação dos receptores adenosinérgicos no efeito anti-hiperalgésico da MFP. Para isso camundongos receberam a administração de salina (10mL/kg; 5 μL /sítio; 20 μL /sítio, administrada i.p.; i.t.; i.pl. respectivamente) ou cafeína (um antagonista não seletivo de receptores para adenosina, (10mg/kg; 150nmol/sítio; 150 nmol/sítio, administrada i.p.; i.t.; i.pl. respectivamente), 20 min. antes do controle ou RMF. A hiperalgesia mecânica foi avaliada 30 min. após os tratamentos. Nesse experimento foram utilizados os seguintes grupos: (n=8): (1) CFA + Salina i.p.; i.t.; i.pl. + Sham MFP; (2) CFA + Cafeína i.p.; i.t.; i.pl. + Sham MFP; (3) CFA + Salina i.p.; i.t.; i.pl. + MFP; (4) CFA + Cafeína i.p.; i.t.; i.pl. + MFP.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Os resultados apresentados na figura 1 demonstram que a injeção i.pl. de CFA induziu um aumento na frequência de resposta de retirada da pata (hiperalgesia mecânica) de camundongos quando comparados à linha de base. A hiperalgesia mecânica na pata ipsilateral dos animais ainda persistiu no dia 4 (Fig. 1A-B). Vinte e quatro horas após

i.pl. de CFA, o tratamento agudo com MFP por 9 min causou uma redução significativa na hiperalgesia mecânica começando em 0,5 h ($P < 0,001$) e durando até 2 h ($P < 0,01$) após o tratamento. No entanto, os tratamentos com MFP 3min. ou MFP 15 min não mostraram diminuição na hiperalgesia mecânica. Conforme mostrado na Fig 1B, em noventa e seis horas após CFA, a hiperalgesia mecânica foi reduzida nos grupos MFP 3 min e MFP 9 min por até 5 horas ($P < 0,001$) após o final do tratamento. No entanto, este efeito durou até 2 h ($P < 0,001$) no grupo de 9 min de MFP.

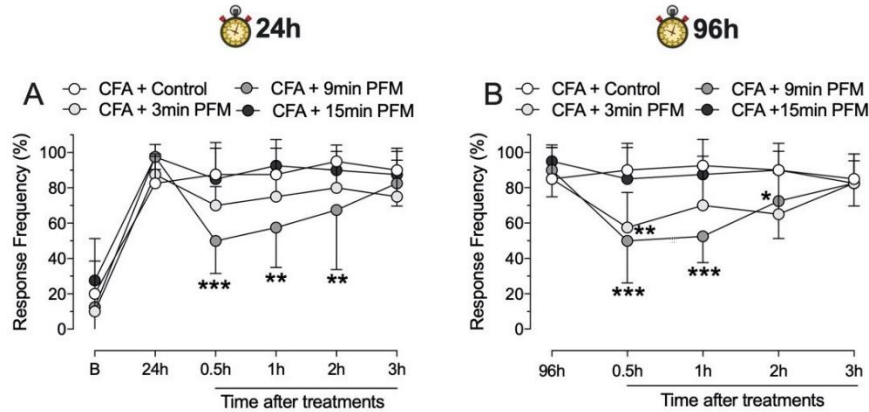


Figure 1: Efeito anti-hiperalgésico de MFP na hiperalgesia mecânica induzida pela injeção de CFA na pata. Efeito de curso de tempo no dia 1 (painéis A e B, respectivamente). Efeito de curso de tempo no dia 4 (painéis C e D, respectivamente). Cada ponto representa a média de 8 animais, e as linhas verticais mostram o desvio padrão realizada por ANOVA de duas vias seguida do teste post hoc de Bonferroni. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ e *** $P < 0,001$ quando comparados com o grupo controle. MAP, manipulação da fásia plantar; h, horas.

A administração sistêmica de cafeína (20 min antes) preveniu o efeito anti-hiperalgésico da MFP. Este efeito também foi observado quando a cafeína foi administrada aos animais pelo i.pl. ou i.t. rotas. A percentagem de valores de frequência de resposta para o grupo i.p., i.pl. ou i.t. tratado com cafeína foi significativamente maior, quando comparado com o respectivo grupo controle (tratado com solução salina mais MFP 9min 30 min após os tratamentos, Fig. 2A-F). No entanto, a cafeína (i.p., i.pl. ou i.t.) isoladamente não promoveu modificações na frequência de resposta de retirada da pata do animal.

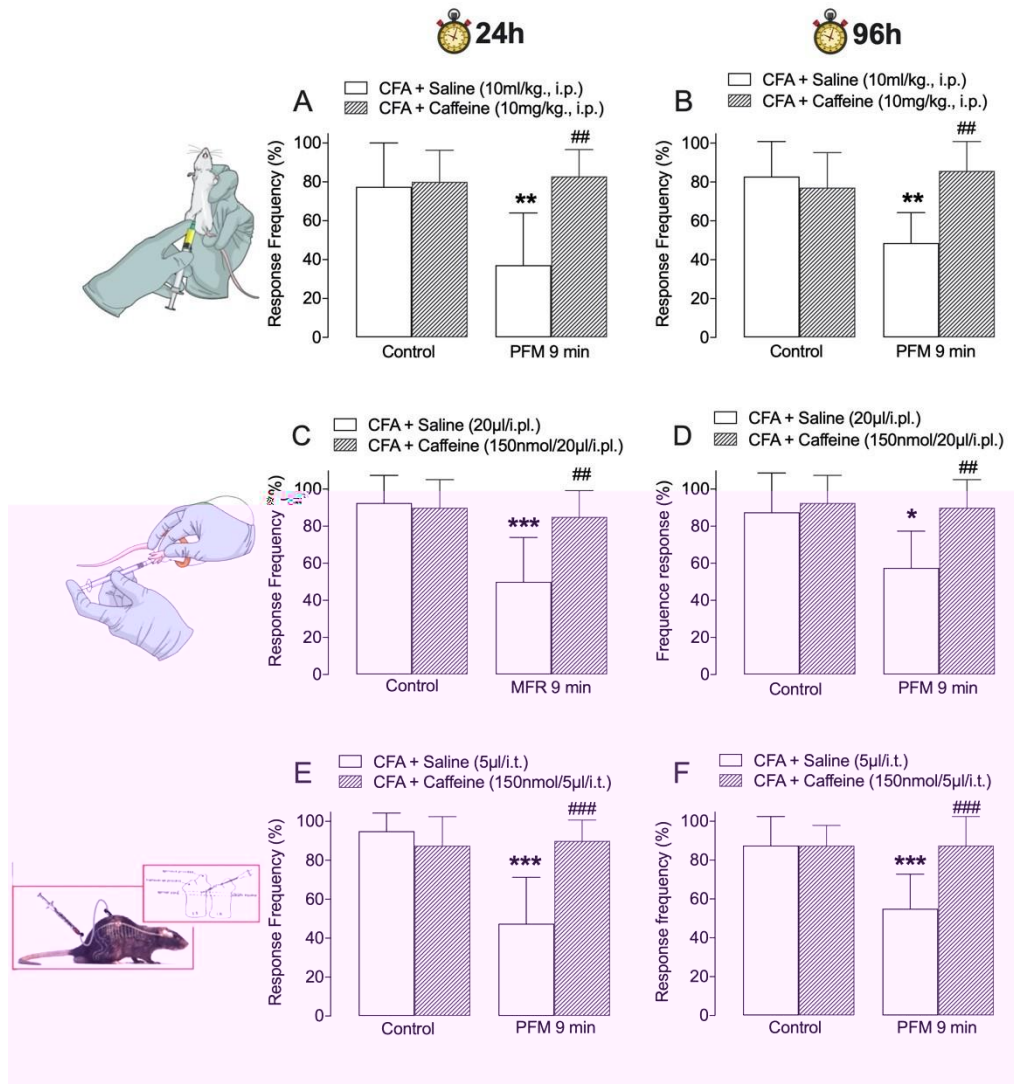


Figura 2: Pré-tratamento intraperitoneal (painéis A e B), intratecal (painéis C e D) e intraplantar (painéis E e F) com cafeína e efeito anti-hiperalgésico de 9 minutos de manipulação da fásia plantar (MFP) em camundongos. As barras brancas mostram o grupo CFA (controle) + solução salina ou o efeito anti-hiperalgésico de 9 minutos de MFP. As barras escuras mostram os efeitos do antagonista de cafeína (10 mg/kg, i.p.; 150 nmol/sítio, i.t.; ou 150 nmol/pata, i.pl.) injetado antes de 9 minutos de tratamento com MFP. Cada ponto representa a média de 8 animais e as linhas verticais mostram o desvio padrão da média. *P <0,05 ou ***P <0,001 quando comparado com CFA + soro fisiológico + grupos controle ou ### quando comparado com CFA + soro fisiológico + 9 minutos dos grupos MAP.

Abreviaturas: i.p.= intraperitoneal, i.t.= intratecal, i.pl.= intraplantar.

CONCLUSÕES:

A manipulação da fásia plantar (MFP) em camundongos diminui a hiperalgesia mecânica de maneira tempo dependente, efeito que pode ser prevenido pela administração de cafeína.

REFERÊNCIAS:

1. Bouffard NA, Cutroneo KR, Badger GJ, White SL, Buttolph TR, Ehrlich HP, Stevens-Tuttle D, Langevin HM (2008) Tissue stretch decreases soluble TGF-beta1 and type-1 procollagen in mouse subcutaneous connective tissue: evidence from ex vivo and in vivo models. *Journal of cellular physiology* 214(2): 389–395. <https://doi.org/10.1002/jcp.21209>
2. Brack A, Rittner HL, Machelska H, Beschmann K, Sitte N, Scheafer M, Stein C (2004) Mobilization of opioid-containing polymorphonuclear cells by hematopoietic growth factors and influence on inflammatory pain. *Anesthesiology* 100:149–157.
3. Burnstock G (2009) Acupuncture: a novel hypothesis for the involvement of purinergic signalling. *Med Hypotheses*. 73(4):470-2. doi: 10.1016/j.mehy.2009.05.031
4. Chaudhry H, Schleip R, Ji Z, Bukiet B, Maney M, Findley T (2008) Three-dimensional mathematical model for deformation of human fasciae in manual therapy. *J Am Osteopath Assoc* 108:379-390. doi:10.7556/jaoa.2008.108.8.379
5. de Oliveira BH, Horewicz VV, da Silva RH, Salm DC, Salgado AS, Cidral-Filho FJ, Bobinski F, Martins DF (2021) ET-B receptors involvement in peripheral opioid analgesia induced by light-emitting diode photobiomodulation in male and female mice. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112104
6. Fede C, Pirri C, Fan C, Petrelli L, Guidolin D, De Caro R, Stecco C (2021) A Closer Look at the Cellular and Molecular Components of the Deep/Muscular Fasciae. *Int J Mol Sci*. 22(3):1411. doi: 10.3390/ijms22031411
7. Fleming MS, Luo W (2013) The anatomy, function, and development of mammalian A β low-threshold mechanoreceptors. *Frontiers in biology* 8(4), 10.1007/s11515-013-1271-1. <https://doi.org/10.1007/s11515-013-1271-1>
8. França MED, Senhorim L, Martins DF, Schleip R, Machado-Pereira NAMM, de Souza GM, Horewics VV, Santo GM (2020) Manipulation of the Fascial System Applied During Acute Inflammation of the Connective Tissue of the Thoracolumbar Region Affects Transforming Growth Factor- β 1 and Interleukin-4 Levels: Experimental Study in Mice. *Front Physiol* 11:587373. doi:10.3389/fphys.2020.587373
9. Fraser JJ, Corbett R, Donner C, Hertel J (2018) Does manual therapy improve pain and function in patients with plantar fasciitis? A systematic review. *J Man Manip Ther* 26:55-65. doi:10.1080/10669817.2017.1322736
10. Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, Jensen TK, Pei Y et al. (2010) Adenosine A1 receptors mediate local antinociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci*. 13:883–889. doi: 10.1038/nn.2562

11. Igo A (1984) Sensory receptors in the skin of mammals and their sensory functions. *Rev Neurol (Paris)* 141(10):599–613. doi: [10.1016/0266-7681\(84\)90004-4](https://doi.org/10.1016/0266-7681(84)90004-4)
12. Langevin HM, Churchill DL, Cipolla MJ (2001) Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture. *FASEB J* 15(12):2275–82. doi: [10.1096/fj.01-0015hyp](https://doi.org/10.1096/fj.01-0015hyp)
13. Langevin HM, Churchill DL, Wu J, Badger GJ, Yandow JA, Fox JR, Krag MH (2002) Evidence of connective tissue involvement in acupuncture. *FASEB J* 16(8):872–4.
14. Langevin HM, Yandow JA (2002) Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. *Anat Rec* 269(6):257–65.
15. Langevin HM (2014) Acupuncture, connective tissue, and peripheral sensory modulation. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 24(3):249-53. doi: [10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2014008284](https://doi.org/10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2014008284)
16. Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ, Iatridis JC, Howe AK (2005) Dynamic fibroblast cytoskeletal response to subcutaneous tissue stretch ex vivo and in vivo. *American journal of physiology. Cell physiology* 288(3) C747–C756. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00420.2004>
17. López-Torres O, Mon-López D, Gomis-Marzá C, Lorenzo J, Guadalupe-Grau A (2021) Effects of myofascial release or self-myofascial release and control position exercises on lower back pain in idiopathic scoliosis: A systematic review. *J Body Mov Ther* 27:16-25. doi:10.1016/j.jbmt.2021.02.017
18. Madeira F, Brito RN, Emer AA, Batisti AP, Turnes BL, Salgado A, Cidral-Filho FJ, Mazzardo-Martins L, Martins DF (2021) The role of spinal inhibitory neuroreceptors in the antihyperalgesic effect of warm water immersion therapy. *Brazilian journal of physical therapy* 25(1), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.02.001>
19. Marchand S, Li J, Charest J (1995) Effects of caffeine on analgesia from transcutaneous electrical nerve stimulation. *N Engl J Med.* 333(5):325-6. doi: [10.1056/NEJM199508033330521](https://doi.org/10.1056/NEJM199508033330521)
20. Martins DF, Bobinski F, Mazzardo-Martins L, Cidral-Filho FJ, Nascimento FP, Gadotti VM, Santos ARS (2012) Ankle joint mobilization decreases hypersensitivity by activation of peripheral opioid receptors in a mouse model of postoperative pain. *Pain Med.*13(8):1049-1058. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01438.x
21. Martins DF, Mazzardo-Martins L, Cidral-Filho FJ, Gadotti VM, Santos AR (2013) Peripheral and spinal activation of cannabinoid receptors by joint mobilization alleviates postoperative pain in mice. *Neuroscience* 255:110-121. doi:10.1016/j.neuroscience. 2013.09.055

22. Martins DF, Mazzardo-Martins L, Cidral-Filho FJ, Stramosk J, Santos AR (2013) Ankle joint mobilization affects postoperative pain through peripheral and central adenosine A1 receptors. *Phys Ther.* 93(3):401-412. doi:10.2522/ptj.20120226
23. Martins DF, Mazzardo-Martins L, Gadotti VM, Nascimento FP, Lima DAN, Speckhan B, Favretto GA, Bobinski F et al. (2011) Ankle joint mobilization reduces axonotmesis-induced neuropathic pain and glial activation in the spinal cord and enhances nerve regeneration in rats. *Pain* 152(11):2653-2661. doi:10.1016/j.pain. 2011.08.014
24. Martins DF, Mazzardo-Martins L, Soldi F, Stramosk J, Piovezan AP, Santos AR (2013) High-intensity swimming exercise reduces neuropathic pain in an animal model of complex regional pain syndrome type I: evidence for a role of the adenosinergic system. *Neuroscience* 234:69-76. doi: 10.1016/j.neuroscience. 2012.12.042
- 25.
26. Martins DF, Turnes BL, Cidral-Filho FJ, Bobinski F, Rosas RF, Danielski LG, Petronilho F, Santos AR (2016) Light-emitting diode therapy reduces persistent inflammatory pain: Role of interleukin 10 and antioxidant enzymes. *Neuroscience*, 324, 485–495. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.035>
27. Melzack R (1999) From the gate to the neuromatrix. *Pain*, Suppl 6, S121–S126. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00145-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00145-1)
28. Melzack R (2004) Evolution of the neuromatrix theory of pain. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain* 5(2), 85–94. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2005.05203.x>
29. Mountcastle VB (1957) Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* 20(4):408–434.
30. Omura CM, Lüdtke DD, Horewicz VV, Fernandes PF, Galassi TO, Salgado ASI, Palandi J, Baldaça (2022) Decrease of IL-1 β and TNF in the Spinal Cord Mediates Analgesia Produced by Ankle Joint Mobilization in Complete Freund Adjuvant-Induced Inflammation Mice Model. *Front Physiol.*12:816624. doi:10.3389/fphys.2021.816624
31. Paré M, Behets C, Cornu O (2003) Paucity of presumptive ruffini corpuscles in the index finger pad of humans. *J Comp Neurol* 456(3):260–266. doi: [10.1002/cne.10519](https://doi.org/10.1002/cne.10519)
32. Reyes CM, Cornelis MC (2018) Caffeine in the Diet: Country-Level Consumption and Guidelines. *Nutrients* 10(11):1772. doi:10.3390/nu10111772
33. Rittner HL, Brack A, Machelska H, Mousa SA, Bauer M, Schäfer M, Stein C (2001) Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and

simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology*, 95(2), 500–508. <https://doi.org/10.1097/0000542-200108000-00036>

34. Rittner HL, Hackel D, Voigt P, Mousa S, Stolz A, Labuz D, Schaver M, Stain C, Brack A, et al. (2009) Mycobacteria attenuate nociceptive responses by formyl peptide receptor triggered opioid peptide release from neutrophils. *PLoS Pathog.* 5: e1000362. doi: 10.1371/journal.ppat.1000362
35. Rittner H L, Labuz D, Schaefer M, Mousa SA, Schulz S, Schäfer M, Brack A, Stein C (2006) Pain control by CXCR2 ligands through Ca²⁺-regulated release of opioid peptides from polymorphonuclear cells. *FASEB J.* 20, 2627–2629. doi: 10.1096/fj.06-6077fje
36. Salgado ASI, Stramosk J, Ludtke DD, KuciACC, Salm DC, Ceci LA, Petronilho F, Florentino D (2019) Manual Therapy Reduces Pain Behavior and Oxidative Stress in a Murine Model of Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Brain Sci.*9(8):197. doi:10.3390/brainsci9080197
37. Sawynok J, Adenosine receptor activation and nociception (1998) *Eur. J. Pharmacol.* 347: 1–11.
38. Sawynok J, Liu XJ (2003) Adenosine in the spinal cord and periphery, release and regulation of pain, *Prog. Neurobiol.* 69:313–340.
39. Sawynok J, Reid AR (2012) Caffeine inhibits antinociception by acetaminophen in the formalin test by inhibiting spinal adenosine A1 receptors. *Eur J Pharmacol.* 674: 248–254.
40. Sawynok J (2011) Caffeine and pain. *Pain* 152(4):726-729. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.011
41. Simmonds N, Miller P, Gemmell H (2012) A theoretical framework for the role of fascia in manual therapy. *J Bodyw Mov Ther.*16(1):83-93. doi:10.1016/j.jbmt.2010.08.001
42. Sluka KA, Wright A (2001) Knee joint mobilization reduces secondary mechanical hyperalgesia induced by capsaicin injection into the ankle joint. *Eur J Pain.* 5:81– 87.
43. Stecco C, Corradin M, Macchi V, Morra A, Porzionato A, Biz C, De Caro R (2013) Plantar fascia anatomy and its relationship with Achilles tendon and paratenon. *Journal of anatomy*, 223(6), 665–676. <https://doi.org/10.1111/joa.12111>
44. Vieira C, Salm DC, Horewicz VV, Ludtke DD, Emer AA, Koerich JF, Mazzardo G, Elias S, et al. (2021) Electroacupuncture decreases inflammatory pain through a pro-resolving mechanism involving the peripheral annexin A1-formyl peptide receptor 2/ALX-opioid receptor pathway. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 473(4), 683–695. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02502-1>

45. Yu X, Ding G, Huang H, Lin J, Yao W, Zhan R (2009) Role of collagen fibers in acupuncture analgesia therapy on rats. *Connect Tissue Res.* 50(2):110–20. doi: [10.1080/03008200802471856](https://doi.org/10.1080/03008200802471856)

FOMENTO:

O trabalho teve a concessão de Bolsa apoiado pelo Governo do Estado de Santa Catarina modalidade edital UNIEDU.