

Eficácia da Terapia de Manipulação Vertebral na gestão terapêutica de cefaleias Revisão Sistemática

Mónica Sofia Nogueira Maia

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Augusto Rodrigues Simões
Coorientador: Dr. José Filipe Moreira Craveiro

abril de 2022

Dedicatória

“Aqueles que passam por nós, não vão sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós”

Antoine de Saint-Exupéry, em “O Príncipezinho”

À tia Gina, à avó Nair e ao avô Orestes.

Resumo

Introdução: As cefaleias são uma das principais causas de procura de cuidados médicos a nível mundial e são, também, o problema neurológico que mais causa incapacidade globalmente. O tratamento preconizado para as cefaleias assenta, geralmente, numa combinação de medidas não-farmacológicas e farmacológicas, com maior ênfase nestas últimas. Contudo, esta terapêutica convencional, além de nem sempre permitir alcançar um controlo satisfatório dos sintomas, também acarreta algumas desvantagens, nomeadamente o facto de necessitar de longos períodos de tratamento e de poder apresentar vários efeitos adversos. A alta prevalência das cefaleias, associada à baixa eficácia dos tratamentos convencionais tem conduzido a um aumento considerável da procura por terapias alternativas. Estudos clínicos recentes têm vindo a relatar efeitos benéficos no controlo da dor, resultantes da aplicação da terapia de manipulação vertebral, propondo-a como potencial alternativa na gestão de doentes com cefaleia.

Objetivos: Determinar a eficácia e segurança da aplicação de terapias de manipulação vertebral na gestão terapêutica de cefaleias em adultos, com base na evidência científica existente.

Metodologia: Foi elaborado e publicado um protocolo com estratégia de investigação na plataforma PROSPERO e realizada uma pesquisa na MEDLINE/PubMed, Cochrane e Scopus de ensaios clínicos publicados em inglês e português, entre 2011 e agosto de 2021. Utilizaram-se as palavras-chave: "*spinal manipulation*" OR *chiropr** AND (*headaches* OR *migraine*). A pesquisa, seleção e análise dos artigos foi realizada de forma independente por dois investigadores e um terceiro foi chamado nas situações de desempate. Procedeu-se à análise de viés através das ferramentas RoB 2 e ROBINS-I. Os principais *outcomes* analisados foram a eficácia da terapia de manipulação vertebral na gestão terapêutica das cefaleias (sobre a intensidade, frequência e duração da dor) e o seu impacto na qualidade de vida dos doentes.

Resultados: Na presente revisão foram incluídos doze ensaios clínicos que estudaram a eficácia da terapia de manipulação vertebral na gestão terapêutica de cefaleias, tendo sido utilizados oito *Randomized Controlled Trials* e quatro não-*Randomized Controlled Trials*. A terapia de manipulação vertebral parece conseguir reduzir a frequência e intensidade dos episódios de cefaleia, sendo estes resultados verificáveis tanto em pacientes com cefaleias primárias como cefaleias secundárias. Estes resultados foram verificados imediatamente após a aplicação da intervenção em estudo, mas também a longo prazo. Por outro lado, não há informação que permita concluir a existência de benefício terapêutico sobre a duração das crises de cefaleia nem melhoria

significativa da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, o elevado risco de viés apresentado por alguns dos estudos analisados não pode ser desprezado.

Conclusão: A terapia de manipulação vertebral tem potencial para se tornar uma terapia complementar na gestão de doentes com cefaleias, com especial importância na diminuição da frequência e da intensidade dos episódios de cefaleia. No entanto, a existência de um considerável risco de viés na atual evidência científica compromete a sua qualidade e dificulta a sua aplicabilidade clínica imediata. Recomendamos a realização de novos ensaios clínicos com metodologias mais rigorosas e robustas e que permitam introduzir, com mais segurança e de forma definitiva, a terapia de manipulação vertebral na abordagem terapêutica da população que sofre deste distúrbio.

Palavras-chave

Cefaleias; terapia de manipulação vertebral; quiropraxia

Abstract

Introduction: Headaches are one of the main causes of demand for health care service worldwide and also the leading neurological problem causing disability globally. The recommended treatment for headache is generally based on a combination of non-pharmacological and pharmacological approaches, with greater emphasis on the latter. However, this conventional therapy, besides not always allowing to achieve a satisfactory symptomatic control, also presents some disadvantages, namely requiring long treatment periods and the possibility of causing several side effects. The high prevalence of headaches, associated with the low efficacy of conventional treatments, has led to a considerable increase in the demand for alternative therapies. Recent clinical studies have been reporting beneficial effects on pain control resulting from the application of spinal manipulation therapy, proposing it as a potential alternative in the management of patients with headaches.

Objective: To determine the effectiveness of spinal manipulation therapies in the therapeutic management of headache in adults, based on existing scientific evidence.

Methods: A protocol defining the investigation strategy was elaborated and published on the PROSPERO platform and a research was carried out in MEDLINE/PubMed, Cochrane and Scopus databases for clinical trials published in English and Portuguese, between 2011 and August of 2021. The keywords used were: "spinal manipulation" OR chiroprac* AND (headaches OR migraine). The research, selection and analysis of articles was performed independently by two investigators and a third one was called in tie-breaking decisions. Bias analysis was performed using the RoB 2 e ROBINS-I tools. The main *outcomes* analyzed were the effectiveness of spinal manipulation therapy in therapeutic management of headache (on pain intensity, frequency and duration) and its impact on patients' quality of life.

Results: Twelve clinical trials that studied the effectiveness of spinal manipulation therapy in the therapeutic management of headaches were included in the present review, eight of them being Randomized Controlled Trials and four being non-Randomized Controlled Trials. Spinal manipulation therapy was apparently able to reduce the frequency and intensity of headache episodes and these results were equally observed in patients with primary headaches and secondary headaches. These results were noticed immediately after the application of the studied intervention and also long term. On the contrary, there wasn't enough available information allowing to conclude about the existence of a therapeutic benefit on the duration of headache crisis or a significant improvement in patients' quality of life. However, the high risk of bias presented by some of the analyzed studies should not be ignored.

Conclusion: Spinal manipulation therapy has the potential of becoming a complementary therapy in the management of headaches, with particular significance in reducing the frequency and the intensity of headache episodes. However, the existence of a considerable risk of bias in the existing scientific evidence compromises its quality and hinders its immediate clinical applicability. We recommend developing new clinical trials with more rigorous methodologies, in order to enable the secure and definitive introduction of spinal manipulation therapy in the therapeutic approach of the population suffering from this disorder.

Keywords

Headaches;spinal manipulation therapy;chiropractic care

Índice

Dedicatória	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice	ix
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos	xv
Introdução	1
Metodologia	3
1- Avaliação do risco de viés	4
2- Diagrama do processo de seleção de artigos	4
Contextualização	5
1- Cefaleias	5
1.1- Cefaleias de tensão	5
1.1.1- Epidemiologia	5
1.1.2- Fisiopatologia	6
1.1.3- Diagnóstico e características clínicas	6
1.1.4- Tratamento	7
1.2- Enxaquecas	7
1.2.1- Epidemiologia	7
1.2.2- Fisiopatologia	7
1.2.3- Diagnóstico e características clínicas	8
1.2.4- Tratamento	9
1.3- Cefaleias secundárias	10
2- Terapia de manipulação vertebral	10
Resultados	15
1- Descrição geral dos resultados	15
2- Descrição individualizada dos estudos	16
2.1- Cefaleias primárias	16
2.2- Cefaleias secundárias	18
2.3- Cefaleia não-especificada	19
3- Eventos adversos	20
4- Análise de viés	21
Discussão	23
1- Limitações	27

Conclusão	29
1- Implicações clínicas	29
Referências bibliográficas	31
Apêndices	35

Lista de Figuras

Figura 1 – Diagrama do processo de seleção de artigos.

Figura 2 – Avaliação dos domínios individuais de risco de viés relativo a cada estudo RCT.

Figura 3 – Proporção do risco de viés dos estudos RCT.

Figura 4 – Avaliação dos domínios individuais de risco de viés relativo a cada estudo não-RCT.

Figura 5 – Proporção do risco de viés dos estudos não-RCT.

Figura 6 – Caracterização gráfica dos resultados sobre os *outcomes* estudados.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico das cefaleias de tensão, adaptado do The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition beta (ICHD-3 β).

Tabela 2 – Resumo dos efeitos adversos ocorridos.

Tabela 3 – Compilação da caracterização dos estudos analisados, intervenções aplicadas e metodologia de análise de resultados.

Tabela 4 – Compilação dos resultados obtidos nos estudos incluídos.

Lista de Acrónimos

AINEs	Anti-inflamatórios não- esteroides
CHISG	<i>Cervicogenic Headache International Study Group</i>
EA	Efeitos adversos
EF	Exercício físico
GC	Grupo de controlo
GI	Grupo intervencionado
GP	Grupo de placebo
HDI	<i>Headache Disability Inventory</i>
ICHD-3 β	<i>The International Classification of Headache Disorders 3rdEdition beta</i>
IHS	<i>International Headache Society</i>
MGF	<i>Mechano-growth fator</i>
MPQ	<i>McGill Pain Questionnaire</i>
MSQL	<i>Migraine-Specific Quality of Life Measure</i>
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>
NGF	<i>Nerve growth factor</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RoB 2	<i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>
ROBINS-I	<i>Risk of bias in Non-randomized studies – of Interventions</i>
SF-12v2	<i>Short Form 12 Health Survey</i>
TFH	Terapêutica farmacológica habitual
TMV	Terapia de Manipulação Vertebral
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
YLD	<i>Years of healthy life lost due to disability</i>

Introdução

As cefaleias são uma das principais causas de procura de cuidados médicos a nível mundial. Além de constituírem o sintoma neurológico mais prevalente, são também o problema neurológico que mais causa incapacidade a nível global (1).

A incapacidade causada pelas cefaleias implica um importante impacto na vida familiar, conjugal e sexual dos indivíduos, causando um grande sofrimento e diminuição da qualidade de vida dos mesmos (1). Também a nível socioeconómico o impacto destes distúrbios é significativo. O custo das cefaleias é atribuído aos gastos diretos relacionados, por exemplo, com medicação e hospitalização, mas principalmente aos gastos indiretos, por ausência laboral ou diminuição da produtividade (2).

Assim, depreende-se a relevância de diagnosticar atempadamente e elaborar um plano terapêutico otimizado que permita minimizar o impacto das cefaleias, tanto para os indivíduos como para a sociedade (3). Porém, nem sempre é possível atingir um controlo satisfatório dos sintomas apenas utilizando as terapias convencionais que, na maioria dos casos, se baseiam principalmente em medidas farmacológicas. A título de exemplo, o tratamento preventivo das enxaquecas apresenta uma probabilidade de sucesso de apenas 50%, independentemente do esquema terapêutico utilizado (4).

A gestão satisfatória dos sintomas é dificultada por vários fatores, entre eles o facto de a eficácia dos fármacos tender a diminuir com a sua utilização. Adicionalmente, o switch farmacológico só pode ser efetuado após considerada a falência terapêutica e este processo geralmente necessita de longos períodos de utilização do fármaco (5). Finalmente, também os múltiplos efeitos adversos associados à medicação, entre eles sonolência, ganho de peso, cefaleia por uso excessivo de medicação, gastrite, úlcera péptica, distúrbios musculares, convulsões, comprometem a adesão terapêutica (4).

A alta prevalência das cefaleias, associada à baixa eficácia dos tratamentos convencionais a longo prazo e aos numerosos efeitos adversos, tornam premente a busca por outras abordagens terapêuticas (4). A procura por técnicas complementares, entre as quais a terapia de manipulação vertebral (TMV), tem vindo a aumentar entre indivíduos que sofrem de cefaleias (6).

Apesar de não serem totalmente conhecidos os mecanismos fisiológicos por detrás das propriedades antinociceptivas da TMV, sabe-se que esta técnica induz alterações nos

reflexos fisiológicos, aumenta a excitabilidade neuromuscular e modifica os processos de percepção central da dor (7).

A terapia de manipulação vertebral permite uma abordagem não invasiva e não farmacológica de condições neuromusculoesqueléticas, podendo contribuir para um melhor controlo dos sintomas e diminuição da incapacidade associada à cefaleia, resultando numa melhoria da qualidade de vida dos indivíduos. Trata-se de uma técnica que pode ser usada em diferentes populações como um tratamento de baixo custo económico, de fácil utilização e associado a poucos efeitos adversos (8).

Seguindo este raciocínio, esta revisão sistemática pretende verificar se existe evidência científica que demonstre o potencial efeito benéfico/terapêutico da terapia de manipulação vertebral na gestão das cefaleias, comparativamente às terapias convencionais.

Metodologia

Para realização desta revisão sistemática foi elaborado, submetido e publicado, na plataforma PROSPERO (9), um protocolo com a estratégia de investigação (ID: CRD42021271520). A pesquisa, análise e seleção de bibliografia foram realizadas durante os meses de setembro, outubro e novembro de 2021, de forma independente por dois investigadores e um terceiro foi chamado para as situações de desempate.

O processo de revisão bibliográfica foi efetuado a partir de 3 bases de dados: MEDLINE/*PubMed*, *Cochrane* e *Scopus*. Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "spinal manipulation" OR *chiropra** AND (*headaches* OR *migraine*). Foram contabilizados todos os artigos publicados entre 2011 e agosto de 2021, escritos em inglês e português.

Procurou-se informação científica sobre a eficácia da terapia de manipulação vertebral na gestão terapêutica das cefaleias, analisando resultados relativos à intensidade, frequência e duração da dor como *outcomes* primários. O seu impacto na qualidade de vida dos participantes foi estudado como *outcome* secundário. Nenhum outro desfecho adicional foi estudado. Foram considerados apenas estudos que comparavam os efeitos desta intervenção com terapias convencionais ou ausência de terapêutica.

Os tipos de estudos incluídos foram *Randomized Controlled Trials* (RCT) e não-RCT, como estudos observacionais e séries de casos. Foram excluídos da pesquisa os *Case Report* e os estudos desenvolvidos em populações pediátricas (<18 anos).

Inicialmente, foram identificados 767 resultados. Eliminados os estudos que se encontravam duplicados e aqueles aos quais não foi possível aceder, foram selecionados 211 artigos. Seguidamente, após uma primeira análise de todos os títulos e resumos/*abstracts*, foram selecionados 23 artigos. Este processo de seleção foi realizado por dois investigadores independentes e, em caso de discórdia, um terceiro investigador independente foi responsável pelo desempate.

Após uma segunda análise, com base na leitura integral dos estudos sobrantes, foram excluídos os artigos que não respeitavam os critérios de elegibilidade, os objetivos propostos ou não respondiam às questões inicialmente definidas. No total, foram incluídos 12 ensaios clínicos. Foram ainda utilizados outros documentos científicos e alguns manuais de referência da área da neurologia, com especial enfoque nas cefaleias, para a contextualização teórica dos temas abordados nesta revisão sistemática.

Os critérios de PRISMA e diagrama de fluxo foram fundamentais à orientação do processo, assegurando transparência e diminuindo o risco de viés. O diagrama da Figura 1 descreve o fluxo ao longo das várias fases e o processo de seleção dos estudos.

1- Avaliação do risco de viés

O risco de viés de cada um dos estudos foi avaliado com o auxílio das ferramentas “*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*” (10), para os estudos randomizados e “*Risk of bias in Non-randomized studies – of Interventions (ROBINS-I)*” (11), para os estudos não randomizados.

2- Diagrama do processo de seleção de artigos

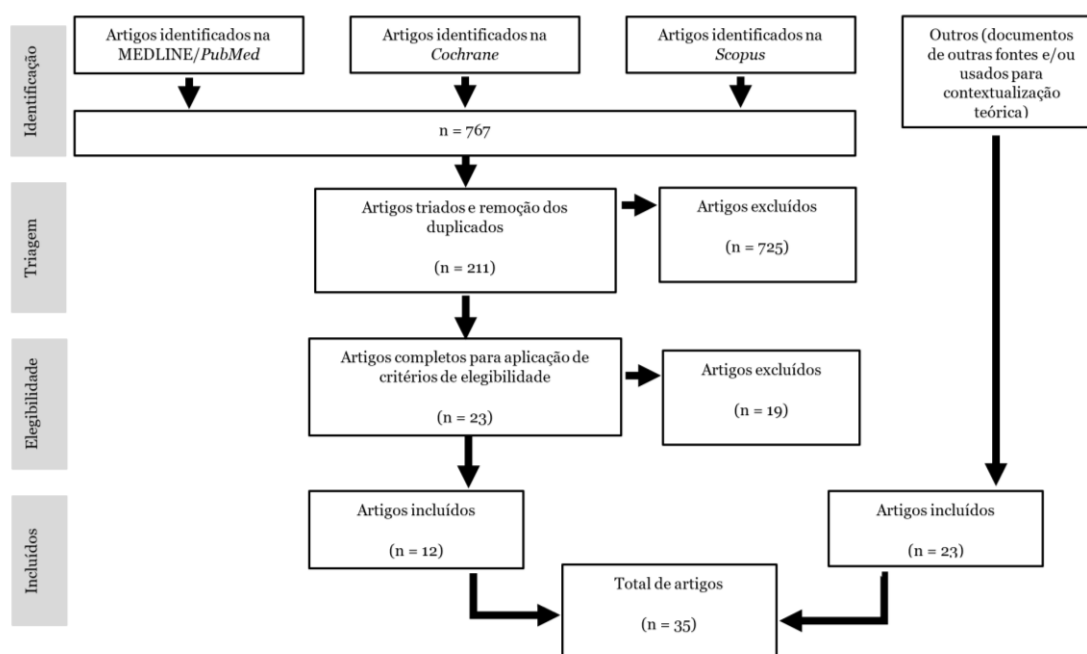


Figura 1. Diagrama do processo de seleção de artigos

Contextualização

1- Cefaleias

As cefaleias são um transtorno neurológico que afeta de forma ativa 47% da população global, enquanto 66% da mesma sofre de pelo menos um episódio de cefaleia, em algum momento da sua vida. Estas ocupam, segundo o *The Lancet Global Burden of Disease*, a 3^o posição nas principais causas globais de *years of healthy life lost due to disability* (YLD) (12).

As cefaleias podem ser classificadas como primárias, quando constituem distúrbios benignos sem causa identificável, ou secundárias, quando surgem na sequência de outras patologias e é possível identificar uma relação temporal entre a causa e o início da cefaleia. Não é incomum vários distúrbios primários e/ou secundários coexistirem no mesmo indivíduo (13).

Mais de 90% dos pacientes que recorrem aos cuidados de saúde primários com queixas de cefaleias, apresentam um transtorno primário (3). Dentro das cefaleias primárias, os tipos mais frequentes são as cefaleias de tensão que afetam cerca de 38% da população e as enxaquecas que, por sua vez, afetam cerca de 10% a nível global (2).

Atualmente não existem marcadores biológicos ou testes específicos para o diagnóstico das cefaleias. No entanto, é possível fazê-lo com elevada precisão através sintomatologia clínica dos doentes e dos critérios diagnósticos do *The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition beta* (ICHD-3 β), sendo raramente necessária a realização de exames complementares para a clarificação do diagnóstico (3).

1.1- Cefaleias de tensão

1.1.1- Epidemiologia

A população do continente europeu apresenta maior prevalência de cefaleias de tensão que a dos continentes americanos e asiático. O rácio de prevalência homem:mulher é de 4:5, ou seja, ligeiramente maior no sexo feminino (1).

A prevalência atinge o seu pico em idades compreendidas entre os 30 e os 39 anos e diminui gradualmente com o envelhecimento (1).

1.1.2- Fisiopatologia

A fisiopatologia das cefaleias de tensão não é completamente compreendida. No entanto, sabe-se que é de natureza multifatorial, combinando componentes genéticos, psicossociais e ambientais (14).

Nos doentes afetados por cefaleias de tensão verificou-se, sistematicamente, a presença de rigidez, hiperssensibilidade e aumento do tónus muscular dos tecidos craniocervicais, principalmente nos músculos temporais e trapézios (14). O *input* nociceptivo prolongado resultante desta hiperatividade muscular e consequente hiperestimulação dos nociceptores periféricos dos tecidos pericranianos, parece ser responsável por um mecanismo de sensibilização. Por causa deste fenómeno, as fibras aferentes A β que normalmente inibem as fibras A δ e C por mecanismo pré-sinápticos ao nível do corno dorsal da medula irão, pelo contrário, estimular os neurónios de 2^o ordem ao nível do núcleo trigeminal. Este mecanismo interfere com as vias inibitórias descendentes provenientes da substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo e do núcleo ventromedial da medula, explicando a diminuição do limiar de perceção da dor, o aumento da frequência dos episódios de cefaleia e a sua cronificação (14)(15).

1.1.3- Diagnóstico e características clínicas

Segundo o ICHD-3 β , a cefaleia de tensão é, caracteristicamente, uma dor bilateral/holocraniana, de carácter compressivo, não-pulsátil e de intensidade leve a moderada, cuja duração pode variar entre 30 minutos e 7 dias. Adicionalmente, pode fazer-se acompanhar de fotofobia ou fonofobia, mas nunca ambos simultaneamente. Não são relatadas náuseas ou vómitos e a sua intensidade não é agravada pelo exercício físico. No entanto, pode haver um agravamento da intensidade ao final do dia. Relativamente à frequência, as cefaleias de tensão podem classificar-se como infrequentes, frequentes ou crónicas (13).

Tabela 1. Critérios de diagnóstico das cefaleias de tensão, adaptado do ICHD-3 β

	Cefaleia de tensão infrequente	Cefaleia de tensão frequente	Cefaleia de tensão crónica
A	≥ 10 episódios ocorrendo < 1 dia/mês em média (< 12 dias/ano)	≥ 10 episódios ocorrendo 1-14 dias/mês durante > 3 meses (≥ 12 e < 180 dias/ano)	≥ 15 dias/mês, em média, durante > 3 meses (≥ 180 dias/ano)
B	Duração entre 30 minutos e 7 dias		
C	Pelo menos 2 das 4 seguintes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Localização bilateral 2. Carácter compressivo (não-pulsátil) 3. Intensidade leve a moderada 4. Sem agravamento com o exercício físico quotidiano (ex: subir escadas). 		
D	Ambas as seguintes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Sem náuseas ou vómitos 2. ≤ 1 dos seguintes: fotofobia, fonofobia 	Ambas as seguintes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. ≤ 1 dos seguintes: fotofobia, fonofobia, náuseas ligeiras 2. Sem náuseas moderadas/severas ou vómitos 	
E	Não é melhor explicado por nenhum outro diagnóstico do ICHD-3.		

1.1.4- Tratamento

O tratamento preconizado para as cefaleias de tensão pode combinar, ou utilizar isoladamente, medidas farmacológicas e não-farmacológicas (4). Mesmo utilizando a combinação de ambas, como recomendado, a gestão terapêutica das cefaleias de tensão é dificultada pela incerteza relativa aos seus mecanismos fisiopatológicos, o que faz com que se apresente frequentemente refratária ao tratamento (16).

As variadas medidas não-farmacológicas utilizadas incluem fisioterapia (fazendo uso de exercícios de relaxamento e de biofeedback, electroestimulação, massagens, exercício físico, etc.), terapia cognitivocomportamental (reduzindo a influência do stress), tratamento psicológico, entre outras (4).

Relativamente à abordagem farmacológica, a terapia aguda, indicada para episódios isolados de cefaleia, é feita através do recurso a analgésicos simples ou anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs). A terapia profilática deve ser considerada em pacientes que sofrem de cefaleia de tensão frequente ou crónica, com o número de episódios agudos a ultrapassar os 15 dias por mês, sob o risco de se verificar um abuso de analgésicos. Esta baseia-se no uso de antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, ou em casos de insucesso, em antidepressivos antagonistas dos recetores noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos, como a mirtazapina (4).

1.2- Enxaquecas

1.2.1- Epidemiologia

A prevalência das enxaquecas é maior nos continentes europeu e norte-americano. O sexo feminino é o mais afetado, variando o rácio homem:mulher entre 1:2 e 1:3 (1).

A prevalência das enxaquecas aumenta ao longo da adolescência, atingindo um pico de prevalência de 20%, nas mulheres, e 10% nos homens, entre os 40 e os 49 anos. Com o envelhecimento, a prevalência diminui em ambos os sexos, mas mais pronunciadamente nas mulheres (1), reduzindo para metade por volta da 7^o década de vida.(5)

1.2.2- Fisiopatologia

A fisiopatologia da enxaqueca é complexa e encontra-se assente, presumivelmente, num estado geneticamente induzido de hiperssensibilidade a estímulos internos e externos que predispõem os indivíduos à ocorrência de episódios de enxaqueca (3).

Vários estímulos, como luzes intensas, fome, stress, exercício físico extenuante, sons intensos, álcool, falta ou excesso de sono e flutuações hormonais, ativam via trigeminovascular (5). O sistema trigeminovascular é constituído por neurónios sensoriais pseudounipolares que se originam no gânglio trigémeo e nas raízes nervosas dorsais cervicais superiores. Estes neurónios recebem informação da piamáter, duramáter e vasos sanguíneos cerebrais, convergindo no núcleo caudal do trigémeo (17).

A estimulação de células no núcleo trigeminal provoca a libertação de neuropéptidos vasoativos, como a substância P e a neurocinina A, causando uma resposta inflamatória neurogénica e amplificação da atividade neuronal ao nível do núcleo ventral posteromedial do tálamo, córtex sensorial, substância cinzenta periaquedutal, formação reticular do tronco cerebral, cerebelo e sistema límbico (17). Esta sobreativação é responsável por um mecanismo de sensibilização central que diminui o limiar da resposta álgica a estímulos cefálicos e extracefálicos e aumenta a sua magnitude, estando diretamente relacionado com o agravamento progressivo dos sintomas e cronificação da cefaleia (3).

Adicionalmente, o uso de triptanos e de antagonistas de recetores dopaminérgicos no controlo dos sintomas sugere também o envolvimento de distúrbios ao nível das vias de transmissão serotoninérgica e dopaminérgica cerebrais na fisiopatologia da enxaqueca (3).

1.2.3- Diagnóstico e características clínicas

O ICHD-3 β descreve a enxaqueca como uma dor unilateral, pulsátil, de localização frequentemente frontotemporal, com intensidade moderada a severa, cuja duração pode variar entre 4 e 72 horas. Ao contrário das cefaleias de tensão, é regularmente acompanhada de náuseas e vómitos e/ou fotofobia e fonofobia, podendo ser agravada pela atividade física (13).

A apresentação típica é dividida em 4 fases: premonitória, de aura, cefaleia, resolução.

A fase premonitória apresenta-se em 60% dos casos, antecede o episódio de cefaleia e é caracterizada por sintomas de depressão, hiperatividade, irritabilidade, desejos alimentares, etc. (3). A fase de aura, presente em 30% dos pacientes, é caracterizada pela presença de sintomas neurológicos reversíveis, maioritariamente de natureza visual (escotomas, ziguezagues luminosos, arcos de luzes cintilantes), mas podendo também ser de natureza sensitiva (parestesias, dormência, etc.), disfunção do tronco encefálico

(ataxia, confusão, etc.), entre outros (5). Finalmente e após o fim da fase de cefaleia, os pacientes podem entrar na fase de resolução que cursa com sintomas como dificuldade de concentração e fadiga (3).

1.2.4- Tratamento

A gestão terapêutica das enxaquecas pode ser desafiante, requerendo uma abordagem multidisciplinar e adaptada às preferências e comorbilidades dos pacientes (3). A combinação de medidas farmacológicas e não-farmacológicas é a abordagem recomendada.

De uma perspectiva não-farmacológica, é importante, numa primeira abordagem, identificar os fatores desencadeantes dos episódios de enxaqueca, permitindo efetuar alterações nos estilos de vida dos indivíduos de forma reduzir o contacto com estes estímulos. Adicionalmente, é recomendado recorrer a técnicas como a fisioterapia (mais direcionada para técnicas de relaxamento e de massagem), acupuntura, homeopatia, terapia cognitivocomportamental e técnicas de biofeedback (para uma melhor gestão do stress), entre outros (5)(4).

Relativamente à abordagem farmacológica, esta pode ser subdividida em aguda ou preventiva.

O tratamento agudo está indicado para crises agudas de enxaquecas. É feito com recurso a analgésicos simples (como ácido acetilsalicílico e paracetamol) e AINEs ou analgésicos específicos (triptanos e derivados da ergotamina), sendo que estes últimos, apesar de mais específicos, apresentam mais efeitos adversos que os analgésicos simples e AINEs (4). Os triptanos, por exemplo, pela sua ação vasoconstritora, podem agravar a sintomatologia em doentes com doença arterial periférica, fenómeno de *Raynaud*, insuficiência cardíaca congestiva, doença coronária, etc., pelo que a sua utilização deve ser cuidadosamente deliberada e individualizada para cada caso (5). É preferível o uso de formulações com via de administração intravenosa ou intranasal de forma a contornar a dificuldade de utilização da via oral causada pelas náuseas e vômitos frequentemente associados. Nas crises muito severas e prolongadas pode ser necessário utilizar corticosteroides (prednisona, metilprednisolona, dexametasona) (4).

Adicionalmente, para controlo das náuseas que dificultam a utilização da via oral para administração de fármacos, poderão ser utilizados fármacos antieméticos como os antagonistas dos recetores dopaminérgicos (metoclopramida, domperidona) ou, em casos mais graves, as fenotiazinas (4).

Por outro lado, em pacientes com sintomas incapacitantes, refratários à medicação aguda e/ou muito frequentes (≥ 15 dias de enxaqueca/mês), pode ser benéfica a utilização de medicação preventiva. A sua introdução deve ser iniciada com a menor dose eficaz possível e posteriormente aumentada de forma gradual, minimizando o risco de ocorrência de efeitos adversos (5). Uma vez atingida a dose-alvo, os efeitos da terapêutica podem demorar entre 2 a 12 semanas a ser observados (4).

A terapia preventiva é baseada no uso de antagonistas dos recetores β adrenérgicos, como o propranolol, ou em caso de insucesso ou contra-indicação (como nos doentes com asma, diabetes mellitus tipo 1, insuficiência cardíaca congestiva) (4), em fármacos antiepiléticos, como o ácido valproico, ou em fármacos antidepressivos, como a amitriptilina (5).

1.3- Cefaleias secundárias

Segundo o ICHD-3 β , as inúmeras causas de cefaleias secundárias podem ser agrupadas em categorias: trauma ou lesão na cabeça e/ou pescoço, distúrbio vascular craniano ou cervical, distúrbio não-vascular intracraniano, abuso de substâncias ou abstinência, infeção, alteração da homeostase, distúrbio do crânio, pescoço, olhos, ouvidos, nariz, seios perinasais, dentes, boca ou outra estrutura facial ou cervical, distúrbio psiquiátrico e neuropatias cranianas dolorosas (13).

A abordagem diagnóstica e terapêutica das cefaleias secundárias foca-se na exploração diagnóstica e tratamento específicos da causa subjacente (3). A título de exemplo, a cefaleia cervicogénica é causada por transtornos da coluna cervical e/ou dos tecidos moles adjacentes com redução concomitante da amplitude de movimento cervical, agravamento com os movimentos da coluna cervical e podendo estar associada a rigidez cervical e sensibilidade suboccipital. Desta forma, o tratamento não-farmacológico preconizado, direcionado à causa subjacente, envolve múltiplas técnicas de relaxamento muscular e correção postural para estabilização da coluna cervical, fazendo uso de técnicas de fisioterapia, massagem, neuromodulação, bloqueios nervosos, etc. (4)(13).

2- Terapia de manipulação vertebral

As técnicas de manipulação dirigem o seu foco para a relação entre as estruturas corporais (como o esqueleto, músculos, nervos, etc.), as suas funções e a saúde dos indivíduos, sendo usadas na abordagem terapêutica de múltiplas condições musculoesqueléticas (como os distúrbios da coluna vertebral) (18).

As suas origens dividem-se por distintas partes do mundo com múltiplos percursos paralelos e simultâneos. Historicamente, a referência mais antiga relacionada com a prática de terapias de manipulação remonta à Grécia Antiga e a Hipócrates, o pai da Medicina, por volta de 460 a.C. Num manuscrito sobre as articulações, Hipócrates descreveu técnicas manipulativas que utilizavam tração axial para o tratamento da escoliose, além de outras técnicas de manipulação para a correção de luxações do ombro, por exemplo. Os manuscritos da altura, considerados as primeiras evidências documentais sobre o assunto, demonstravam um nível de pormenor e conhecimento que sugere que a prática de técnicas de manipulação já estaria bem estabelecida muito anteriormente a esta data (19).

Mais tarde, Avicenna, um médico de Bagdad de 980-1037 d.C, incluiu as técnicas estudadas por Hipócrates na sua obra médica designada “The Book of Healing”, obra esta que serviu, posteriormente, de inspiração a outras mentes como Leonardo da Vinci e contribuiu enormemente para a evolução da medicina ocidental na altura da Idade Média (19). Desde então, as técnicas de manipulação ora vêm sendo vistas com grande apreço pela Medicina, ora caídas em desgraça ao longo dos séculos, de forma cíclica.

Atualmente, a terapia de manipulação vertebral tem visto a sua procura aumentar gradualmente (18). Estudos apontam a sua taxa de utilização para valores compreendidos entre 6-12% da população global (8), subindo para aproximadamente 16% em indivíduos com dor crónica (18). O uso de técnicas alternativas e complementares à medicina promove o *empowerment* dos pacientes e motiva-os a participar de forma mais ativa nas decisões relacionadas com a sua saúde (6). Os melhores resultados em saúde resultantes do envolvimento dos pacientes e o controlo mais satisfatório de sintomas decorrentes do uso de abordagens multidisciplinares, deveriam motivar os profissionais de saúde a incluir estas técnicas alternativas na gestão terapêutica dos pacientes, de forma mais frequente.

O mecanismo através do qual esta terapia produz efeitos analgésicos continua por esclarecer, apesar do grande número de teorias já desenvolvidas neste sentido. Estas teorias abordam tanto fenómenos biomecânicos como neurofisiológicos, com atuação a nível local e a nível sistémico (20), através da ativação de uma cascata de alterações anatomofisiológicas e alterações envolvendo o sistema nervoso periférico, o sistema nervoso autónomo e o sistema endócrino (21).

A TMV consiste na aplicação de um impulso mecânico de baixa amplitude e alta velocidade sobre segmentos específicos da coluna vertebral, podendo variar a força com

que a sua aplicação é realizada. Uma modesta parte desta força é absorvida pelos tecidos paraespinhais e a restante parte é transmitida à coluna vertebral, mobilizando as vértebras umas sobre as outras. É induzido um movimento articular de amplitude superior à normal amplitude de mobilização passiva daquela articulação, provocando a sua subluxação (22). Ao corrigir distúrbios das facetas articulares e deslocções patológicas das vértebras, restaura a posição anatómica das mesmas e, conseqüentemente, diminui a instabilidade vertebral. O seu retorno à posição anatómica alivia a compressão vascular causada pela posição patológica das vértebras e, ao melhorar o fluxo sanguíneo, aumenta a absorção de metabolitos prejudiciais ao funcionamento e reparação celular e promove a regressão do edema inflamatório local. Também alivia a compressão dos tecidos envolventes, reduzindo o *input* nociceptivo proveniente das suas terminações nervosas (23)(24).

Estudos sugerem um aumento da concentração sérica de neuropeptídeos e hormonas com propriedades antinociceptivas após a aplicação de técnicas de TMV, como a β -endorfina (25), neurotensina, oxitocina e cortisol (21), modelando a neuroplasticidade (18). Enquanto o cortisol inibe o processo inflamatório de forma potente (7), a β -endorfina é responsável pela diminuição da percepção da dor e sensação de bem-estar e relaxamento, tendo sido documentado o seu aumento significativo imediatamente após a aplicação de técnicas de TMV (25). A oxitocina é responsável pela modulação da transmissão somatossensorial e nociceção, atuando através do aumento da inibição da transmissão sináptica nas camadas mais superficiais da medula espinhal e nas fibras A δ e C (7). Também a neurotensina, produzida pelo sistema nervoso central, tem vindo a ser estudada pela sua importante ação antiálgica (18).

Adicionalmente, o estiramento muscular provocado pela TMV é responsável pela libertação de fator de crescimento nervoso (*nerve growth factor*- NGF), que promove a sobrevivência e função neuronais, e de fator mecânico de crescimento (*mechanogrowth factor*- MGF) que contribui para o crescimento e reparação musculares (18), acelerando o processo de reparação dos tecidos cronicamente agredidos e comprimidos por vértebras em posição anómala. Este estiramento é também responsável pela ativação dos órgãos tendinosos de Golgi presentes na junção musculoesquelética. Conseqüentemente, é inibida a atividade do fuso muscular, amplificando o relaxamento dos músculos paravertebrais (22) e reduzindo o desconforto associado à rigidez muscular que possa existir.

Por outro lado, estudos recentes têm demonstrado que a TMV produz, concomitantemente, efeitos hipalgésicos e simpaticoexcitatórios, com aumento da

frequência cardíaca, aumento da frequência respiratória e aumento da tensão arterial sistólica e diastólica após a sua aplicação. Estes efeitos são semelhantes aos provocados pela estimulação direta da região dorsal da substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, estrutura responsável pela modulação inibitória descendente da dor (7)(20). Estas constatações permitiram teorizar que a TMV, mimetizando este mesmo fenómeno, atue ativando estas vias inibitórias descendentes da dor.

Apesar da incerteza existente relativamente aos mecanismos de ação da TMV e, ainda que vários ensaios clínicos tenham vindo a reportar resultados benéficos associados à aplicação da TMV, a sua crescente procura gera alguma preocupação relativamente à segurança da sua aplicação. Segundo um parecer da Organização Mundial de Saúde (OMS) (26) acerca eficácia e segurança da TMV, são relatados efeitos adversos em 33-61% dos pacientes. No entanto, estes eventos são maioritariamente benignos e transitórios, como sensibilidade local, cefaleia, desconforto muscular e cansaço no dia da aplicação da TMV. Efeitos adversos severos, como a disseção carotídea, são raros.

O aumento da procura por técnicas complementares, entre as quais a TMV, e o facto de a literatura parecer demonstrar uma correlação direta entre a aplicação da TMV e a alteração dos mecanismos de percepção da dor, criam a oportunidade de investigar o seu potencial terapêutico em diferentes contextos clínicos, como neste caso, na gestão terapêutica das cefaleias.

Resultados

1- Descrição geral dos resultados

Na presente revisão foram incluídos doze ensaios clínicos que estudaram a eficácia da terapia de manipulação vertebral na gestão terapêutica de cefaleias, num total de 1896 participantes. Foram utilizados oito *Randomized Controlled Trial* (RCT) e quatro não-RCT.

Do total de artigos incluídos, três foram realizados em Espanha (27–29), dois realizados na Noruega (24,30) e nos Estados Unidos da América (31,32), um realizado na Turquia (15), na China (23), no Canadá (33), no Irão (34) e, finalmente, um estudo internacional (35) que envolveu profissionais e participantes dos Estados Unidos da América, Canadá, Espanha e Inglaterra.

A população-alvo mais visada foram os adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos. À exceção de um estudo (31), todos os artigos analisados apresentaram critérios de exclusão, dos quais são exemplos a gravidez, distúrbios mentais que impossibilitassem o relato fidedigno de resultados, trauma recente da cabeça e/ou do pescoço, patologia da coluna vertebral (tumor, fratura, infeção, espondiloartropatia degenerativa, espondilolistese, radiculopatia), doenças cardiovasculares, doenças cerebrovasculares.

Quanto aos tipos de cefaleias estudados, oito estudos incidiram sobre as cefaleias primárias (15,27–31,33,34): quatro deles sobre as enxaquecas e outros quatro sobre as cefaleias de tensão. Três estudos incidiram sobre as cefaleias secundárias (23,24,32): dois deles sobre as cefaleias cervicogénicas e um sobre a cefaleia secundária à Doença de Altitude. Por fim, um dos estudos não especificou o tipo de cefaleia estudado (35).

Dos doze ensaios clínicos analisados, oito utilizaram um grupo de controlo (GC) para comparação dos resultados com o grupo intervencionado (GI) com terapia de manipulação vertebral. Em três deles o GC representou o tratamento farmacológico habitual (23,24,30), noutros três representou o tratamento não-farmacológico habitual (massagem (28,32) e exercício físico (15)) e nos restantes dois estudos representou ausência de tratamento (27,29). Quatro estudos não utilizaram GC (31,33–35). Finalmente, apenas dois utilizaram um grupo de placebo (GP), além do grupo de controlo (24,30).

Foram utilizados os critérios de diagnóstico do ICHD-3 β do *Headache Classification Committee of the International Headache Society* (IHS) em oito ensaios clínicos

(15,27–30,32–34). Os estudos que não utilizaram esta classificação, preferiram outras classificações e escalas diagnósticas, como por exemplo, os critérios do *Cervicogenic Headache International Study Group* (CHISG) (24). Por outro lado, em alguns estudos não foram providenciadas informações suficientes acerca da classificação das cefaleias (31,35) ou não é referida a utilização de escalas diagnósticas nos critérios de inclusão explicitados (23).

Em seis ensaios clínicos os participantes puderam manter o seu tratamento farmacológico habitual para alívio dos sintomas (15,27,28,30,32,33).

Os *outcomes* foram avaliados mediante escalas validadas para o efeito, questionários de sintomas auto-reportados ou diários preenchidos pelos próprios participantes acerca da sua sintomatologia e evolução clínica.

Os detalhes acerca dos estudos e seus resultados encontram-se sumarizados nas tabelas em Apêndice.

2- Descrição individualizada dos estudos

2.1- Cefaleias primárias

Alexander Chaibi e colaboradores (colab) compararam um grupo de adultos com enxaquecas sob TMV com um GP (que recebeu uma manipulação falsa) e com um GC, estudando a frequência de dias de enxaqueca por mês como principal *outcome*. A frequência dos dias de enxaqueca por mês diminuiu significativamente em todos os grupos intervencionados sem diferenças significativas entre eles, mas foi no GI e no GP que se notaram efeitos mais duradouros, após o cessar da intervenção. Adicionalmente, foram investigadas alterações a nível da intensidade e duração das enxaquecas como *outcomes* secundários. Foi observada a diminuição da intensidade das enxaquecas nos 3 grupos, sem diferença significativa entre eles (30). Por outro lado, a duração dos episódios de cefaleia diminuiu de forma mais significativa no GI, comparativamente ao GC.

Gemma Espí-López e colab estudaram o impacto de duas técnicas quiropráticas, entre elas a TMV, na qualidade de vida de adultos com cefaleia de tensão. A qualidade de vida no GI, avaliada através do *Short Form 12 Health Survey* (SF-12v2), melhorou ligeiramente ao longo do período de estudo, mas sem diferenças muito significativas comparativamente ao GC (27).

Num outro estudo, Gemma Espí-López e colab analisaram, também, o impacto de duas técnicas quiropráticas (entre elas a TMV), desta vez sobre a frequência, intensidade e percepção da dor em pacientes com cefaleia de tensão. A TMV mostrou-se capaz de diminuir significativamente a percepção da dor no GI. Constatou-se também uma diminuição da intensidade da dor, avaliada através da *Numeric Rating Scale (NRS)* e da frequência dos episódios de cefaleia. Por outro lado, o GC também apresentou diminuição da frequência, intensidade e percepção da dor, mas em menor proporção comparativamente ao GI (29).

Mustafa Corum e colab procuraram estudar o efeito de duas técnicas quiropráticas, entre elas a TMV, sobre a frequência e intensidade da dor em adultos com cefaleias de tensão. Enquanto o GC foi submetido a sessões de exercício físico (EF), o GI foi submetido simultaneamente a sessões de TMV e a sessões de exercício físico. A frequência das cefaleias melhorou significativamente no GI, tanto imediatamente após o tratamento como no *follow-up* após 3 meses, comparativamente ao GC. Também ao nível da intensidade da dor, avaliada através da *Visual Analogue Scale (VAS)*, foram reportadas melhorias no GI comparativamente ao GC, tanto após o tratamento como 3 meses após o tratamento (15).

Gemma Espí-López e colab procuraram avaliar o impacto da TMV sobre o *Headache Disability Inventory (HDI)* em adultos com cefaleias de tensão. Esta escala combina parâmetros como a intensidade, a frequência da cefaleia e o seu impacto na qualidade de vida dos pacientes a nível emocional e a nível funcional. Enquanto o GC foi submetido a sessões de massagem cervical, o GI foi submetido simultaneamente a sessões de TMV e de massagem, também. Ambos os grupos demonstraram considerável melhoria em todos os parâmetros avaliados, tendo o grupo intervencionado com TMV demonstrado uma redução mais significativa na frequência dos episódios de cefaleia. No entanto, nos restantes 3 parâmetros da HDI (intensidade, impacto emocional e impacto funcional) a diferença comparativamente ao GC não foi significativa, não tendo a TMV provado ser mais benéfico na melhoria destes parâmetros (28).

Woodfield e colab procuraram analisar o efeito da TMV em pacientes adultos com enxaquecas sobre vários *outcomes*, entre eles a intensidade e frequência das enxaquecas e o impacto na qualidade de vida dos participantes. A frequência dos dias de cefaleia diminuiu, tendo mais de metade dos participantes relatado uma redução de aproximadamente 30% nos dias de cefaleia. Também a qualidade de vida dos participantes, avaliada pelo *Migraine-Specific Quality of Life Measure (MSQL)*,

melhorou. Contrariamente a estes resultados, não foram notadas diferenças estatísticas significativas na intensidade das cefaleias após a intervenção com TMV (33).

Carolyn Bernstein e colab analisaram o efeito do tratamento quiroprático (englobando várias técnicas, entre as quais a TMV) sobre a intensidade e frequência de enxaquecas em adultos. Todos os pacientes intervencionados reportaram melhorias tanto a nível da intensidade como da frequência da cefaleia durante o período de observação de 12 meses (31).

Younes Noudeh e colab procuraram estudar a eficácia da TMV combinada com massagem cervical na intensidade de episódios agudos de enxaqueca em indivíduos adultos. A avaliação dos pacientes pós-intervenção demonstrou uma redução de aproximadamente 50% da intensidade da cefaleia em 80% dos pacientes. Adicionalmente, no *follow-up* (1h após a intervenção) não se documentou recorrência da enxaqueca em nenhum dos indivíduos (34).

2.2- Cefaleias secundárias

Alexander Chaibi e colab compararam um grupo de adultos com cefaleias cervicogénicas sob TMV com um GP (que recebeu uma manipulação falsa) e com um GC, estudando a frequência de dias de cefaleia por mês como *outcome* principal. Tanto o GI como o GP demonstraram diminuições na frequência mensal das cefaleias. Adicionalmente, foram observadas diminuições na duração e intensidade das cefaleias, tanto no GI como no GP. Contrariamente, os resultados do GC permaneceram inalterados relativamente à frequência, intensidade e duração das enxaquecas (24).

Mitchell Haas e colab estudaram, num grupo de adultos com cefaleias cervicogénicas, a eficácia da TMV sobre a frequência de dias de cefaleias, sua intensidade e impacto na qualidade de vida, em comparação com um GC submetido apenas a sessões de massagem leve. Os grupos intervencionados com TMV foram submetidos a 6, 12 ou 18 sessões de TMV de forma a estudar, também, a dose-resposta entre a TMV e o efeito sobre os sintomas. A frequência de dias de cefaleia diminuiu em todos os grupos de forma linear, havendo uma redução de 30% nos dias de cefaleia em mais de 50% dos participantes de todos os grupos. A redução no grupo submetido a 18 sessões de TMV foi maior, com redução de aproximadamente 50% nos dias de cefaleia. Por outro lado, a intensidade da dor não demonstrou melhoria significativa, nem diferença entre os grupos estudados. Adicionalmente, também não foram reportadas diferenças significativas na qualidade de vida dos participantes dos vários grupos estudados. (32).

Yuan Wang e colab procuraram estudar a eficácia da TMV no tratamento da cefaleia secundária à Doença da Altitude em adultos que viajavam para o Tibete (>3000m de altitude), estudando a variação na intensidade da cefaleia como um dos principais *outcomes*. Foram observadas importantes melhorias no score de VAS, tanto no GI como no GC. Apesar de se terem observado variações mais significativas no GI, não se pode desconsiderar a possibilidade de a melhoria observada em ambos os grupos poder ter sido causada pela normal aclimatização à altitude (23).

2.3- Cefaleia não-especificada

Num estudo internacional, envolvendo profissionais e pacientes de 4 países diferentes (EUA, Canadá, Espanha e Inglaterra), Kirk Eriksen e colab observaram o efeito da TMV sobre vários *outcomes*, nomeadamente a intensidade das cefaleias. Não foi especificado o tipo de cefaleia estudado. Foi documentada a aplicação de uma grande variedade de técnicas de manipulação vertebral (variando conforme as necessidades dos participantes e o profissional a aplicar a TMV), não tendo havido uma aplicação uniforme de TMV a todos os participantes. A intensidade da cefaleia sofreu uma melhoria de aproximadamente 63% relativamente à sua intensidade inicial. Adicionalmente, 2 semanas após a intervenção com TMV, a quantidade de participantes em status subclínico (ou seja, intensidade da cefaleia NRS <3) aumentou de 5% para 68% dos participantes (35).

3- Eventos adversos

A segurança da aplicação de terapias de manipulação vertebral é uma preocupação comum na literatura científica.

A análise dos artigos selecionados para esta revisão sistemática pretendeu, também, avaliar o relato de ocorrência de sintomas adversos decorrentes da aplicação da terapia de manipulação vertebral e o seu grau de intensidade.

Na Tabela 2 encontram-se resumidos os resultados relativos à existência de avaliação da ocorrência de efeitos adversos após aplicação da TMV e a sua intensidade.

Tabela 2. Resumo dos efeitos adversos ocorridos

	Análise da ocorrência de EA	Tipo de EA
Chaibi, 2016 (30)	Sim	Sintomas leves
Espí-López, 2016 (27)	Sim	Sem sintomas reportados
Espí-López, 2014 (29)	Sim	Sem sintomas reportados
Corum, 2021 (15)	Não	-
Espí-López, 2016 (28)	Sim	Sem sintomas reportados
Woodfield, 2015 (33)	Sim	Sintomas leves
Bernstein, 2019 (31)	Sim	Sintomas leves
Noudeh, 2012 (34)	Sim	Sem sintomas reportados
Chaibi, 2017 (24)	Sim	Sintomas leves
Haas, 2018 (32)	Sim	Sintomas leves
Wang, 2020 (23)	Sim	Sem sintomas reportados
Eriksen, 2011 (35)	Sim	Sintomas leves

4- Análise de viés

A figura 2 e a figura 3 representam, respetivamente, sobre a forma de tabela e gráfico, respetivamente, os resultados relativos à análise de viés dos estudos RCT.

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Chaibi, 2017	+	+	+	+	+	+	+
Chaibi, 2016	+	+	+	+	+	+	!
Espí-López, 2016	+	+	!	+	!	!	-
Espí-López, 2014	+	+	+	+	!	!	
Haas, 2018	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
Corum, 2021	+	+	+	+	!	!	D2 Deviations from the intended interventions
Espí-López, 2016	+	+	+	+	!	!	D3 Missing outcome data
Wang, 2020	!	+	!	+	!	!	D4 Measurement of the outcome
							D5 Selection of the reported result

Figura 2. Avaliação dos domínios individuais de risco de viés relativo a cada estudo RCT



Figura 3. Proporção do risco de viés dos estudos RCT

A figura 4 e a figura 5 representam, respetivamente, sobre a forma de tabela e gráfico, os resultados relativos à análise de viés dos estudos não RCT.

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Woodfield et al, 2015	⊗	+	+	+	+	⊗	+	⊗
Carolyn Bernstein et al, 2019	⊥	+	·	·	+	⊗	⊗	⊥
Younes Noudeh et al, 2012	-	+	+	-	+	⊗	+	⊗
Kirk Eriksen et al, 2011	⊥	⊗	⊗	-	·	⊥	+	⊥

Domains
 D1: Bias due to confounding.
 D2: Bias due to selection of participants.
 D3: Bias in classification of interventions.
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.
 D5: Bias due to missing data.
 D6: Bias in measurements of outcomes.
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 ⊥ Critical
 ⊗ Serious
 - Moderate
 + Low
 · No information

Figura 4. Avaliação dos domínios individuais de risco de viés relativo a cada estudo não-RCT

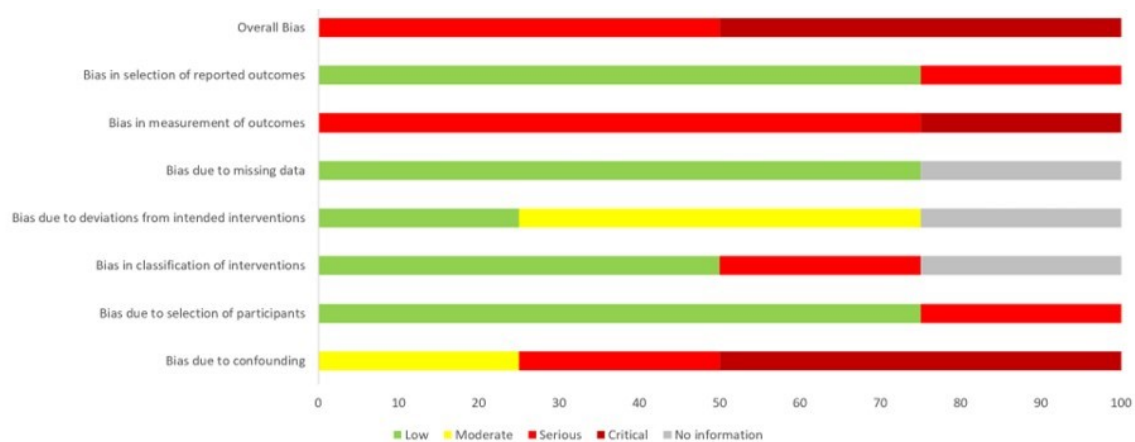


Figura 5. Proporção do risco de viés dos estudos não-RCT.

Discussão

Nos últimos anos têm vindo a ser publicadas múltiplas revisões sistemáticas que investigaram o valor terapêutico da TMV sobre uma grande variedade de condições álgicas (36–39). O presente estudo pretendeu avaliar a informação existente acerca da sua eficácia no tratamento das cefaleias e, de forma geral, foi observada uma importante variabilidade nos resultados entre os vários *outcomes* estudados nesta revisão sistemática.

A frequência dos episódios de cefaleia, um dos *outcomes* primários analisados, foi o parâmetro que demonstrou variações mais significativas após aplicação de técnicas de TMV. Também relativamente à intensidade das cefaleias se obtiveram resultados que sugerem benefício terapêutico, apesar de em menor proporção. Os resultados mostraram-se algo promissores, na medida em que parece haver uma diminuição da frequência dos episódios de cefaleia e da intensidade dos mesmos. Estes resultados foram observados de forma equivalente em pacientes com cefaleias primárias e em pacientes com cefaleias secundárias, pelo que o tipo de cefaleia não parece influenciar a eficácia da terapia de manipulação vertebral. Mais, a TMV mostrou-se capaz de proporcionar alívio das cefaleias de forma imediata, mas também demonstrou efeitos benéficos a longo prazo, com diminuição dos sintomas até um ano após o fim da intervenção, em alguns casos (24,30–32). Efetivamente, apenas dois estudos não avaliaram o seu efeito além das 24 horas após a sua aplicação (23,34).

De realçar que, nos estudos que avaliaram o impacto da TMV sobre a frequência (15,24,28–34) dos episódios de cefaleia como um dos *outcomes*, foi unânime a sua diminuição. Os benefícios encontrados são, aparentemente, superiores em indivíduos submetidos a períodos de tratamento com TMV mais longos (32), constituindo uma vantagem sobre a terapêutica farmacológica convencional, na qual não se observa esta relação “dose-efeito”.

Relativamente à intensidade das cefaleias, apesar de quatro artigos relatarem ausência de diferenças significativas após a aplicação da TMV (24,28,32,33), observou-se a sua diminuição em mais de metade dos estudos (15,23,29–31,35). De referir que esta variação foi mais significativa nos indivíduos com cefaleias primárias, com relato de diminuição deste outcome em quatro dos seis artigos que as estudaram (15,29–31). Por sua vez, apenas um dos três estudos que analisaram a variação da intensidade das cefaleias secundárias reportou a sua diminuição (23).

Assim, o aparente efeito benéfico da TMV sobre a frequência e intensidade das cefaleias permite configurar a TMV como uma potencial alternativa na gestão das cefaleias. No entanto, os resultados obtidos sobre estes dois *outcomes* nos estudos que incluíram um grupo de placebo foram praticamente sobreponíveis aos do grupo intervencionado com TMV (24,30). Esta observação sugere que, apesar dos resultados promissores observados, o papel do efeito placebo sobre a percepção da melhoria das cefaleias não pode ser desprezado.

Relativamente à diminuição da duração das crises agudas, o outro *outcome* primário, apenas dois estudos teriam avaliado o impacto da TMV sobre este *outcome* (24,30). Os resultados foram concordantes para a diminuição da duração dos episódios de cefaleia após a aplicação de TMV. No entanto, o reduzido número de estudos dificulta a chegada a conclusões definitivas.

Em relação à melhoria da qualidade de vida dos participantes, o único *outcome* secundário estudado, além de não terem sido documentadas diferenças significativas após aplicação da TMV, também o número de artigos que estudaram este *outcome* foi reduzido, com apenas 4 ensaios clínicos sobre o mesmo (27,28,32,33). Os resultados obtidos não foram concordantes entre os estudos. Metade dos estudos não encontrou diferenças importantes após intervenção com TMV (28,32), enquanto a outra metade demonstrou melhorias apenas ligeiras (27,33).

Ao contrário dos resultados promissores observados com a diminuição da intensidade e frequência das cefaleias após a aplicação da TMV, o mesmo não se pode concluir em relação à melhoria da duração destes mesmos episódios álgicos e impacto na qualidade de vida dos indivíduos. Desta forma, a TMV não parece demonstrar impacto benéfico significativo sobre estes dois *outcomes*, não se configurando como uma alternativa terapêutica para otimização dos mesmos, aparentemente.

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática avaliaram a ocorrência de efeitos adversos associados à aplicação da TMV, à exceção de um (15). Sabendo que a aplicabilidade clínica de uma determinada intervenção exige a avaliação cuidadosa dos seus potenciais benefícios em comparação com os riscos que dela podem advir, esta avaliação apresenta-se crucial. Enquanto seis estudos reportaram a ocorrência de efeitos adversos ligeiros como sensibilidade local, desconforto muscular e cansaço, nos restantes cinco estudos, os participantes não se mostraram afetados de todo. Inclusivamente, nenhum estudo reportou a ocorrência de efeitos adversos graves, como

a disseção carotídea, por exemplo. Percebe-se, assim, que a aplicação da TMV aparenta ser segura para os seus utilizadores.

Apesar dos resultados obtidos permitirem configurar a TMV como uma alternativa na gestão terapêutica de pacientes com cefaleias, a qualidade geral dos artigos estudados é baixa. Múltiplos fatores contribuíram para tal constatação.

A análise do risco de viés, com recurso a ferramentas específicas para o efeito, revelou a existência de um risco de viés muito elevado nos estudos não-RCT, enquanto nos RCT este risco se revelou baixo ou moderado. A qualidade inferior dos estudos não-RCT comparativamente aos RCT, provavelmente inerente à metodologia utilizada (como a ausência de grupo de controlo, entre outros) abre caminho ao desenvolvimento de estudos mais rigorosos, com melhor qualidade e menor risco de viés.

O facto de a terapia de manipulação vertebral constituir uma intervenção óbvia dificulta o processo de *blinding* do grupo experimental, podendo enviesar o efeito benéfico no alívio das cefaleias. Apesar de nem sempre ser possível impedir que os participantes percebam se estão, ou não, a ser alvo da aplicação de TMV, apenas dois estudos tentaram neutralizar este fator confundidor através da utilização dum grupo de placebo (24,30). Desta forma, não é possível avaliar a magnitude da repercussão que o facto de os pacientes conseguirem ter perceção acerca do tipo de intervenção a que estão a ser sujeitos terá ao nível dos resultados obtidos.

No que respeita à precisão dos diagnósticos de cefaleia, os critérios diagnósticos da IHS (ICHD-3 β) foram desenvolvidos por profissionais experientes no diagnóstico de cefaleias e o seu uso deve ser encorajado (13). Apesar disso, não foram utilizados os mesmos critérios de diagnóstico em todos os estudos e, em alguns casos, nem sequer foram especificados os critérios utilizados. A existência de numerosos tipos de cefaleias com características clínicas frequentemente sobreponíveis e a utilização de distintas ferramentas diagnósticas podem levar a diagnósticos duvidosos. Esta limitação pode justificar alguns resultados não significativos e a variabilidade de resultados obtidos entre ensaios com metodologias, por vezes, semelhantes.

Os protocolos terapêuticos utilizados, além de nem sempre terem sido descritos com detalhe suficiente de forma a permitir a sua reprodução posterior, mostraram-se altamente heterogêneos entre os estudos: intervenções aplicadas em ambientes diferentes, entre diferentes populações, com amostras de tamanhos muito diferentes, usando vários métodos de recrutamento e técnicas de TMV variadas e por vezes

aplicadas simultaneamente a outros tipos de terapias. Por outro lado, a ausência de *guidelines* que orientem a aplicação de técnicas de manipulação vertebral e a grande diversidade de profissionais capazes de aplicar técnicas de TMV (fisioterapeutas, quiropratas, osteopatas) não permite garantir intervenções uniformes para todos os participantes, dificultando a comparação dos resultados dos vários estudos incluídos.

Outro fator que confere baixa qualidade a alguns estudos é o facto de ter sido permitida a manutenção da terapêutica farmacológica habitual (TFH) para alívio sintomático das cefaleias (15,27,28,30,32,33), pelo que o aparente papel benéfico da TMV não pode ser integralmente atribuído à mesma, uma vez que não é possível discernir se o alívio dos sintomas se deveu à ação da TMV, à ação dos fármacos, ou a ambos. É, por isso, importante considerar o potencial viés associado à utilização simultânea de intervenção farmacológica.

Adicionalmente, em vários estudos foram utilizadas intervenções que combinavam o uso de TMV com outras terapêuticas como massagem (28,34), exercício físico (15) e outras técnicas quiropráticas (31,35). A diminuição de praticamente todos os *outcomes* analisados nos estudos que aplicaram intervenções combinadas, veio reforçar a ideia já descrita na literatura científica de que a eficácia de abordagens terapêuticas multidisciplinares é superior à das terapêuticas isoladas. Por outro lado, não sendo possível quantificar a magnitude da contribuição de cada técnica para os resultados observados, não é possível atribuir toda a eficácia exclusivamente à TMV.

É importante realçar, ainda, que o planeamento rigoroso, garantindo as mesmas condições de avaliação para todos os participantes, poderá explicar a ausência de diferenças significativas entre os GI e os GC em alguns dos estudos e também, parcialmente, os benefícios observados após aplicação de TMV. Ora, uma vez que pacientes com acompanhamentos mais regulares apresentam frequentemente melhores resultados em saúde, não se pode desconsiderar o peso do efeito observacional naturalmente associado ao *follow-up* frequente dos participantes, sobre os resultados (32).

Em nenhum estudo houve um agravamento dos *outcomes* avaliados no grupo intervencionado, em relação ao controlo.

É apresentada na Figura 6 a caracterização gráfica dos resultados sobre os *outcomes* estudados.

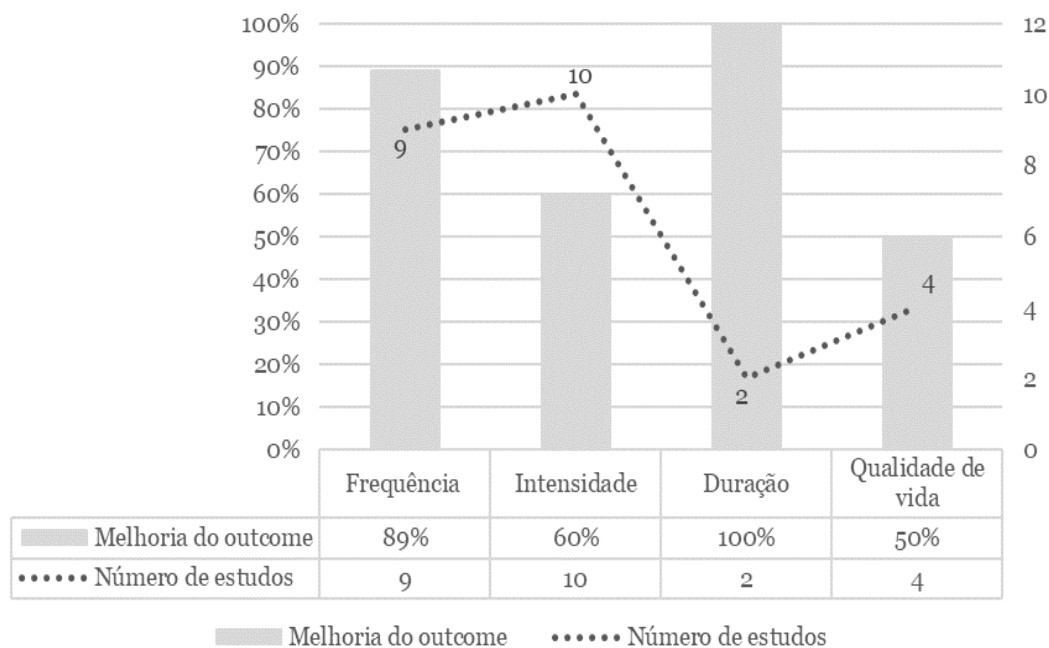


Figura 6. Caracterização gráfica dos resultados sobre os *outcomes* estudados

1- Limitações

Existem limitações inerentes à revisão sistemática que devem ser consideradas. Apesar da extensa pesquisa realizada, a equipa investigadora não consegue garantir que tenham sido encontrados todos os estudos relevantes para a pesquisa. O facto de apenas terem sido considerados artigos escritos em Inglês e Português, pesquisadas apenas 3 bases de dados e a impossibilidade de acesso a vários estudos das bases de dados Cochrane e Scopus, não permitem desconsiderar um viés de publicação e seleção. O número de artigos incluídos nesta revisão sistemática pode ser insuficiente para a chegada a conclusões definitivas. Por outro, os termos que uniformizam a terapia de manipulação vertebral dentro da quiropraxia não se encontram uniformizados na evidência científica, não sendo possível descartar um viés de pesquisa.

Conclusão

A terapia de manipulação vertebral tem potencial para se tornar uma terapia na gestão de doentes com cefaleias, quer primárias quer secundárias. Este potencial parece ser particularmente importante na diminuição da frequência e da intensidade dos episódios de cefaleia. No entanto, a existência de um considerável risco de viés na evidência científica existente sobre o assunto compromete a sua qualidade e dificulta a chegada a conclusões que permitam a sua aplicabilidade clínica imediata. Recomendamos a realização de novos ensaios clínicos com metodologias mais rigorosas e robustas e que permitam introduzir, com mais segurança e de forma definitiva, a terapia de manipulação vertebral na abordagem terapêutica da população que sofre deste distúrbio.

1- Implicações clínicas

A TMV aparenta ser uma medida terapêutica com escassa associação a efeitos adversos. Mesmo quando relatados, apresentaram-se com intensidade ligeira. Por outro lado, os fármacos utilizados no tratamento das cefaleias, apresentam múltiplos efeitos adversos. Depreende-se então que, quanto mais potenciadas as medidas não-farmacológicas, menor a necessidade de exposição aos fármacos e aos seus efeitos adversos.

A elevada prevalência das cefaleias, a baixa eficácia das terapias convencionais e a história natural da doença com tendência para a cronicidade resultam na utilização assídua dos recursos de saúde. Se a gestão das cefaleias for bem conseguida com terapias não-farmacológicas, menor será a necessidade de recorrência aos serviços de saúde por sintomas relacionados com este problema, permitindo canalizar os recursos para situações de saúde mais urgentes.

No entanto, para que a TMV possa emergir como uma opção terapêutica, além da sua eficácia, é necessário garantir a sua segurança. Têm surgido cursos que incluem técnicas de manipulação vertebral nos seus planos de estudos e que são acreditados por entidades competentes, procurando uniformizar a prática. O seu surgimento, inclusivamente em Portugal, pode ajudar a tornar mais próxima uma realidade em que é possível a TMV ser recomendada com segurança, através de uma relação de simbiose entre médicos e profissionais habilitados para a prática desta técnica.

Em última instância, a implicação clínica imediata será informar a comunidade médica acerca da eficácia e segurança destas práticas para que, quando solicitada pelo utente, possam providenciar a melhor literacia em saúde, capacitando as suas escolhas.

Referências bibliográficas

1. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):354–61.
2. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, et al. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia.* 2007;27(3):193–210.
3. Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *Am J Med.* 2018;131(1):17–24.
4. Monteiro J, Ribeiro C, Luzeiro I, Machado M, Esperança P. Recomendações terapêuticas para cefaleias. Sociedade. 2004.
5. Kahrman A. Migraine and Tension-Type Headache. 2018;608–18.
6. Millstine D, Chen CY, Bauer B. Complementary and integrative medicine in the management of headache. *BMJ.* 2017;357:1–11.
7. Plaza-Manzano G, Molina F, Lomas-Vega R, Martínez- Amat A, Achalandabaso A, Hita-Contreras F. Changes in biochemical markers of pain perception and stress response after spinal manipulation. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2014;44(4):231–9.
8. Lawrence DJ, Meeker WC. Chiropractic and CAM utilization: A descriptive review. *Chiropr Osteopat.* 2007;15:1–27.
9. National Institute for Health Research. Prospero: International prospective register of systematic reviews [Internet]. United Kingdom; Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospetro/>
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Vol. 366, *The BMJ.* 2019.
11. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355.
12. Metrics GH. Headache disorders — Level 3 cause. 2019;393.
13. Olesen J, Bes A, Kunkel R, Lance JW, Nappi G, Pfaffenrath V, et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33(9):629–808.

14. Langemark M, Olesen J, Poulsen DL, Bech P. Clinical Characterization of Patients with Chronic Tension Headache. *Headache J Head Face Pain*. 1988;28(9):590–6.
15. Corum M, Aydin T, Medin Ceylan C, Kesiktas FN. The comparative effects of spinal manipulation, myofascial release and exercise in tension-type headache patients with neck pain: A randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2021;43(November 2020):101319. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101319>
16. Geppetti P, De Cesaris F, Nicoletti P, Benemei S. Chronic headaches and medication overuse. *Intern Emerg Med*. 2010;5(SUPPL. 1):7–11.
17. Cortelli P. Migraine and the Autonomic Nervous System. *Prim Auton Nerv Syst*. 2012;545–7.
18. Maltese PE, Michelini S, Baronio M, Bertelli M, Paolacci S. Molecular foundations of chiropractic therapy. *Acta Biomed*. 2019;90(3):93–102.
19. Pettman E. A History of Manipulative Therapy. 2007;15(3):165–74.
20. Vicenzino B, Cartwright T, Collins D, Wright A. Cardiovascular and respiratory changes produced by lateral glide mobilization of the cervical spine. *Man Ther*. 1998;3(2):67–71.
21. Lohman EB, Pacheco GR, Gharibvand L, Daher N, Devore K, Bains G, et al. The immediate effects of cervical spine manipulation on pain and biochemical markers in females with acute non-specific mechanical neck pain: a randomized clinical trial. *J Man Manip Ther* [Internet]. 2019;27(4):186–96. Available from: <https://doi.org/10.1080/10669817.2018.1553696>
22. Pickar JG. Neurophysiological effects of spinal manipulation. *Spine J*. 2002;2(5):357–71.
23. Wang Y, Xu M, Shi Y. Efficacy of spinal chiropractic manipulative therapy for adjusting the relationship between cervical facet joints to treat headache caused by acute mountain sickness. *J Int Med Res*. 2020;48(1).
24. Chaibi A, Knackstedt H, Tuchin PJ, Russell MB. Chiropractic spinal manipulative therapy for cervicogenic headache: A single-blinded, placebo, randomized controlled trial. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):4–11.
25. Maigne JY, Vautravers P. Mechanism of action of spinal manipulative therapy. *Jt Bone Spine*. 2003;70(5):336–41.

26. World Health Organization. WHO guidelines on basic training and safety in chiropractic Title. 2005.
27. Espi-Lopez GV, Rodriguez-Blanco C, Oliva-Pascual-Vaca A, Molina-Martinez F, Falla D. Do manual therapy techniques have a positive effect on quality of life in people with tension-type headache? A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52(4):447–56.
28. Espí-López G V., Urria Ga-Llorens R, Monzani L, Falla D. The effect of manipulation plus massage therapy versus massage therapy alone in people with tension-type headache. A randomized controlled clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. 2016;31(October):606–17. Available from: <http://www.minervamedica.it>
29. Espí-López G V., Gómez Conesa A. Efficacy of Manual and Manipulative Therapy in the Perception of Pain and Cervical Motion in Patients With Tension-Type Headache: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Chiropr Med.* 2014;13(1):4–13.
30. Chaibi A, Benth J, Tuchin PJ, Russell MB. Chiropractic spinal manipulative therapy for migraine: a three-armed, single-blinded, placebo, randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2016;24(1):143–53.
31. Bernstein C, Wayne PM, Rist PM, Osypiuk K, Hernandez A, Kowalski M. Integrating Chiropractic Care Into the Treatment of Migraine Headaches in a Tertiary Care Hospital: A Case Series. *Glob Adv Heal Med.* 2019;8:216495611983577.
32. Haas M, Bronfort G, Evans R, Schulz C, Vavrek D, Takaki L, et al. Dose-response and efficacy of spinal manipulation for care of cervicogenic headache: a dual-center randomized controlled trial. *Spine J.* 2018;18(10):1741–54.
33. Woodfield HC, Hasick DG, Becker WJ, Rose MS, Scott JN. Effect of Atlas Vertebrae Realignment in Subjects with Migraine: An Observational Pilot Study. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
34. Noudeh YJ, Vatankhah N, Baradaran HR. Reduction of Current Migraine Headache Pain Following Neck Massage and Spinal Manipulation. *Int J Ther Massage Bodyw Res Educ Pract.* 2012;5(1):5–13.
35. Eriksen K, Rochester RP, Hurwitz EL. Symptomatic reactions, clinical *outcomes* and patient satisfaction associated with upper cervical chiropractic care: A prospective, multicenter, cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:1–13.

36. Chaibi A, Stavem K, Russell MB. Spinal manipulative therapy for acute neck pain: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Med*. 2021;10(21).
37. Paige NM, Miake-Lye IM, Booth MS, Beroes JM, Mardian AS, Dougherty P, et al. Association of spinal manipulative therapy with clinical benefit and harm for acute lowback pain systematic review and meta-Analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(14):1451–60.
38. Leininger B, Bronfort G, Evans R, Reiter T. Spinal Manipulation or Mobilization for Radiculopathy: A Systematic Review. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2011;22(1):105–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2010.11.002>
39. Côté P, Hartvigsen J, Axén I, Leboeuf-Yde C, Corso M, Shearer H, et al. Correction to: The global summit on the efficacy and effectiveness of spinal manipulative therapy for the prevention and treatment of non-musculoskeletal disorders: a systematic review of the literature (Chiropractic & Manual Therapies, (2021), 29, 1, (8), 10.1186/s12998-021-00362-9). *Chiropr Man Ther*. 2021;29(1):1–23.

Apêndices

Tabela 3. Compilação da caracterização dos estudos analisados, intervenções aplicadas e metodologia de análise de resultados.

Estudo	Local	Tipo de cefaleia	Tipo de estudo	Amostra			Tipo de placebo	Tipo de controlo	Descrição da intervenção	Avaliação de resultados
				GI	GP	GC				
Chaibi et al (2016)	Noruega	Enxaqueca	RCT	34	34	29	Manipulação fingida	Tratamento farmacológico habitual	12 sessões de TMV de 15 min ao longo de 3 meses	Diário de cefaleias, <i>NRS</i> (antes, 3 meses, 6 meses, 12 meses após)
Espí-López et al (2016)	Espanha	Cefaleia de tensão	RCT	19	-	19	-	Sem tratamento, apenas decúbito dorsal por 10 min durante 4 sessões	4 sessões de TMV de 20 min ao longo de 4 semanas	<i>SF-12v2</i> (antes, no fim do tratamento e 1 mês após o fim do tratamento)
Espí-López et al (2014)	Espanha	Cefaleia de tensão	RCT	20	-	22	-	Sem tratamento, apenas decúbito dorsal durante as 4 sessões (10min), antecedida de 2min de massagem	4 sessões de TMV de 20 min, antecedidas de 2min de massagem ao longo de 4 semanas	Diário de cefaleias, <i>NRS</i> , <i>MPQ</i> (antes, no fim do tratamento e 1 mês após o fim do tratamento)
Corum et al (2021)	Turquia	Cefaleia de tensão	RCT	15	-	15	-	≥3 sessões de exercício físico com duração de 20-30 min ao longo de 4 semanas	8 sessões TMV + ≥3 sessões de exercício físico com duração de 20-30 min durante 4 semanas	Diário de cefaleias, <i>VAS</i> (antes, após fim do tratamento e 3 meses depois)
Espí-López et al (2016)	Espanha	Cefaleia de tensão	RCT	52	-	52	-	4 sessões de 10 min de massagem + 5 min decúbito dorsal + 5 min decúbito ventral + 10min decúbito dorsal	4 sessões de 10 min de TMV + 10 min de massagem durante 4 semanas + 10 min decúbito dorsal	<i>HDI</i> (antes, após fim do tratamento e 8 semanas depois)
Woodfield et al (2015)	Canadá	Enxaqueca	Observacional	11	-	-	-	-	1 sessão de TMV	<i>VAS</i> , <i>MSQL</i> , diário de cefaleias (antes, 4 e 8 semanas após o tratamento)
Bernstein et al (2019)	EUA	Enxaqueca	Case Series	3	-	-	-	-	Tratamento quiroprático (incluindo TMV) ao longo de 12 meses	12 meses de acompanhamento
Noudeh et al (2012)	Irão	Enxaqueca	Observacional	10	-	-	-	-	1 sessão de massagem + TMV com duração de 5 min aplicada num episódio agudo de enxaqueca	<i>VAS</i> (antes e 1h após a intervenção)
Chaibi et al (2017)	Noruega	Cefaleia cervicogénica	RCT	4	4	4	Manipulação fingida	Tratamento farmacológico habitual	12 sessões de TMV de 15 min ao longo de 3 meses	Diário de cefaleias, <i>NRS</i> (antes, 3, 6 e 12 meses após)
Haas et al (2018)	EUA	Cefaleia cervicogénica	RCT	192	-	64	-	Massagem leve (18 sessões de 10min)	6, 12 ou 18 sessões de TMV de 10 min por 6 semanas	<i>EuroQol-5D</i> , <i>NRS</i> , diário de cefaleias (antes, 6, 12, 24, 39 e 52 semanas após aplicação)
Wang et al (2020)	China	Cefaleia 2ª à Doença de Altitude	RCT	50	-	50	-	Tratamento farmacológico habitual	1 sessão de TMV nas primeiras 72h após início dos sintomas	<i>VAS</i> (antes, 10 min, 30 min e 24h após o tratamento)
Eriksen et al (2011)	Internacional (EUA, Canadá, Espanha e Inglaterra)	Não-especificado	Observacional	1090	-	-	-	-	Média de 2,4 sessões por paciente de tratamento quiroprático (incluindo TMV), ao longo de 17 dias	<i>NRS</i> (antes e 2 semanas após a intervenção)

EF: Exercício Físico; GC: Grupo de controlo; GI: Grupo Intervencionado; GP: Grupo de placebo; HDI: *Headache Disability Inventory*; MPQ: *McGill Pain Questionnaire*; MSQ: *Migraine-Specific Quality of Life Measure*; NRS: Numeric Rating Scale; RCT: *Randomized Controlled Trial*; TFH: Terapêutica Farmacológica Habitual; TMV: Terapia de Manipulação Vertebral; VAS: Visual Analogue Scale

Tabela 4. Compilação dos resultados obtidos nos estudos incluídos.

Estudo	Classificação das cefaleias	População em estudo	Tipo de cefaleia	Tipo de intervenção	TFH	Frequência	Intensidade	Duração	Qualidade de vida
Chaibi et al (2016)	ICHD-3 β	Adultos entre 18-70 anos (idade média de 41,0 anos no GI, 39,6 anos no GP e 38,7 no GC)	Enxaqueca	TMV	Sim	Sem diferença significativa, mas diminuição mais duradoura	Sem diferença significativa	Diminuição	-
Espí-López et al (2016)	ICHD-3 β	Adultos entre 18-65 anos (idade média 39,9 anos)	Cefaleia de tensão	TMV	Sim	-	-	-	Ligeira melhoria
Espí-López et al (2014)	ICHD-3 β	Adultos entre 18-65 anos (Idade média de 39,76 anos)	Cefaleia de tensão	TMV	-	Diminuição	Diminuição	-	-
Corum et al (2021)	ICHD-3 β	Adultos entre 19-48 anos (Idade média de 33,5 anos no GI e 32,5 anos no GC)	Cefaleia de tensão	TMV + EF	Sim	Diminuição	Diminuição	-	-
Espí-López et al (2016)	ICHD-3 β	Adultos entre 18-65 anos (Idade média de 38,9 anos)	Cefaleia de tensão	TMV + massagem	Sim	Diminuição	Sem diferença significativa	-	Sem diferença significativa
Woodfield et al (2015)	ICHD-3 β	Adultos entre os 21-65 anos (idade média de 41 anos)	Enxaqueca	TMV	Sim	Diminuição	Sem diferença significativa	-	Melhoria
Bernstein et al (2019)	Não-especificado	Sem informação	Enxaqueca	TMV + outras técnicas quiropráticas	-	Diminuição	Diminuição	-	-
Noudeh et al (2012)	ICHD-3 β	Adultos entre 18-65 anos (idade média de 32 anos)	Enxaqueca	TMV + massagem	-	Diminuição	-	-	-
Chaibi et al (2017)	CHISG	Adultos entre 18-70 anos (idade média de 36,0 anos no GI, 49,8 anos no GP e 48,0 anos no GC)	Cefaleia cervicogénica	TMV	-	Diminuição (com efeito duradouro)	Diminuição	Diminuição	-
Haas et al (2018)	ICHD-3 β	Adultos \geq 18 anos (Idade média de 41 anos)	Cefaleia cervicogénica	TMV	Sim	Diminuição	Sem diferença significativa	-	Sem diferença significativa
Wang et al (2020)	Não-especificado	Adultos, que se encontravam há <0,5 dias (viagem de avião) ou <2-3 dias (viagem de comboio) no Tibete (Idade média de 39,3 anos)	Cefaleia 2 ^a à Doença de Altitude	TMV	-	-	Diminuição	-	-
Eriksen et al (2011)	Não-especificado	Adultos entre 18-85 anos que recorriam a cuidados quiropráticos (idade média de 46,1 anos)	Não-especificado	TMV + outras técnicas quiropráticas	-	-	Diminuição	-	-

CHISG: *Cervicogenic Headache International Study Group*; EF: Exercício Físico; GC: Grupo de controlo; GI: Grupo Intervencionado; GP: Grupo de placebo; ICHD-3 β : *The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition beta*; TFH: Terapêutica Farmacológica Habitual; TMV: Terapia de Manipulação Vertebral