

MARCELLA FERRAZ PAZZINATTO

**A ALTERAÇÃO NA MODULAÇÃO DO REFLEXO H É UM
FATOR DE RISCO PARA DOR FEMOROPATELAR?**



Presidente Prudente

2019

MARCELLA FERRAZ PAZZINATTO

**A ALTERAÇÃO NA MODULAÇÃO DO REFLEXO H É UM
FATOR DE RISCO PARA DOR FEMOROPATELAR?**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia -
FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente, para a
obtenção do título de Doutora em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Mícolis de Azevedo

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Henrique Magalhães

Orientador no exterior: Dr. Christian Barton

Coorientador: Dr. Danilo de Oliveira Silva

Presidente Prudente

2019

P348a Pazzinato, Marcella Ferraz
A alteração na modulação do reflexo-H é um fator de risco para dor femoropatelar? / Marcella Ferraz Pazzinato. -- Presidente Prudente, 2019
58 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente
Orientador: Fábio Mícolis de Azevedo

1. Fisioterapia. 2. Joelhos doenças. 3. Biomecânica. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

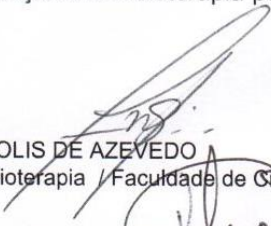
TÍTULO DA TESE: A alteração na modulação do reflexo-H é um fator de risco para Dor Femoropatelar?

AUTORA: MARCELLA FERRAZ PAZZINATTO

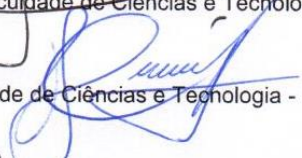
ORIENTADOR: FABIO MÍCOLIS DE AZEVEDO

COORIENTADOR: FERNANDO HENRIQUE MAGALHÃES

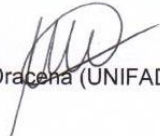
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em FISIOTERAPIA, área:
Avaliação e Intervenção em Fisioterapia pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. FABIO MÍCOLIS DE AZEVEDO
Departamento de Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP


Prof. Dr. RUBEN DE FARIA NEGRAO FILHO
Departamento de Educação Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP


Prof. Dr. CARLOS MARCELO PASTRE
Departamento de Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia - UNESP

Prof. Dr. CRISTIANO ROCHA DA SILVA
Engenharia Biomédica / Universidade de São Paulo, Escola Politécnica


Prof. Dr. ÍTALO RIBEIRO LEMES
Educação Física / Faculdade de Dracena (UNIFADRA)

VIDEOCONFERÊNCIA

Presidente Prudente, 06 de novembro de 2019

EPÍGRAFE

*Não importa quão longo seja o caminho,
tudo que você precisa fazer é dar o primeiro passo.*

DEDICATÓRIA

**Eu dedico esta tese à minha família e ao Danilo!
Pelo apoio incondicional em mais
essa etapa da minha vida.**

AGRADECIMENTOS

Walt Disney certa vez disse: “*Se você pode sonhar, você pode fazer*”. Hoje em dia, mais do que nunca, eu entendo e acredito nessas palavras. Concluindo minha tese de doutorado, isso fica ainda mais evidente. No entanto, eu jamais teria chegado até aqui sozinha. Por isso aproveito essas páginas para revelar os nomes de algumas das pessoas que mais contribuíram para que eu me tornasse a mulher que sou hoje.

Sou cientista, mas não posso deixar de lado minha fé que já me levou a vencer os mais longos e tortuosos caminhos.

Minha família, é a minha base, todos contribuíram muito para a formação do meu caráter e por toda minha educação. Luciana, minha mãe, meu exemplo de mulher e de profissional. Obrigada por estar sempre por perto, por me acompanhar e aconselhar durante toda a vida. Te amo infinitamente e tenho muito orgulho de ser sua filha. Luísa, Carol, Henrique, Bernardo e Robson, que estão sempre por perto e a disposição para qualquer coisa, me lembram diariamente o que realmente importa. Amo vocês. Meu pai Giovanni e meus irmãos Giovanna e Giovanninho, obrigada pelo apoio de sempre, independente da distância se fazem presentes em amor e suporte. Amo vocês. Vocês são a minha saudade diária e meu suporte para que eu possa me lançar nos desafios que a vida propõe.

Danilo, o homem mais incrível do mundo que me acompanha diariamente nessa vida. Meu amor, meu porto seguro, minha dupla na vida. Obrigada por somar à minha vida pessoal e profissional. Certamente sem você eu não teria chegado até aqui da mesma forma, essa tese também é sua e que orgulho poder te dar oficialmente o crédito como meu coorientador, afinal, cada vírgula deste e de todos os outros textos foram pensados em conjunto. Obrigada por extrair sempre o melhor de mim e por me mostrar que, assim como Walt Disney, eu posso fazer tudo que eu sonhar. Obrigada por ser incrível todos os dias. TE AMO!

Bud, meu schnauzer, meu companheiro e responsável pela manutenção da minha rotina, por não me deixar trocar o dia pela noite e por não me permitir passar dias dentro de casa.

Francisco, Jane, Daniele e Denise, família do Danilo e que em breve será oficialmente minha também. Obrigada por me apoiarem em todos os momentos.

Amanda, minha amiga, madrinha, vizinha, confidente e parceira no real sentido. Obrigada por compartilhar momentos felizes, tristes e estressantes. Obrigada por estar com as

portas *quase* sempre abertas (exceto quando estoura o cano) e por dividir o “olho do furacão” comigo.

Milena e Ronaldo, padrinhos, amigos, prontos para comemorar as conquistas de cada um e a postos para ajudar seja qual for o problema, pessoal ou profissional. Obrigada pela disponibilidade e pela convivência diária.

Marina, Bianca, Liliam, Carmen, Ana Flávia, Matheus, Helder, Lucas e Lucca, colegas de laboratório, parceiros de trabalho. Obrigada por compartilharem conhecimento e experiências. Obrigada, especialmente, Marina e Bianca pela ajuda direta nessa tese. Liliam, nossa amizade teve encontros e desencontros, você sempre será a parceira daquele dogão com longas horas de conversa. Amilton, Andressa e Paulinho, muito obrigada pelos momentos de descontração no intervalo do café.

Tati, Wesley, Camila, Mariana, Otávio e Yngrid, os amigos que o Krav Maga me deu. Obrigada pelas longas horas de conversa, risada, socos e chutes. Vocês tornaram meus dias mais leves. Era nos tatames que eu deixava todo o estresse dos dias difíceis.

Fábio, meu orientador, mas que se tornou muito mais que isso, hoje é meu amigo e padrinho. Obrigada por compartilhar todo seu conhecimento, obrigada por estar disponível para horas de conversa sobre o futuro, pelos conselhos de vida e por todo carinho.

Professores de graduação e pós-graduação, especialmente Carlos, que foi o primeiro a me trazer para a pesquisa; Fernando Aragão pela colaboração neste estudo; Fernando Magalhães, meu coorientador, pela colaboração, ensinamentos e discussões para que atingíssemos esse resultado final; Christian Barton, meu supervisor na Austrália, obrigada pelos ensinamentos e por ter se tornado um grande amigo e me permitir fazer parte da sua família. Ítalo, Marcelo, Rubinho e Cristiano é um orgulho tê-los na minha banca, obrigada a todos vocês que acompanharam a minha trajetória acadêmica na pós-graduação e obrigada pela contribuição de cada um, para que eu me tornasse quem sou hoje.

Além dessas e outras tantas pessoas incríveis que colaboraram para a minha formação, também gostaria de agradecer a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de doutorado concedida (processo número: 2016/19784-0) e pela bolsa BEPE (processo número: 2017/23096-4). As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

A dor femoropatelar (DFP) é uma das condições mais comuns na prática ortopédica, e evidências recentes sugerem que pode ser um fator predisponente à osteoartrite femoropatelar. Além das alterações biomecânicas associadas ao patomecanismo subjacente à DFP, a investigação de alterações neurofisiológicas pode fornecer novas informações no entendimento da fisiopatologia da DFP. Nesse sentido, o reflexo de Hoffmann (reflexo-H), o homólogo elétrico do reflexo de estiramento, tem sido utilizado na tentativa de entender melhor como o sistema nervoso central integra os sinais descendentes com os aferentes periféricos, como uma medida indireta da excitabilidade espinal. Esta tese teve como objetivo investigar de forma abrangente o papel do reflexo H em mulheres com DFP. Primeiramente, um estudo transversal foi proposto com o objetivo de facilitar a implementação de medidas neurofisiológicas no ambiente clínico, através da avaliação do reflexo tendíneo (reflexo-T), utilizando um martelo clínico simples. Os resultados deste e de outros estudos previamente publicados pelo nosso grupo de pesquisa instigaram os autores a levantar a hipótese de que a menor amplitude do reflexo-H seja um fator de risco ou uma consequência da DFP. Para responder a essa pergunta, os autores propuseram um estudo prospectivo de coorte observacional de 1 ano. Diante dos resultados apresentados nesta tese, entende-se a contribuição dos aspectos neurofisiológicos na DFP.

PALAVRAS-CHAVES

Dor femoropatelar; joelho; excitabilidade espinal

IS QUADRICEPS H-REFLEX EXCITABILITY A RISK FACTOR FOR PATELLOFEMORAL PAIN?

ABSTRACT

Patellofemoral pain (PFP) is one of the most common conditions in orthopedic practice while recent evidence has suggested that it may be a predisposing factor to patellofemoral osteoarthritis. In addition to biomechanical alterations associated with the pathomechanisms underlying PFP, the investigation of neurophysiological alterations might provide novel information in the understanding of the pathophysiology of PFP. In this direction, the Hoffmann reflex (H-reflex), the electrical homologous of the stretch reflex, has been used in an attempt to better understand how the central nervous system integrates the descending signals with those coming from the periphery, it has been used as an indirect measurement of spinal excitability. This thesis aimed to comprehensively investigate the role of the H-reflex in women with PFP. Firstly, a cross-sectional study was proposed aiming to facilitate the implementation of neurophysiological measures in the clinical setting through the assessment of the tendon reflex (T-reflex) using a simple clinical hammer. Findings from these and other previous studies instigated the authors to raise the hypothesis whether lower H-reflex is a risk factor or a consequence of PFP. In order to answer this question, the authors proposed a 1-year prospective observational cohort study. Given the results presented in this thesis, we understand the contribution of neurophysiological aspects in PFP.

KEYWORDS

Patellofemoral pain; knee; spinal excitability

SUMÁRIO

ESTRUTURA DA TESE	12
CAPÍTULO 1 - CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA	13
1.1 EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO.....	13
1.2 ETIOLOGIA	14
1.3 DOR FEMOROPATELAR E FATORES NEUROFISIOLÓGICOS	16
1.4 PROGNÓSTICO DA DOR FEMOROPATELAR	17
CAPÍTULO 2 – ESTUDO I.....	19
2.1 INTRODUÇÃO	19
2.2 METODOLOGIA DO ESTUDO I	21
2.3 RESULTADOS DO ESTUDO I.....	25
2.4 DISCUSSÃO DO ESTUDO I.....	26
2.5 CONCLUSÃO DO ESTUDO I.....	28
CAPÍTULO 3 – ESTUDO II.....	29
3.1 PROGNÓSTICO DA DOR FEMOROPATELAR	30
3.2 PROGRESSÃO DA DFP PARA OSTEOARTRITE DE JOELHO	31
3.3 DOR FEMOROPATELAR E A MODULAÇÃO DO REFLEXO-H	33
3.4 HIPÓTESES.....	34
3.5 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO ESTUDO II.....	35
CAPÍTULO 4 – ESTUDO III	37
4.1 METODOLOGIA DO ESTUDO III.....	39
4.2 RESULTADOS DO ESTUDO III	43
4.3 DISCUSSÃO DO ESTUDO III	46
4.4 CONCLUSÃO DO ESTUDO III.....	48
CAPÍTULO 5 – ATIVIDADES DESENVOLVIDAS.....	49
REFERÊNCIAS	51

ESTRUTURA DA TESE

Esta tese de doutorado contém 3 estudos originais que buscam abordar os fatores neurofisiológicos presentes em mulheres com dor femoropatelar (DFP). Primeiramente será apresentado, no capítulo 1, uma contextualização sobre DFP. Em seguida, os quatro capítulos subsequentes apresentarão os três estudos originais e, ainda, as atividades desenvolvidas durante todo o período de doutoramento.

O capítulo 1 é composto por uma contextualização elaborada através do levantamento bibliográfico dos principais estudos da área sobre a DFP e os fatores neurofisiológicos envolvidos nessa desordem. O capítulo 2 é composto por um estudo que explora a viabilidade da avaliação dos mecanismos neurofisiológicos no cenário clínico, através da investigação da relação entre o reflexo-H com o reflexo do estiramento do tendão patelar (reflexo T). Capítulo 3 é composto por um estudo de hipótese médica baseada nos achados dos três estudos transversais previamente publicados pelo nosso grupo de pesquisa. Capítulo 4 é composto por um estudo prospectivo que explora se a excitabilidade reflexa-espinal (reflexo H) de um músculo do quadríceps femoral é um fator de risco para o desenvolvimento de DFP em mulheres jovens. O capítulo 5 relata brevemente a trajetória acadêmica da candidata durante o período do doutoramento.

CAPÍTULO 1 - CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA

1.1 EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Dentre as diversas disfunções da articulação do joelho, a dor femoropatelar (DFP) é a mais comumente encontrada em clínicas ortopédicas¹ e é considerada um “enigma ortopédico”, uma das desordens musculoesqueléticas mais desafiadoras para se gerenciar². Com o intuito de tentar solucionar este enigma e definir o estado da arte da DFP, pesquisadores renomados reúnem-se bianualmente desde 2009³. Durante o penúltimo encontro, ocorrido em 2015 em Manchester – Inglaterra, definiu-se DFP como a presença de dor ao redor ou atrás da patela sem associação com doenças e/ou traumas, a qual é exacerbada por atividades que aumentam as forças compressivas na articulação femoropatelar tais como agachamento, subida e descida de escada, permanecer sentado por tempo prolongado e corrida⁴.

Taunton e colaboradores (2002) evidenciaram, por meio de um estudo retrospectivo com 2002 indivíduos com lesões musculoesqueléticas relacionadas à corrida, que a DFP é a desordem mais comum, afetando 39% dos indivíduos com lesão na articulação do joelho¹. Mesmo diante de tal evidência, poucos são os estudos epidemiológicos recentes com informações acerca da incidência e prevalência da DFP. Smith e colaboradores⁵ revelaram, em sua revisão sistemática, que a prevalência anual é de 23% na população geral e de 29% em adolescentes. Dentre os estudos incluídos na revisão, Boling e colaboradores (2010) investigaram a incidência e prevalência de DFP em uma coorte de 1525 cadetes da Academia Naval dos Estados Unidos, os quais foram acompanhados por até 2,5 anos, dependendo do ano de ingresso na academia⁶. Entre os cadetes avaliados, 206 apresentaram história de DFP e 45 foram diagnosticados durante o período do estudo, dessa forma, a prevalência encontrada foi de 13,5% e a taxa de incidência, calculada pelo número de indivíduos com DFP dividido pelo tempo de acompanhamento para cada indivíduo antes do desenvolvimento da DFP, foi de 22/1000 pessoas-ano⁶. A taxa de incidência em mulheres foi maior que em homens (33/1000 e 15/1000, respectivamente), sendo que as mulheres apresentaram 2,23 vezes mais chance de desenvolver DFP que os homens⁶.

Apesar da consistência destes resultados, o fato de a avaliação ser realizada com uma população tão específica (cadetes da academia naval) dificulta a transposição para a população em geral. Pensando nisso, Roush e Bay (2012) avaliaram 724 mulheres com idade entre 18 e 35 nos para determinar a prevalência de DFP⁷. De acordo com os autores, foram consideradas

positivo para DFP as mulheres que apresentaram pontuação inferior a 83 no questionário *Anterior Knee Pain Scale* (AKPS). Este questionário é utilizado para avaliar os sintomas e as limitações funcionais geradas pelas desordens na articulação femoropatelar⁸ e o ponto de corte de 83 foi utilizado por apresentar o valor de 0,88 na área sob a curva (definida pela curva ROC), que é considerado um parâmetro global da acurácia diagnóstica de uma ferramenta (no caso, o AKPS)⁷. Um total de 189 das 724 mulheres avaliadas apresentaram pontuação inferior a 83, sendo que 85 tinham DFP no membro inferior esquerdo e 94 no direito. Dessa forma, a prevalência de DFP em mulheres com idade entre 18 e 35 anos foi de 13% para cada joelho⁷.

A inconsistência dos achados referentes a incidência e prevalência de DFP, em muito, se deve a variedade de métodos diagnósticos utilizados nos estudos, no entanto, em setembro de 2019 foi publicado o primeiro *guideline* de DFP⁹. O *guideline* traz diretrizes específicas a respeito do diagnóstico, exames clínicos e intervenções para essa população. O diagnóstico de DFP deve ser essencialmente clínico com recomendação nível A para a reprodução da dor durante agachamento e performance em outras atividades funcionais que sobrecarreguem a articulação femoropatelar na posição de flexão (por exemplo, subida e descida de escada) como testes diagnósticos com a melhor sensibilidade (91%)¹⁰ e acurácia diagnóstica. Três critérios devem ser considerados para o diagnóstico de DFP: (i) presença de dor retro ou peripatelar; (ii) reprodução da dor em atividades de sobrecarga da articulação femoropatelar como agachamento, subida e descida de escada e permanecer sentado por tempo prolongado; (iii) exclusão de outras condições que podem causar dor anterior no joelho.

1.2 ETIOLOGIA

A DFP é uma desordem multifatorial, ou seja, até o presente momento existem diversos modelos teóricos que tentam explicar a origem da DFP^{11,12}. O aumento da sobrecarga na articulação femoropatelar, particularmente quando associado a presença de alterações biomecânicas dos membros inferiores, tem sido reportado como um dos mecanismos chave para o desenvolvimento e cronicidade da DFP¹³. A articulação femoropatelar é exposta a cargas de cerca de 2 a 3 vezes a massa corporal do indivíduo durante atividades funcionais como agachamento, subida e descida de escada¹⁴. As alterações biomecânicas apresentadas pelos indivíduos com DFP contribuem para que essas cargas não sejam bem toleradas e distribuídas pela articulação femoropatelar¹⁵. Alterações biomecânicas proximais, locais e distais à articulação femoropatelar são evidentes em indivíduos com DFP¹⁶.

Distal à articulação femoropatelar, Tibério em 1987 propôs que a excessiva eversão do retropé poderia influenciar a mecânica da articulação femoropatelar, possivelmente conduzindo ao desenvolvimento ou à persistência dos sintomas¹⁷. De acordo com o modelo teórico, a excessiva eversão do retropé atrasaria a rotação externa da tíbia, deixando-a em rotação interna excessiva, o que resultaria no aumento compensatório da rotação interna do fêmur para possibilitar a extensão completa do joelho. No entanto, de acordo com as diretrizes do *guideline* de DFP, as evidências da relação entre a mecânica alterada do pé e o desenvolvimento ou presença de DFP são conflitantes e inconclusivas⁹. Nosso grupo de pesquisa, revelou que durante tarefas dinâmicas de sobrecarga da articulação femoropatelar (subida e descida de escada) mulheres com DFP apresentam maior eversão do retropé em comparação a mulheres assintomáticas^{18,19}.

Evidências provenientes de uma revisão sistemática de estudos transversais revelam que mulheres com DFP apresentam déficits musculares proximais, com redução na abdução, extensão, rotação externa e flexão de quadril comparado a mulheres assintomáticas²⁰. Recentemente, nosso grupo de pesquisa confirmou este resultado em um estudo transversal, revelando que mulheres com DFP apresentam 33% de redução no pico de força isométrica de abdução de quadril e 60% menos capacidade de estabilizar uma dada força (10% da contração isométrica voluntária máxima (CIVM))²¹. Esta dificuldade em manter um nível submáximo de contração sugere que mulheres com DFP tenham redução do controle motor do quadril. Essa dificuldade é ainda maior durante a extensão de joelho, com redução de 36% no pico de força isométrica e 70% na capacidade de estabilizar a força (10% CIVM)²¹.

A redução de força isométrica de extensão de joelho é considerada um fator preditor para o desenvolvimento de DFP, e a redução no tempo de resposta reflexa do músculo vasto medial tem associação com a ocorrência de DFP, com nível de evidência I e II, respectivamente⁹. Aminaka e colaboradores (2011) avaliaram indivíduos com e sem DFP durante os gestos de subida e descida de escada e observaram que indivíduos com DFP apresentam menor tempo de ativação do músculo vasto medial (VM) quando comparado ao grupo controle. A hipótese levantada pelos autores é de que os *inputs* sensoriais aferentes provenientes de uma articulação lesionada podem gerar respostas motoras alteradas pela ativação de interneurônios inibitórios que agem sobre a via eferente motora levando a diminuição da ativação muscular²². No entanto, até aquele momento, nenhum estudo havia explorado, de forma direta, a associação desses mecanismos neurofisiológicos com a DFP.

1.3 DOR FEMOROPATELAR E FATORES NEUROFISIOLÓGICOS

Uma técnica experimental não invasiva que pode fornecer informações relevantes em relação aos mecanismos neurofisiológicos que regulam a excitabilidade de motoneurônios espinais envolve a obtenção do reflexo de Hoffmann, ou reflexo-H. O reflexo-H foi descrito inicialmente em 1990 por Paul Hoffmann e é considerado equivalente ao reflexo monossináptico, ou de estiramento, gerado por estímulo elétrico e pode ser obtido em diferentes músculos como o sóleo, flexor radial do carpo e quadríceps femoral²³. O reflexo-H é provocado por um estímulo elétrico transcutâneo que ativa fibras aferentes do fuso muscular (que conectam diretamente com os motoneurônios espinais)²⁴. Isso pode levar à geração de um potencial de ação muscular que é registrado por meio de eletrodos de eletromiografia de superfície no músculo avaliado, denominado reflexo-H²⁵. Essa técnica tem sido amplamente utilizada para avaliar a excitabilidade da via do reflexo de estiramento e, portanto, para investigar uma variedade de mecanismos da medula espinal que desempenham papéis importantes no controle do movimento²⁴.

Em um estudo utilizando essa técnica, Park e Hopkins (2013) identificaram redução de 12% no pico do reflexo-H de indivíduos assintomáticos após a indução de dor por meio da aplicação de injeção de solução salina na bolsa infrapatelar²⁶. Este resultado sugere que a presença de dor pode ser um dos fatores responsáveis pela inibição da excitabilidade da via reflexa. No entanto, esses resultados não podem ser facilmente extrapolados para a população com DFP, pois existem certas particularidades dos sintomas da DFP que devem ser levados em consideração, como o fato dos sintomas persistirem por longos períodos²⁷, a característica intermitente da dor (i.e. ora está presente e ora não está)²⁸, bem como a localização difusa, podendo variar desde a região anterior do joelho até as áreas ao redor da patela dependendo do indivíduo²⁹.

Diante destas particularidades e com evidências sugerindo que a dor poderia estar relacionada com a inibição muscular, nosso grupo de pesquisa iniciou uma nova vertente na área da DFP, pensando além dos fatores biomecânicos proximais, locais e distais amplamente estudados nessa área^{3,16,30}. Com o objetivo de explorar os mecanismos neurofisiológicos associados à DFP, o nosso grupo de pesquisa foi pioneiro em revelar que mulheres com DFP apresentam redução na amplitude do reflexo-H do músculo vasto medial (VM) quando comparadas à mulheres assintomáticas³¹. Diante destes resultados, um estudo subsequente também conduzido por nosso grupo de pesquisa mostrou que a amplitude reduzida do reflexo-

H do VM está associada com altos índices de dor, de limitação funcional e com a cronicidade da DFP. Em outras palavras, mulheres que apresentam os sintomas da DFP por mais tempo, apresentam também menor amplitude do reflexo-H do VM³².

1.4 PROGNÓSTICO DA DOR FEMOROPATELAR

As pesquisas que se propõem a acompanhar indivíduos com DFP por longos períodos de tempo fornecem informações relevantes a respeito das características desta desordem musculoesquelética. Rathleff e colaboradores (2016) acompanharam 504 adolescentes (entre 15 e 19 anos) com dor no joelho e observaram que 55% deles continuavam reportando dor após dois anos, sendo que os adolescentes diagnosticados com DFP no início da pesquisa tinham maior risco de apresentar dor após 2 anos do que aqueles adolescentes com dor no joelho devido a outras desordens³³. Dentre os adolescentes com DFP, 71% reduziram ou pararam completamente de praticar atividades esportivas após os dois anos e mais da metade deles relataram que sentiam dores no joelho diariamente ou várias vezes durante a semana³³. Estes resultados evidenciam que a DFP tem elevado potencial para a cronicidade e que há necessidade de medidas preventivas através de tratamento precoce baseado em evidências.

Porém, mesmo com a realização de tratamentos que apresentam evidência científica, o prognóstico continua sendo desfavorável. Collins e colaboradores (2013) destacaram que 40% de um total de 310 indivíduos com DFP, que receberam diferentes tipos de tratamento, classificaram a sua recuperação global entre “melhora moderada” e “pior do que nunca” após um ano do término do tratamento³⁴. Ou seja, quase metade dos participantes do estudo não obtiveram a resolução dos sintomas após o tratamento. A identificação de fatores que podem afetar o prognóstico da DFP fornece informações sobre características que podem prever a evolução clínica dos pacientes. Diante disso, Collins e colaboradores (2013) identificaram que a presença dos sintomas da DFP por longos períodos, juntamente com a pontuação inferior a 70 no questionário AKPS, são indicadores consistentes de mau prognóstico e estão associados com a piora da dor e da severidade dos sintomas dentro de um período de até oito anos^{27,34}. Acompanhando os mesmos 310 indivíduos com DFP por cerca de 5 a 8 anos, foi possível observar que grande parte dos que responderam os questionários continuavam apresentando sinais e sintomas de DFP, mesmo depois de terem recebido tratamento no início da pesquisa²⁷.

Dessa forma, essas pesquisas destacam a necessidade da elaboração de medidas preventivas para reduzir a proporção de indivíduos com DFP que desenvolvem dor severa de

longa duração^{27,33,34}. Mas, para um tratamento ser bem-sucedido, não pode ter como objetivo exclusivo a redução dos sintomas, deve atuar também sobre as causas e fatores de risco associados à desordem. No entanto, a etiologia da DFP permanece desconhecida³⁰ e este pode ser um dos principais motivos responsáveis pela ineficiência dos tratamentos para DFP³⁴, especialmente em longo prazo. Atualmente, além das alterações biomecânicas, anatômicas e de força muscular têm-se investigado a associação entre alterações neurofisiológicas e a presença de DFP^{31,32}.

Esta tese de doutorado buscou o aprofundamento na linha de pesquisa relacionada a fatores neurofisiológicos em mulheres com DFP. Os estudos originais desenvolvidos buscaram responder questões levantadas pelos resultados iniciais produzidos pelo nosso grupo de pesquisa. Por exemplo, (i) os estudos iniciais do nosso grupo investigando fatores neurofisiológicos foram publicados com tamanho amostral pequeno (n = 15 no grupo DFP e n = 15 no grupo de mulheres assintomáticas³¹). Então visamos aumentar o número indivíduos avaliados, para certificar que este comportamento das vias neurofisiológicas não foi encontrado ao caso nos primeiros estudos; (ii) o método utilizado para obtenção do reflexo-H causava desconforto às participantes e grande quantidade de ruído no sinal eletrofisiológico. Optamos por aprimorar a técnica de captação do sinal para que as participantes reportassem menos desconforto e para que obtivéssemos melhor qualidade do sinal; (iii) a necessidade de equipamentos altamente especializados para captação do reflexo-H limitava a implementação dos achados para prática clínica. Portanto, buscamos desenvolver soluções tecnológicas para facilitar a implementação destes achados na prática clínicas; (iv) o delineamento experimental de caráter transversal dos estudos anteriores era uma questão que limitava a compreensão deste fator neurofisiológico para mulheres com DFP. Com isso encaramos o desafio de conduzir um estudo prospectivo para responder outras questões relacionadas ao tema.

Em resumo, esta tese visa responder e melhorar a qualidade dos nossos estudos, priorizamos o aumento do número de indivíduos avaliados; fizemos diversos testes e estudos pilotos para identificar o melhor método para obtenção do reflexo-H; buscamos alternativas que pudessem aproximar a avaliação dos fatores neurofisiológicos com a prática clínica; e realizamos o acompanhamento dos indivíduos por 12 meses para entender melhor o comportamento desses fatores neurofisiológicos no surgimento da DFP. Estas estratégias adotadas serão exploradas nos capítulos na forma de estudos originais.

CAPÍTULO 2 – ESTUDO I

Estudo I – *Patellar tendon reflex and vastus medialis Hoffmann reflex are down regulated and correlated in women with patellofemoral pain*

O estudo I foi publicado no periódico científico *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* (fator de impacto: 2.697)



Archives of Physical Medicine and Rehabilitation

journal homepage: www.archives-pmr.org

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2019;100:514-9



ORIGINAL RESEARCH

Patellar Tendon Reflex and Vastus Medialis Hoffmann Reflex Are Down Regulated and Correlated in Women With Patellofemoral Pain



Marcella Ferraz Pazzinatto, MS,^{a,b} Danilo de Oliveira Silva, MS,^{a,b}
Amanda Schenatto Ferreira, MS,^a Marina Cabral Waiteman, MS,^a Evangelos Pappas, PhD,^c
Fernando Henrique Magalhães, PhD,^d Fábio Mícolis de Azevedo, PhD^a

2.1 INTRODUÇÃO DO ESTUDO 1

A DFP é uma desordem de joelho comum, especialmente em mulheres⁶, afetando até 13% das mulheres com idade entre 18 e 35 anos⁷. Embora seja frequentemente considerada uma condição com baixa morbidade, a DFP foi recentemente associada ao desenvolvimento de osteoartrite da articulação femoropatelar^{35,36}. Grande variedade de fatores biomecânicos proximais (tronco e quadril), locais (joelho) e distais (tornozelo e pé) tem sido propostos para explicar os patomecanismos subjacentes à DFP^{13,37}. Entretanto, quando inseridos em modelos de regressão, os fatores biomecânicos relatados anteriormente não explicam altos percentuais de dor e/ou déficits funcionais em indivíduos com DFP, destacando a natureza multifatorial e a baixa compreensão da condição^{38,39}.

O reflexo-H, que é considerado um "homólogo elétrico" do reflexo de estiramento, é provocado por um estímulo elétrico transcutâneo que ativa fibras aferentes dos fusos

musculares (que se conectam diretamente aos motoneurônios espinais)²⁴. Isso pode levar à geração de um potencial de ação muscular que é registrado com eletrodos de eletromiografia de superfície no músculo em questão, denominado reflexo-H²⁵. Essa técnica tem sido amplamente utilizada para avaliar a excitabilidade da via do reflexo de estiramento e, portanto, para investigar a variedade de mecanismos da medula espinal que desempenham papéis importantes no controle do movimento²⁴. Nesse sentido, a diminuição da excitabilidade do reflexo-H do quadríceps foi demonstrada em resposta ao estímulo nociceptivo (injeção de solução salina)²⁶ e mesmo em resposta à antecipação da dor (estímulos associados à dor, mas sem disparo nociceptivo)⁴⁰, o que sugere que a dor pode contribuir para a regulação negativa do reflexo-H em algumas condições músculoesqueléticas como a DFP³¹. Nesse sentido, De Oliveira Silva e colaboradores³¹ relataram que a amplitude do reflexo-H do vasto medial (VM) é menor em mulheres com DFP em comparação as mulheres assintomáticas. Além disso, em um estudo subsequente, a menor amplitude do reflexo-H do VM em mulheres com DFP foi associada a níveis mais altos de dor, menor função física autorreferida e maior cronicidade da dor³². Uma hipótese plausível, ainda a ser testada por meio de estudos prospectivos, é se a redução da excitabilidade do reflexo-H do VM é um fator de risco para a DFP ou, alternativamente, um subproduto da dor a longo prazo⁴¹. Essa investigação pode ajudar na identificação precoce de DFP e/ou na elaboração de intervenções mais eficazes.

Apesar da contribuição promissora de fatores neurofisiológicos para a compreensão dos mecanismos subjacentes associados à DFP, a avaliação do reflexo-H do VM pode não ser viável no ambiente clínico, pois requer um controle rigoroso da estimulação elétrica a ser entregue ao nervo periférico misto. Como alternativa, a via do reflexo de estiramento também pode ser avaliada por um estímulo mecânico (percussão do tendão), também chamado de reflexo miotático ou *tendon reflex* (reflexo-T)²⁴. Apesar de algumas diferenças como a sensibilidade ao estímulo condicionante e dependência do *drive* fusimotor (mecanismo α - γ)⁴², os reflexos H e T podem ser interpretados de maneira semelhante do ponto de vista clínico. Ambos refletem a excitabilidade da via do reflexo de estiramento por meio da estimulação elétrica (reflexo H) ou mecânica (reflexo T) de fibras aferentes Ia que colidem diretamente nos motoneurônios- α ²⁴. Além disso, para os músculos nos quais o reflexo-H não é facilmente obtido, o reflexo-T é considerado um método alternativo para avaliar a excitabilidade do motoneurônio⁴³. O reflexo-T é rotineiramente usado em avaliações clínicas da integridade da medula espinal, uma vez que uma percussão mecânica básica requer apenas um martelo clínico, mais fácil e barato em comparação à estimulação elétrica⁴⁴. Portanto, se o reflexo-T é capaz de diferenciar indivíduos

com e sem DFP (como evidenciado anteriormente pelo reflexo-H³¹) é uma questão de pesquisa importante e clinicamente relevante, que permanece sem resposta. Se o reflexo-T patelar de mulheres com DFP apresentar resultados semelhantes ao reflexo-H do VM na diferenciação de mulheres com e sem DFP, pode ser comprovado como uma ferramenta promissora a ser usada em contextos clínicos, aumentando assim a aplicabilidade clínica da avaliação da excitabilidade das vias espinais em indivíduos com DFP.

Diante do contexto apresentado anteriormente, este estudo teve três objetivos: (i) comparar a amplitude do reflexo-T patelar entre mulheres com DFP e assintomáticas; (ii) comparar a amplitude do reflexo-H do VM entre mulheres com DFP e assintomáticas; (iii) investigar a associação entre a amplitude do reflexo-T patelar e do reflexo-H do VM em mulheres com DFP e assintomáticas. Com base em pesquisas anteriores sobre o reflexo H³¹, foi levantada a hipótese de que a amplitude do reflexo-T patelar e do reflexo-H do VM seriam menores em mulheres com DFP em comparação as mulheres assintomáticas. Também foi levantada a hipótese de que haveria correlação significativa entre os reflexo T e H.

2.2 METODOLOGIA DO ESTUDO I

Participantes

Para este estudo observacional transversal, 30 mulheres com DFP e 30 mulheres assintomáticas entre 18 e 35 anos foram recrutadas entre setembro de 2016 e maio de 2017 por meio de anúncios em academias de ginástica, locais públicos de atividade física e mídias sociais. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética humana local e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de elegibilidade foram baseados no consenso de DFP e em estudos anteriores^{28,45-47}. Os seguintes critérios de inclusão para participantes da DFP foram avaliados por um clínico (> 5 anos de experiência) (1) presença de dor anterior no joelho ao realizar pelo menos 2 das seguintes atividades: sentado por um tempo prolongado, agachado, ajoelhado, correndo, subindo e descendo escadas, pulando e aterrissando; (2) sintomas de início insidioso com duração de pelo menos 1 mês; (3) pior nível de dor no mês anterior, correspondendo a pelo menos 30 milímetros na escala visual analógica de dor (EVA); (4) DFP unilateral. As mulheres foram incluídas no grupo assintomático se não apresentassem sinais ou sintomas de DFP ou outra condição neurológica ou musculoesquelética. Os critérios de exclusão, também avaliados

por um clínico, para os grupos DFP e assintomático incluíram sinais ou sintomas de qualquer outra disfunção do joelho (por exemplo, lesão meniscal, ruptura do ligamento, osteoartrite do joelho, Osgood-schlatter, tendinopatia patelar), história de cirurgia em qualquer articulação do membro inferior, história de subluxação patelar e dor referida proveniente da coluna lombar. Aqueles que receberam esteróides orais, tratamento com opiáceos, acupuntura, fisioterapia ou qualquer outro tratamento para dor durante os 6 meses anteriores também foram excluídos deste estudo. Os participantes foram convidados a não tomar nenhum medicamento ou praticar tipos incomuns de atividade física no dia anterior da coleta de dados.

Os dados demográficos foram coletados antes dos testes, incluindo idade, massa corporal, altura, índice de massa corporal (IMC) e espessura adiposa subcutânea da coxa. Foi utilizado um adipômetro para medir a espessura adiposa subcutânea⁴⁸. Todas as participantes avaliaram a pior intensidade de dor no joelho no último mês e dor no joelho antes da coleta dos testes na EVA (0-100 mm). Além disso, a duração dos sintomas relacionados ao joelho (meses) e a função autorreferida do joelho (escala anterior de dor no joelho [AKPS]) foram obtidas. O AKPS foi validado para pessoas com DFP e foi relatado que demonstra alta confiabilidade teste-reteste^{49,50}.

Registro de reflexo-H do VM e reflexo-T patelar

Eletrodos bipolares de superfície, posicionados 2 centímetros distalmente ao ponto motor na direção do ventre muscular (músculo VM)^{26,51}, foram utilizados para o registro do reflexo-H do VM e do reflexo-T patelar. Os sinais eletromiográficos foram amplificados (ganho final de 1000) usando um sistema MSC 1000 V3, com uma taxa de rejeição comum de > 130 decibéis, uma impedância de entrada de 1000 Ω e uma relação sinal/ruído de < 3mV^{32,46}. Os sinais foram enviados para uma interface analógica para digital com uma taxa de amostragem de 5 kilohertz e armazenados para posterior processamento offline^{32,46}. O reflexo-H do VM e o reflexo-T patelar foram medidos no membro inferior sintomático no grupo DFP e do membro inferior dominante no grupo assintomático. O eletrodo de referência foi colocado sobre o maléolo medial contralateral para evitar artefato de movimento.

Estimulação do reflexo-H do VM

As ondas motoras diretas e os reflexos-H do VM foram obtidos por estimulação elétrica aplicada ao nervo femoral por meio de eletrodos superficiais (pulsos retangulares, duração de 1 ms). O cátodo auto-adesivo foi colocado na pele sobre o nervo femoral no canal inguinal (lateralmente à artéria femoral) e o ânodo na prega glútea⁵². Os intervalos entre estímulos consecutivos variaram pseudo-aleatoriamente de 10 a 15 segundos. Esses intervalos relativamente grandes foram escolhidos para minimizar a entrada aferente dos receptores de estiramento durante o alongamento muscular repetido e para evitar a depressão do reflexo-H devido à liberação reduzida de neurotransmissores (depressão homosináptica).

Avaliação do reflexo-H do VM

Para registrar os reflexos-H do VM, os participantes permaneceram em decúbito dorsal, com os braços paralelos ao tronco e a cabeça em posição neutra. Eles foram convidados a relaxar completamente e evitar qualquer esforço voluntário durante os testes. Inicialmente, a curva de recrutamento do reflexo-H foi obtida aumentando progressivamente a intensidade da estimulação elétrica em incrementos de 0,5 a 1,0 mA para encontrar o maior reflexo H observável, medido pela amplitude pico a pico de um sinal eletromiográfico não retificado exibido por um osciloscópio^{24,32,46}. Com base na intensidade de estimulação encontrada para evocar a amplitude máxima do reflexo-H (Hmax), foi obtida uma amostra de 10 Hmax. Após as avaliações da Hmax, foram evocadas 4 ondas motoras máximas (Mmax)^{32,46}. À medida que a amplitude das ondas motoras aumenta com o aumento da intensidade do estímulo e atinge um platô, portanto, foi utilizada a intensidade supramáximo do estímulo para obter a Mmax^{32,51}.

Avaliação do reflexo-T patelar

O reflexo-T patelar foi desencadeado manualmente por um martelo de reflexo. Os participantes estavam sentados com as pernas balançando livremente a 90⁰ de flexão do joelho. Para maximizar a amplitude e a taxa de sucesso da resposta reflexa, localizou-se a região mais sensível que desencadeia o reflexo⁵³ por meio de 3 percussões pré-teste no tendão patelar realizados em intervalos de tempo aleatórios (10 a 15s), a região mais sensível foi marcada com um X. A resposta reflexa foi deixada parar naturalmente, e a percussão seguinte foi aplicada apenas quando a perna estava parada. Uma amostra de 10 reflexos-T foi obtida e um período de descanso mínimo de 10 segundos foi fornecido entre as percussões. As respostas

neuromusculares ao estímulo da percussão foram avaliadas pela medida do eletromiográfica do VM. O reflexo-T patelar e a avaliação do reflexo-H do VM foram realizados aleatoriamente no mesmo dia e pelo mesmo avaliador. A sequência de aleatorização foi elaborada e mantida fora do local de avaliação por um cientista não envolvido na coleta de dados, utilizando um gerador de números aleatórios sem estratificação. A ordem de avaliação foi ocultada em envelopes opacos selados, numerados em sequência, que foram abertos pelo avaliador no momento da coleta de dados.

Processamento de dados

Os sinais eletromiográficos foram processados no software MATLAB. O Hmax médio foi calculado a partir da amplitude pico a pico de todos os 10 Hmax. Tmax foi definida como a amplitude máxima pico a pico observada entre as respostas de 10 reflexos-T. Tmax e Hmax foram normalizados pela Mmax gerada por estimulação elétrica supramáxima.

Análise estatística

O cálculo do poder deste estudo foi realizado com base em um estudo anterior⁴⁶. O tamanho da amostra foi determinado com base no poder preditivo para detectar uma diferença de 0,14% (0,12%) na Mmax do reflexo-H do entre os grupos, considerando um nível de 0,05, bicaudal e um poder de 80%. Com base nos cálculos realizados com o software SamplePower, foi indicado um tamanho mínimo de amostra de 12 indivíduos por grupo.

Os valores descritivos (médias e desvios-padrão) para cada medida foram obtidos primeiro. Todas as medidas foram avaliadas quanto à normalidade usando o teste Shapiro-Wilk. As medidas de idade, massa corporal, altura, IMC, AKPS, reflexo-H do VM e reflexo-T patelar foram comparadas entre os grupos usando testes t independentes. Os tamanhos dos efeitos foram calculados (d de Cohen) e as diretrizes para interpretar o d de Cohen foram as seguintes: 0 a 0,40 efeito pequeno, 0,41 a 0,70 efeito moderado, 0,71 ou maior efeito grande⁵⁴.

Uma matriz de correlação produto-momento de Pearson (r) foi usada para explorar a associação entre o reflexo-T patelar e o reflexo-H do VM. Cohen sugeriu as diretrizes gerais dos valores de r de 0,10 a 0,30 como pequenas, de 0,31 a 0,50 como moderadas e de 0,51 a 1,00 como fortes correlações para auxiliar na interpretação⁵⁴. As análises estatísticas foram

realizadas usando o Statistical Software para Ciências Sociais com um nível de significância a priori de 0,05.

2.3 RESULTADOS DO ESTUDO I

Mulheres com DFP apresentaram menor capacidade funcional ($p < 0,001$) em comparação as mulheres assintomáticas, no entanto os grupos apresentaram características antropométricas similares (tabela 1). A duração dos sintomas relacionados ao joelho, pior dor do último mês e a dor no joelho antes dos testes também estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Características dos participantes, valores apresentados em média (desvio padrão).

Características	Grupo assintomático	Grupo DFP
Idade (anos)	22 (3)	22 (3)
Massa corporal (kg)	58,10 (7,07)	62,00 (7,98)
Altura (m)	1,62 (0,06)	1,62 (0,06)
IMC	22,05 (2,63)	23,60 (3,39)
Espessura adiposa subcutânea da coxa (mm)	11,56 (4,42)	13,30 (3,81)
Função (AKPS)	97,70 (6,27)	70,30 (11,84)*
Duração dos sintomas (meses)	NA	53 (56)
Pior dor no último mês (EVA)	NA	54,10 (16,95)
Dor antes dos testes (EVA)	NA	16,14 (12,00)

Abreviações: IMC – índice de massa corporal; NA – não se aplica. * indica $p < 0,05$

O grupo com DFP mostrou menor amplitude do reflexo-H do VM ($p < 0,001$; efeito grande) e menor amplitude do reflexo-T patelar ($p = 0,010$; moderado efeito) (tabela 2).

Tabela 2. Comparação entre mulheres com DFP e assintomáticas, valores apresentados em média (desvio-padrão).

Variáveis	Grupo assintomático	Grupo DFP	Diferença média (IC 95%)	TE
Reflexo-H (%Mmax)	0,25 (0,20)	0,10 (0,08)	0,15 (0,07; 0,22)*	0,97
Reflexo-T (%Mmax)	0,23 (0,16)	0,14 (0,09)	0,09 (0,02; 0,15)*	0,68

Abreviações: IC 95% - intervalo de confiança de 95%; TE – tamanho de efeito. Os valores dos reflexos H e T estão normalizados pela onda M máxima. * indica $p < 0,05$

O reflexo-H do VM correlacionou fortemente com o reflexo-T patelar em ambos grupos, DFP ($r = 0,66$; $p < 0,001$) e assintomático ($r = 0,72$; $p < 0,001$) (Figura 1).

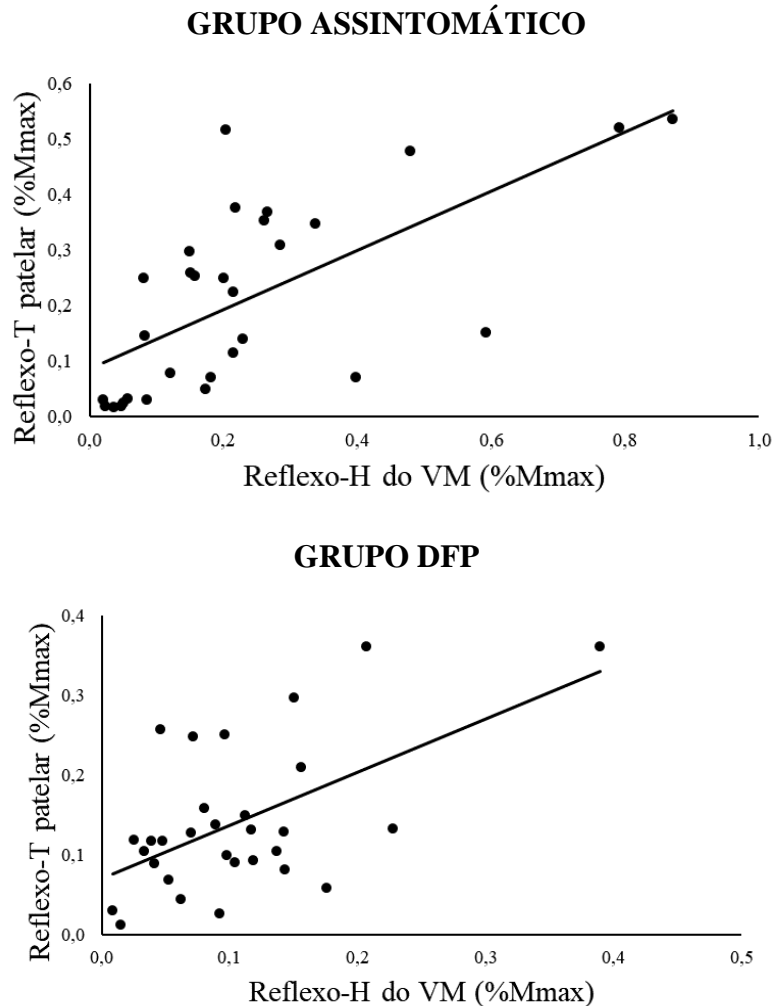


Figura 1. Gráficos de dispersão mostrando a correlação entre a amplitude do reflexo-T patelar e do reflexo-H do VM em ambos grupos, assintomático e DFP.

2.4 DISCUSSÃO DO ESTUDO I

De acordo com as hipóteses, as amplitudes do reflexo-T patelar (avaliado pela eletromiografia do VM) e do reflexo-H do VM foram significativamente menores em mulheres com DFP em comparação as mulheres assintomáticas. Além disso, a amplitude do reflexo-T patelar correlacionou fortemente com a amplitude do reflexo-H do VM.

A menor amplitude do reflexo-H do VM em mulheres com DFP comparado as mulheres assintomáticas já havia sido relatada anteriormente⁴⁶, com a diferença média sendo bastante

semelhante entre o estudo anterior e o presente. Curiosamente, Park e Hopkins²⁶ relataram redução de 12% do reflexo-H do VM em indivíduos saudáveis após dor no joelho anterior imediatamente induzida (injeção de solução salina hipertônica). Os achados deste estudo I mostraram que o reflexo-H do VM foi 41,7% menor em mulheres com DFP em comparação as mulheres assintomáticas. A maior diferença em nosso estudo pode ser explicada pela presença de dor crônica em mulheres com DFP. Conforme relatado recentemente³², existe associação entre a cronicidade dos sintomas e a amplitude do reflexo-H do VM. Esses achados podem sugerir intervenções precoces com o objetivo de aumentar a excitabilidade da via do reflexo do estiramento monossináptico, como facilitação córtico-motora por tarefas de atenção-orientadas ou estimulação magnética transcraniana⁵⁵, exercícios proprioceptivos⁵⁶, estimulação sensorial⁵⁷, ou mesmo condicionamento operante reflexo⁵⁸, podem contribuir para o atual tratamento baseado em evidências para mulheres com DFP⁵⁹. No entanto, essas intervenções devem ser testadas em ensaios clínicos randomizados antes da implementação na prática clínica.

Semelhante ao reflexo-H do VM, a amplitude do reflexo-T patelar foi menor em mulheres com DFP em comparação mulheres assintomáticas. Apesar de algumas diferenças entre os reflexos H e T, ambos são mediados pela mesma via espinal, pois a ativação dos aferentes de Ia provoca o impulso excitatório que leva às descargas motoneuronais, que podem ser avaliadas por meio dos reflexos H ou T. No entanto, o reflexo-H é gerado pela estimulação elétrica direta dos aferentes de Ia e, portanto, ignora os fusos musculares, produzindo um disparo único e sincrônico^{24,51}. Por outro lado, o reflexo-T é provocado por uma percussão no tendão que estimula as terminações primárias dos fusos musculares, gerando assim, uma descarga mais prolongada nos aferentes Ia e, portanto, também depende da sensibilidade ao alongamento das terminações primárias, propriedade que pode ser alterada pela atividade dos eferentes γ ²⁴. Além disso, os reflexos H e T têm se comportado diferentemente em função da variedade de estímulos condicionantes. Por exemplo, acredita-se que o reflexo-T seja menos sensível a alguns protocolos de condicionamento projetados para avaliar os níveis de inibição pré-sináptica⁴². Possivelmente, isso poderia ocorrer devido ao potencial pós-tetânico dos terminais Ia associados à explosão prolongada de picos⁴². Portanto, como os mecanismos específicos responsáveis pela excitabilidade prejudicada do reflexo de estiramento em indivíduos com DFP não são compreendidos, a questão de saber se a excitabilidade do reflexo-T alterada seria observada em pessoas com DFP não poderia ter sido respondida antes do presente estudo.

Tomados em conjunto com as fortes correlações encontradas entre o reflexo-H do VM e o reflexo-T patelar, implementar a avaliação da excitabilidade do reflexo de estiramento em indivíduos com DFP pode ser um bom substituto para o reflexo-H no cenário da pesquisa, pois é mais fácil e mais barato. Além disso, também pode ser implementado em clínicas especializadas que têm acesso a eletromiografia de superfície. Do ponto de vista clínico, é importante avaliar o estado das vias neurofisiológicas da coluna vertebral pré e pós-intervenções, uma vez que recuperar a excitabilidade do reflexo de estiramento pode ser uma estratégia (ainda não explorada) para manter os ganhos obtidos durante os programas de reabilitação³².

Limitações do estudo

Quatro participantes do grupo DFP tiveram o membro dominante diferente do grupo controle. Assim, como algumas diferenças biomecânicas e neurofisiológicas entre membros dominantes e não dominantes que podem ter influenciado os resultados atuais, são necessários mais estudos para investigar possíveis diferenças neurofisiológicas entre membros dominantes e não dominantes em pacientes com DFP. Além disso, alguns estudos que avaliaram o reflexo-T patelar criaram dispositivos para segurar firmemente o martelo de reflexo na posição desejada e automatizaram o martelo, de modo a aplicar força igual a cada percussão no tendão^{44,60}. O método utilizado no presente estudo pode ter envolvido alguma variação na força que foi aplicada entre as percussões no tendão. No entanto, optamos por manter o reflexo-T patelar o mais clínico possível, sem nenhum controle mecânico de posição e força, a fim de fornecer achados que sejam de fato clinicamente aplicáveis.

2.5 CONCLUSÃO DO ESTUDO I

Este estudo fornece uma opção clinicamente viável (ou seja, o reflexo-T) para avaliar a excitabilidade das vias espinais associadas à DFP, sem ter que lidar com o controle rigoroso da estimulação elétrica e o sofisticado aparato envolvido na avaliação do reflexo-H. Juntamente com as fortes correlações positivas entre o reflexo-H do VM e o reflexo-T patelar, os presentes achados indicam que os clínicos podem considerar o uso do reflexo-T patelar para avaliar a excitabilidade da via do reflexo de estiramento em mulheres com DFP no cenário clínico.

CAPÍTULO 3 – ESTUDO II

Estudo II – *Is quadriceps H-reflex excitability a risk factor for patellofemoral pain?*

O estudo II foi publicado no periódico científico *Medical Hypotheses* (fator de impacto: 1.322)

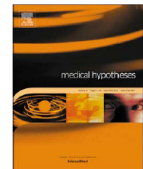
Medical Hypotheses 108 (2017) 124–127



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Medical Hypotheses

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mehy



Is quadriceps H-reflex excitability a risk factor for patellofemoral pain?



Marcella Ferraz Pazzinatto^{a,*}, Danilo de Oliveira Silva^{a,b}, Evangelos Pappas^c,
Fernando Henrique Magalhães^d, Fábio Mícolis de Azevedo^a

^a University of São Paulo State, School of Science and Technology, Physical Therapy Department, Presidente Prudente, Brazil

^b La Trobe Sports and Exercise Medicine Research Centre, School of Allied Health, La Trobe University, Bundoora, Victoria, Australia

^c The University of Sydney, Faculty of Health Sciences, Sydney, Australia

^d University of Sao Paulo, School of Arts, Sciences, and Humanities, Sao Paulo, Brazil

INTRODUÇÃO DO ESTUDO II

As desordens de joelho são causas comuns de incapacidade física que afetam milhões de pessoas ao redor do planeta⁶¹. Dentre as diversas disfunções da articulação do joelho, a dor femoropatelar (DFP) é uma das mais comumente encontrada em clínicas ortopédicas¹. DFP é definida como dor ao redor ou atrás da patela, que é agravada por atividades que aumentam as forças compressivas na articulação femoropatelar tais como agachamento, subida e descida de escada, permanecer sentado por tempo prolongado e corrida⁴. A prevalência de DFP em mulheres com idade entre 18 e 35 anos é de 13%⁷. Além disso, a taxa de incidência é maior em mulheres comparado aos homens, sendo que as mulheres apresentam 2,23 vezes mais chance de desenvolver DFP⁶. Evidências recentes sugerem que a DFP pode ser um fator predisponente para osteoartrite femoropatelar^{35,36}, associado a um alto ônus econômico e clínico, em termos de custos diretos e indiretos relacionados à saúde^{62,63}.

Grande variedade de alterações biomecânicas (a nível de quadril, joelho e tornozelo) tem sido associados com o patomecanismo subjacente a DFP^{16,18,64,65}. No entanto, os tratamentos baseados em evidências não são eficazes a longo prazo, com mais de 50% dos pacientes relatando sintomas contínuos após o tratamento²⁷. Esse achado indica que os

mecanismos por trás da DFP atualmente não são totalmente compreendidos e/ou não estão sendo adequadamente abordados²⁷.

A investigação de alterações neurofisiológicas associadas à DFP forneceu novas informações para entender a fisiopatologia da DFP^{31,32,66}. Por exemplo, De Oliveira Silva e colaboradoras relataram que a amplitude do reflexo-H do VM é menor em mulheres com DFP em comparação as mulheres assintomáticas⁴⁶. Os autores especularam que a excitabilidade dos reflexos espinais pode ser uma ferramenta promissora para discriminar mulheres com DFP na prática clínica⁴⁶. No entanto, o desenho transversal dessa pesquisa não informa se a excitabilidade reduzida está relacionada ao desenvolvimento da DFP ou simplesmente a sua consequência. Portanto, a hipótese é que a redução da excitabilidade do reflexo espinal monossináptico do quadríceps pode ser um fator de risco para a DFP. Se a hipótese for comprovada correta, pode ajudar na identificação precoce de indivíduos com DFP. Caso contrário, pode ajudar a entender a excitabilidade reduzida como consequência da dor a longo prazo, o que pode estar interferindo na recuperação de indivíduos com DFP em longo prazo. Além disso, explorar essa hipótese pode lançar as bases da reabilitação e prevenção estratégias projetadas para evitar/tratar o desenvolvimento da DFP e sua progressão putativa à osteoartrite do joelho. Este artigo explora detalhadamente cada ponto envolvido na formulação da hipótese. Além disso, são discutidas orientações para pesquisas futuras e possíveis implicações clínicas.

3.1 PROGNÓSTICO DA DOR FEMOROPATELAR

As pesquisas que se propõem a acompanhar indivíduos com DFP por longos períodos de tempo fornecem informações relevantes a respeito das características desta desordem musculoesquelética. Rathleff e colaboradores (2016) acompanharam 504 adolescentes (entre 15 e 19 anos) com dor no joelho e observaram que 55% deles continuavam reportando dor após dois anos, sendo que os adolescentes diagnosticados com DFP no início da pesquisa tinham maior risco de apresentar dor após 2 anos do que aqueles adolescentes com dor no joelho devido a outras desordens³³. Dentre os adolescentes com DFP, 71% reduziram ou pararam completamente de praticar atividades esportivas após os dois anos e mais da metade deles relataram que sentiam dores no joelho diariamente ou várias vezes durante a semana³³. Estes resultados evidenciam que a DFP tem elevado potencial para a cronicidade e que há necessidade de medidas preventivas através de tratamento precoce baseado em evidências.

Porém, mesmo com a realização de tratamentos que apresentam evidência científica, o prognóstico continua sendo desfavorável. Collins e colaboradores (2013) destacaram que 40% de um total de 310 indivíduos com DFP, que receberam diferentes tipos de tratamento, classificaram a sua recuperação global entre “melhora moderada” e “pior do que nunca” após um ano do término do tratamento³⁴. Ou seja, quase metade dos participantes do estudo não obtiveram a resolução dos sintomas após o tratamento. A identificação de fatores que podem afetar o prognóstico da DFP fornece informações sobre características que podem prever a evolução clínica dos pacientes. Diante disso, Collins e colaboradores (2013) identificaram que a presença dos sintomas da DFP por longos períodos, juntamente com a pontuação inferior a 70 no questionário AKPS, são indicadores consistentes de mau prognóstico e estão associados com a piora da dor e da severidade dos sintomas dentro de um período de até oito anos^{27,34}. Acompanhando os mesmos 310 indivíduos com DFP por cerca de 5 a 8 anos, foi possível observar que grande parte dos que responderam os questionários continuavam apresentando sinais e sintomas de DFP, mesmo depois de terem recebido tratamento no início da pesquisa²⁷.

Dessa forma, essas pesquisas destacam a necessidade da elaboração de medidas preventivas para reduzir a proporção de indivíduos com DFP que desenvolvem dor severa de longa duração^{27,33,34}. Mas, para um tratamento ser bem-sucedido, não pode ter como objetivo exclusivo a redução dos sintomas, deve atuar também sobre as causas e fatores de risco associados à desordem. No entanto, a etiologia da DFP permanece desconhecida³⁰ e este pode ser um dos principais motivos responsáveis pela ineficiência dos tratamentos para DFP³⁴, especialmente em longo prazo. Atualmente, além das alterações biomecânicas, anatômicas e de força muscular têm-se investigado a associação entre alterações neurofisiológicas e a presença de DFP^{31,32}.

3.2 PROGRESSÃO DA DFP PARA OSTEOARTRITE DE JOELHO

A osteoartrite de joelho é uma doença degenerativa, caracterizada por perda de cartilagem articular e inflamação sinovial, levando a rigidez, inchaço, dor e perda de mobilidade articular⁶⁷. Woolf e Pflieger (2003) publicaram, no Boletim da Organização Mundial da Saúde, uma estimativa de que no ano de 2020 a osteoartrite será a quarta maior causa de incapacidade funcional em adultos e idosos, sendo que, em 1990 (apenas 30 anos antes) esta doença ocupava a oitava posição⁶⁸. Além disso, em 2011 foram realizadas perto de 500.000 artroplastias totais de joelho em decorrência de osteoartrite nos Estados Unidos, e estima-se que essa quantidade

de procedimentos cirúrgicos aumente para 3,5 milhões em 2030⁶³. Estes dados alarmantes enfatizam a importância do desenvolvimento de medidas preventivas e curativas que possam reduzir os gastos públicos com o gerenciamento da osteoartrite. Caso a DFP seja de fato uma precursora da osteoartrite, como vem sendo sugerido recentemente³⁵, um bom gerenciamento dessa desordem musculoesquelética deverá agir diretamente na prevenção da osteoartrite, que cresce exponencialmente em número de casos^{63,68}.

Esta hipótese de continuidade/progressão ganhou força à medida que estudos como o de Utting e colaboradores (2005) foram publicados. Neste estudo, 22% dos indivíduos submetidos a artroplastia de joelho em decorrência de osteoartrite na articulação femoropatelar, relataram a presença de dor crônica, com duração de aproximadamente 16 anos e início ainda na fase adulta jovem (18 anos)⁶⁹. No entanto, apenas 6% dos indivíduos que realizaram tratamento cirúrgico para tratamento da osteoartrite tibiofemoral relataram presença de dor prévia, mas por um tempo reduzido, menos de 10 anos⁶⁹. Além disso, uma revisão sistemática recentemente publicada⁷⁰ conseguiu compilar os dados de prevalência de osteoartrite de joelho provenientes de onze estudos, e identificaram que 39% das pessoas com dor no joelho apresentavam sinais radiológicos compatíveis com a presença de osteoartrite na articulação femoropatelar⁷⁰. Indivíduos com osteoartrite moderada neste compartimento do joelho apresentam níveis mais elevados de dor e limitações funcionais quando comparados a indivíduos com osteoartrite tibiofemoral moderada⁷¹.

Durante o terceiro encontro bienal dos pesquisadores de DFP, foi considerada a possibilidade da osteoartrite como progressão da DFP³⁰. Devido ao curto espaço de tempo desde este encontro, que ocorreu em 2013, até os dias atuais ainda não existem evidências claras (estudos prospectivos de alta qualidade) desta relação. No entanto, uma das mais renomadas pesquisadoras na área da DFP relatou algumas similaridades entre indivíduos com DFP e osteoartrite femoropatelar³⁵. Em um editorial, a pesquisadora Kay Crossley revela que em ambas as condições, os indivíduos podem apresentar mau alinhamento patelar, disfunções no quadríceps e nos abdutores de quadril, bem como dificuldade para subir e descer escadas e padrão semelhante de dor na região do joelho³⁵. A argumentação deste editorial foi evidenciada pela revisão narrativa de Wyndow e colaboradores (2016), a qual enfatiza que diversas alterações biomecânicas como instabilidade patelar, disfunção e atrofia dos músculos do quadríceps femoral, mau alinhamento dinâmico do joelho, entre outras, parecem estar presentes tanto em indivíduos com DFP quanto indivíduos com osteoartrite de joelho³⁶.

Estes estudos reforçam que a hipótese de continuidade/progressão pode ser verdadeira, e, como destacado por Crossley (2014), se a DFP é um fator de risco ou um sinal de início da osteoartrite femoropatelar, então a DFP deve ser objeto de mais pesquisas e financiamentos, podendo ser considerada o estágio inicial de uma doença autolimitante que gera gastos elevados aos sistemas públicos e privados de saúde ao redor do mundo³⁵. Diante deste cenário, faz-se necessário investigar e tentar identificar as causas da DFP, pois só assim será possível traçar planos de tratamento eficientes capazes de reverter o atual prognóstico desfavorável da DFP^{27,34}, como explorado mais detalhadamente a seguir.

3.3 DOR FEMOROPATELAR E A MODULAÇÃO DO REFLEXO-H

Como a DFP é uma desordem musculoesquelética multifatorial, existem várias alterações biomecânicas associadas a essa condição. Fatores que associados à DFP incluem déficits de força no quadril e quadríceps⁷² e atraso na ativação do VM entre outros⁷³. Aminaka e colaboradores²² relataram menor tempo de ativação do VM em indivíduos com DFP em comparação com controles assintomáticos durante subida e descida de escada. Os autores levantaram a hipótese de que as entradas sensoriais aferentes de uma articulação lesada podem gerar respostas motoras alteradas devido à ativação inibitória do interneurônio que atua na via eferente motora, levando a diminuição na ativação muscular²². Essa ativação diminuída ou inibição muscular pode estar associada a mecanismos periféricos, espinais e supraespiniais. Nesse sentido, uma revisão sistemática⁷⁴ mostrou menor taxa de ativação central do quadríceps em indivíduos com dor anterior no joelho em comparação com indivíduos com lesão do ligamento cruzado anterior, demonstrando que os déficits de ativação do quadríceps estão provavelmente associados à dor anterior no joelho. Outro estudo que utilizou o Mapeamento de Estimulação Magnética⁶⁶ mostrou que indivíduos com DFP apresentaram redução no volume do mapa e localização mais anterior da representação dos músculos quadríceps, o que pode estar associado à menor excitabilidade corticomotora do quadríceps nos indivíduos com DFP. No entanto, nenhum estudo explorou diretamente se mecanismos neurofisiológicos específicos podem ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento de DFP.

Nesse sentido, reflexo-H, é uma técnica experimental não invasiva que pode fornecer informações relevantes sobre mecanismos neurofisiológicos que regulam a excitabilidade dos motoneurônios da coluna vertebral²⁴. O reflexo-H foi descrito pela primeira vez por Paul Hoffmann em 1910⁷⁵, é considerado equivalente ao reflexo de estiramento gerado pela

estimulação elétrica e pode ser obtido em diferentes músculos, como sóleo, flexor radial do carpo e quadríceps femoral²³. Em um estudo usando essa técnica, Park e Hopkins²⁶ identificaram uma redução de 12% no pico do reflexo-H de indivíduos sem dor após a indução da dor por solução salina hipertônica estéril no bloco de gordura infrapatelar²⁶. Seus achados sugerem que a presença de dor pode ser um dos fatores responsáveis pela inibição da excitabilidade da via reflexa. No entanto, esse resultado não pode ser extrapolado para indivíduos com DFP, pois há particularidades dos sintomas da DFP que devem ser levadas em consideração, como o fato de os sintomas persistirem por longos períodos²⁷, dor intermitente²⁸ e localização difusa da dor, variando da região anterior do joelho, áreas ao redor da patela até áreas mediais da coxa, sendo altamente individuais⁴⁷.

Considerando essas características de indivíduos com DFP e com evidências sugerindo que a dor pode estar relacionada à inibição muscular, nosso grupo de pesquisa iniciou uma nova linha de pesquisa^{32,46}, pensando além dos fatores biomecânicos proximais, locais e distais que têm sido amplamente estudados na pesquisa de PFP^{3,16,30}. Para explorar os mecanismos neurofisiológicos associados à DFP, relatamos que mulheres com DFP apresentaram menor amplitude do reflexo-H do VM em comparação com mulheres assintomáticas⁴⁶. Diante desses resultados, um estudo subsequente demonstrou que a amplitude reduzida do reflexo H da VM está associada ao maior nível de dor, menor função física autorreferida e maior cronicidade da dor em mulheres com DFP³². Portanto, verificou-se que mulheres que apresentam sintomas de DFP por mais tempo também apresentam excitabilidade reduzida do reflexo-H do VM³². No entanto, devido ao desenho transversal do estudo, não pudemos explorar nenhuma relação de causa/efeito.

3.4 HIPÓTESES

Não há estudos prospectivos investigando a relação entre menor excitabilidade do reflexo-H e o desenvolvimento de DFP. Com base na identificação de menor excitabilidade do reflexo-H do VM em mulheres com DFP⁴⁶ e na forte associação entre a amplitude do reflexo-H e a cronicidade da DFP³² [17], duas hipóteses são plausíveis: (1) a redução na excitabilidade do α -motoneurônio é um fator de risco para DFP; Ou, (2) a redução na excitabilidade do reflexo-H é uma consequência a longo prazo da dor. Propomos um novo estudo em que medimos a excitabilidade do reflexo-H na avaliação inicial em um grande número de mulheres saudáveis e as seguimos longitudinalmente para o aparecimento dos primeiros sintomas da DFP. Além

das medidas do reflexo-H, uma avaliação completa dos mecanismos neurofisiológicos subjacentes (incluindo avaliações periféricas, espinais e supraespinais) pode fornecer uma visão mais completa dos supostos mecanismos associados ao desenvolvimento da DFP.

Avaliação das hipóteses

Para explorar as hipóteses levantadas acima, avaliaremos se o reflexo-H basal é um fator de risco para o desenvolvimento de DFP. Pretendemos acompanhar longitudinalmente a excitabilidade do reflexo-H e o aparecimento dos primeiros sintomas da DFP em uma coorte de mulheres assintomáticas. Além disso, em uma amostra menor da coorte, a excitabilidade do reflexo-H do VM será avaliada mensalmente por seis meses, para obter informações importantes sobre a confiabilidade a longo prazo das medições do reflexo-H do VM.

3.5 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO ESTUDO II

Clinicamente, seria importante identificar qual hipótese será confirmada. Se o reflexo-H é um fator de risco para a DFP, é necessária a implementação de estratégias para aumentar a excitabilidade da via reflexa monossináptica, uma vez que a alteração pode ser identificada mesmo sem a presença de todos os sintomas da DFP. Portanto, algumas intervenções podem ser usadas como prevenção para evitar o desenvolvimento de DFP, bem como sua progressão para osteoartrite do joelho. Por outro lado, se o reflexo-H é uma consequência da DFP, ainda é necessário gerenciá-lo, a fim de melhorar o prognóstico da DFP e aumentar a eficiência do tratamento da DFP em longo prazo, devido à sua associação com maior nível de dor, menor função física autorreferida e maior cronicidade da dor³².

Tais intervenções preventivas ou de reabilitação somente serão possíveis se o reflexo-H for modificável. Foi recentemente demonstrado que o condicionamento operante do reflexo espinal pode modificar a atividade das vias da medula espinal, afetando o comportamento motor associado⁵⁸. Além disso, uma revisão sistemática⁷⁶ demonstrou que a estimulação elétrica nervosa transcutânea é uma maneira eficaz de aumentar a ativação voluntária do músculo quadríceps. Assim, tratamentos de estimulação elétrica nervosa transcutânea podem levar ao aumento do reflexo-H do VM em mulheres com DFP. Além disso, intervenções como crioterapia⁷⁷, exercícios proprioceptivos⁵⁶ e estimulação sensorial⁵⁷ podem aumentar a excitação da medula espinal, aumentando a disponibilidade de entradas descendentes e/ou

periféricas, o que pode fornecer a melhor maneira de recuperar a excitabilidade reflexa⁷⁸. Essas estratégias podem ser consideradas em combinação com intervenções bem estabelecidas baseadas em evidências para mulheres com PFP⁷⁹.

CAPÍTULO 4 – ESTUDO III

Estudo III – A alteração da modulação do reflexo-H é um fator de risco para DFP? Estudo prospectivo

Este estudo encontra-se em fase de finalização, em revisão pelos autores e será submetido ao periódico científico *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* (fator de impacto: 2.697).

Devido as altas taxas de incidência da DFP⁵ e a potencial progressão para osteoartrite³⁰, o desenvolvimento de medidas preventivas faz-se necessário. No entanto, isso só é possível após a identificação dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da DFP. Lankhorst e colaboradores (2012) reuniram, em uma revisão sistemática, sete estudos prospectivos, com o intuito de identificar os principais fatores de risco para DFP⁷². Estes estudos acompanharam os participantes por um período que variou de 6 semanas a 3 anos, sendo possível identificar, por meio de meta-análise, que a fraqueza dos músculos extensores de joelho está associada a um maior risco de desenvolver DFP no futuro⁷². O número reduzido de artigos incluídos nessa revisão revela a escassez de estudos prospectivos que visam identificar os fatores de risco associados ao surgimento da DFP. Diante disso, Lankhorst e colaboradores (2013) reuniram 47 estudos de caráter transversal caso-controle para investigar fatores que possivelmente poderiam estar associados a presença de DFP³⁷. No entanto, numa perspectiva prática, estes fatores têm se mostrando frágeis por estudos subsequentes, seja pela falta de confirmação acerca da sua associação com a DFP, seja pela ineficiência de intervenções focadas nesses fatores para o tratamento da DFP²⁷. Por exemplo, um dos fatores elencados, o aumento do ângulo Q, mostrou-se, em um estudo posterior conduzido pelo nosso grupo de pesquisa⁸⁰, incapaz de diferenciar indivíduos com e sem DFP. Portanto, viola-se a hipótese inicial que sustentaria este parâmetro como um fator de risco para o desenvolvimento dessa desordem⁸⁰. Fatores como fraqueza dos músculos extensores de joelho e de abdutores de quadril³⁷ também apresentam fragilidade, pois os estudos que visaram intervir nestas alterações identificaram altas taxas de reincidência de DFP²⁷. De forma semelhante, fatores de risco como o deslocamento patelar³⁷ também apresentaram limitações, pois os estudos que visaram tratar os músculos estabilizadores da patela não identificaram boa resolução dos sintomas em médio e longo prazo^{27,34}.

Dessa forma, identifica-se baixo sucesso nos tratamentos da DFP voltados para o fortalecimento muscular (ex: fortalecimento dos músculos do quadríceps e quadril)^{81,82}, uma vez que os ganhos obtidos não se mantêm por períodos prolongados²⁷. A literatura recente sugere que esses resultados insatisfatórios estejam provavelmente associados a uma incorreta identificação das causas e dos fatores de risco relacionados a DFP⁸³. Sendo assim, é necessário expandir o conhecimento acerca da relação causa-efeito no que tange a alteração na excitabilidade da via do reflexo-H em indivíduos com DFP. O entendimento mais completo em relação à alteração na excitação das vias espinhais que regulam a excitabilidade dos motoneurônios do quadríceps é essencial para a compreensão dos mecanismos neurofisiológicos associados a DFP. Consequentemente, um estudo longitudinal faz-se necessário a fim de investigar em que momento do desenvolvimento da DFP as alterações na excitabilidade dessa via reflexa são instaladas. Possivelmente, estratégias de tratamento que visem normalizar a excitabilidade dessa via reflexa possam ser utilizadas para melhorar os resultados do tratamento conservador a longo prazo.

No entanto, até o presente momento, não foi possível inferir acerca da relação causa-efeito entre essa alteração na excitabilidade do reflexo-H e o desenvolvimento da DFP, já que apenas estudos de caráter transversal foram realizados^{31,32,84}. Com base na identificação da diminuição da excitabilidade do reflexo-H do VM em mulheres com DFP e na forte associação entre a amplitude do reflexo-H e cronicidade da DFP evidenciada em nossos recentes estudos^{31,32}, duas hipóteses podem ser levantadas: (1) a redução na excitabilidade dos motoneurônios é um precursor (fator de risco) da DFP; ou (2) essa redução na excitabilidade do reflexo-H é um subproduto da DFP em longo prazo. Nesse sentido, o presente estudo pretende, de forma inédita, acompanhar longitudinalmente a excitabilidade do reflexo-H e o surgimento dos primeiros sintomas da DFP em mulheres até então assintomáticas, com o intuito de investigar essas hipóteses e averiguar essa possibilidade de causalidade.

Diante do exposto, o objetivo principal foi investigar, através de um estudo longitudinal de um ano, se a excitabilidade do reflexo-H do VM é um fator de risco para a dor femoropatelar, ou seja, a amplitude do reflexo-H é capaz de prever o surgimento de DFP. Os objetivos secundários foram: (i) comparar a amplitude do reflexo-H do VM de mulheres que vierem a desenvolver DFP nesse período com a amplitude do reflexo-H do VM de mulheres assintomáticas (que não desenvolverem a DFP no período); (ii) comparar a amplitude do reflexo-H do VM de mulheres com DFP em diferentes momentos ao longo do período de um ano de acompanhamento; (iii) comparar os níveis de dor e de limitação funcional, por meio de

questionários e testes clínicos, de mulheres com DFP em diferentes momentos ao longo dos um ano de acompanhamento

4.1 METODOLOGIA DO ESTUDO III

Trata-se de um estudo coorte prospectivo observacional que foi realizado no Laboratório de Biomecânica e Controle Motor (LABCOM) da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho em Presidente Prudente – São Paulo. De acordo com Peduzzi e colaboradores (1996), que sugere um mínimo de 10 voluntários para cada variável independente analisada no modelo de regressão logística⁸⁵, as variáveis avaliadas neste estudo serão: amplitude do reflexo-H do VM, idade, índice de massa corporal (IMC) e qualidade de vida. Diante disso, seriam necessárias, ao menos, 40 voluntárias. No entanto, levando-se em conta os valores de prevalência em mulheres com DFP (13%)⁷, o objetivo era recrutar cerca de 150 mulheres para que ao final fosse possível contar com um número razoável de voluntárias com DFP para realizar as comparações entre grupos. Nesse sentido, um estudo demonstrou poder estatístico suficiente ($\beta > 80\%$) para comparação da amplitude máxima do reflexo-H do VM entre mulheres com e sem DFP, contendo 15 mulheres em cada grupo³¹.

As voluntárias recrutadas deveriam se enquadrar nos seguintes critérios: ter idade entre 18 e 22 anos e não apresentar sinal ou sintoma de qualquer patologia ou trauma no joelho, não apresentar dor referida vinda da coluna espinal e/ou não ter realizado tratamento cirúrgico, fisioterapêutico ou medicamentoso prévio (pelo menos 6 meses) para qualquer dor e/ou lesão de membros inferiores. Para garantir o controle quanto a homogeneidade dos hábitos comportamentais das participantes (exemplo: quantidade de tempo sentada), optou-se por recrutar a amostra em universidades da cidade de Presidente Prudente – São Paulo. Antes de qualquer procedimento experimental, as participantes foram informadas a respeito da natureza da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Instrumentação

A instrumentação utilizada para a captação do reflexo-H do VM foi a mesma utilizada e previamente descrita no estudo I.

Procedimentos experimentais

Previamente às medidas eletrofisiológicas, foi realizada uma entrevista para obtenção de dados pessoais, antropométricos, além da aplicação dos questionários AKPS e KOOS para avaliação da função e qualidade de vida relacionada ao joelho, respectivamente. O AKPS é um questionário de 13 itens que avalia sintomas e limitações funcionais associadas com DFP. A pontuação do questionário varia de 0 a 100, sendo a pontuação máxima total de 100 indicando que não há limitação funcional⁸. A subescala de qualidade de vida do *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS QoL) é composta por de 4 itens com respostas variando de 0 a 4 e depois transformada em escala de 0 a 100, sendo 0 representando problemas extremos de joelho e 100 não representando problemas no joelho⁸⁶.

Para obtenção das medidas eletrofisiológicas, todas as participantes deveriam permanecer em decúbito dorsal com os membros superiores estendidos longitudinalmente ao lado do tronco e a cabeça em posição neutra. Com os membros inferiores levemente flexionados, cerca de 15° de flexão de joelho, suportados por uma almofada sob a fossa poplíteia⁸⁷. As participantes utilizaram protetores auriculares para evitar possíveis distrações e foram orientadas a permanecer completamente relaxadas mantendo os olhos fechados e evitando qualquer esforço voluntário durante as coletas⁸⁷. A artéria femoral foi localizada por meio de palpação e o eletrodo de estimulação foi posicionado lateralmente, sobre o nervo femoral^{32,87}. As avaliações do reflexo-H e da onda-M foram realizadas em ambos os membros inferiores. A ordem de avaliação dos membros foi definida aleatoriamente para cada indivíduo.

Inicialmente, a curva de recrutamento do reflexo-H foi obtida pelo aumento progressivo da intensidade do estímulo elétrico (em incrementos de 0,5 mA), até encontrar o maior reflexo-H, medido pela amplitude pico-a-pico do sinal eletromiográfico não retificado exibido em um osciloscópio. Ao determinar a intensidade do estímulo necessária para evocar a máxima amplitude do reflexo-H (Hmax), foi obtida uma amostra de 10 Hmax (figura 1). O reflexo-H no músculo VM apresenta valores muito bons de reprodutibilidade tanto intersessão (Coeficiente de correlação intraclassa [CCI], 0,95)⁵² quanto intrassessão (CCI 0,98)⁸⁸. Além disso, Doguet e Jubeau⁵² reportaram maior ocorrência e reprodutibilidade do reflexo-H no músculo VM do que no músculo vasto lateral (VL) (CCI 0,28). Portanto, avaliar o reflexo-H do músculo VM parece ser mais apropriado que o reflexo-H do músculo VL.

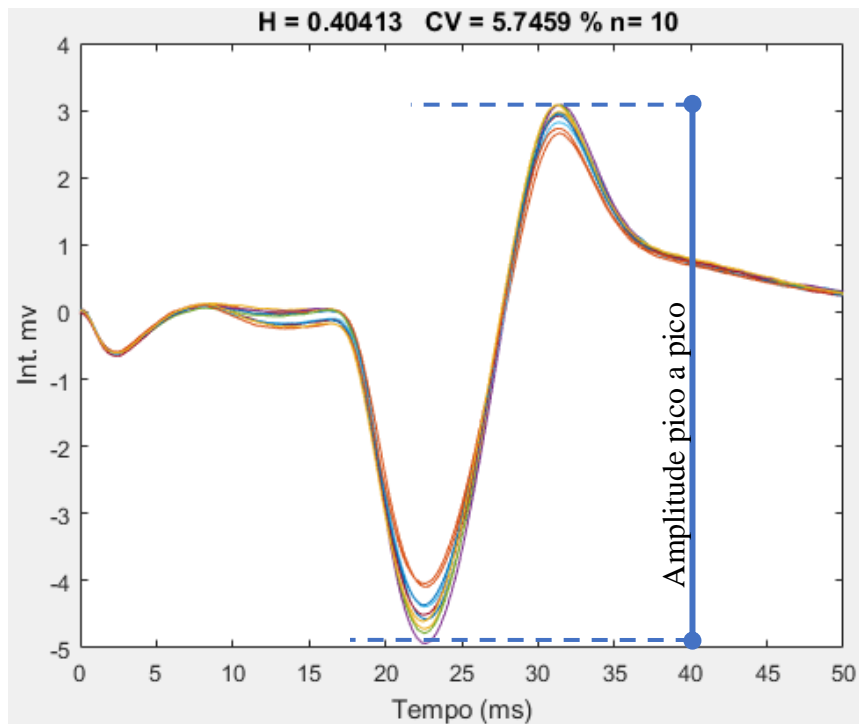


Figura 1. Ilustração das 10 Hmax e os pontos utilizados para o cálculo da amplitude máxima pico a pico do reflexo-H

Após a avaliação do Hmax, foram evocadas 4 ondas motoras máximas (Mmax). A amplitude da onda M aumenta com o aumento da intensidade do estímulo elétrico até atingir um platô, portanto, estímulos supramáximos foram usados para evocar a Mmax. Em estudos com reflexo-H, é altamente recomendado a normalização da amplitude da resposta reflexa em função da onda Mmax⁸⁹, obtendo-se assim uma relação Hmax/Mmax que permite posteriores comparações do reflexo-H entre indivíduos, sem que variáveis inerentes a captação da resposta muscular (e.g. impedância da pele, camada de gordura, posicionamento dos eletros, geometria muscular, etc.) “contaminem” a medida⁹⁰.

Delineamento experimental

Por se tratar de um estudo coorte prospectivo observacional foram realizadas ao menos duas avaliações para obtenção dos sinais eletrofisiológicos, sendo uma por ano. Entre estas avaliações anuais, as participantes foram acompanhadas por meio de entrevistas (a cada 3 meses) para detectar o possível surgimento dos sintomas da DFP. Em casos suspeitos, as voluntárias compareceram ao laboratório para confirmar a presença da DFP. As voluntárias que reportaram dor no joelho de início insidioso há pelo menos um mês; dor na região anterior, peri ou retropatelar do joelho em pelo menos duas das seguintes atividades: agachamento, subida

ou descida de escadas, salto, corrida ou permanecer sentado ou ajoelhado por tempo prolongado; além de apresentarem um episódio de dor de pelo menos 30mm na escala visual analógica de dor (0-100mm) no último mês foram incluídas no grupo DFP e realizaram uma avaliação complementar. No caso de alguma voluntária apresentar sintomas de outras lesões ou desordens musculoesqueléticas de membros inferiores (lesão de ligamentos, fraturas, tendinites) elas foram excluídas da pesquisa e não participaram das avaliações restantes.

A avaliação complementar foi realizada no momento em que foi detectado o surgimento da DFP e era composta por uma nova avaliação nos mesmos moldes das avaliações anuais pré-determinadas.

Processamento dos dados

Os sinais eletromiográficos que foram armazenados em um disco rígido e posteriormente processados em ambiente MatLab®. Para cada participante, a Mmax foi definida como a máxima amplitude pico-a-pico observada entre as 4 Mmax obtidas. A média do Hmax foi proveniente da amplitude pico-a-pico de todas as 10 Hmax.

Análise estatística

Para a análise estatística, foi utilizado o *software Statistical Software for Social Sciences* (SPSS Inc. Chicago, IL) versão 18.0. Primeiramente, os dados foram explorados em média, desvio padrão, distribuição em histogramas, curtose e simetria. Os dados foram testados quanto a distribuição normal pelo teste Kolmogorov-Smirnov. E para todos os testes o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

A amplitude do reflexo-H do VM obtido na avaliação inicial foi comparado entre os grupos DFP e controle para determinar se existe diferença entre os grupos antes mesmo do desenvolvimento da DFP, por meio do teste t para amostras independentes.

Além disso, para detectar as diferenças entre os níveis de dor e de limitação funcional das mulheres que desenvolverem DFP durante o período do estudo, foi utilizado a ANOVA de um fator com medidas repetidas foi utilizada para comparar os valores obtidos pelos questionários e testes clínicos nas avaliações inicial, complementar (no momento do surgimento da DFP) e final. Para todos os testes ANOVA significativos, comparações post-hoc consistindo em testes t pareados foram empregadas usando um ajuste de Bonferroni. Também foram

calculados as diferenças médias, intervalo de confiança de 95% e tamanhos de efeito (D de Cohen) para cada comparação *post-hoc*. As diretrizes para interpretação do D de Cohen são: 0 a 0,40 efeito pequeno, 0,41 a 0,70 efeito moderado, 0,71 ou efeito grande⁵⁴.

Para explorar quais fatores podem melhor prever o desenvolvimento de DFP, foi criado um modelo de entrada forçada de regressão logística binomial. Os fatores que foram investigados como possíveis variáveis preditivas foram: amplitude do reflexo-H do VM (%Mmax); capacidade funcional; qualidade de vida e IMC. O valor R^2 do Nagelkerke foi usado para determinar a explicação da variação. A estatística de Wald foi usada para indicar a contribuição relativa de cada variável na determinação do desenvolvimento de DFP. Os valores de Wald foram considerados significativos quando $p < 0,05$. O Odds ratio (intervalo de confiança de 95%) também foi relatado para cada variável preditora, que é um indicador da mudança nas probabilidades resultantes de uma alteração unitária no preditivo. Pressupostos de linearidade, independência de erros e multicolinearidade foram verificados para garantir que nenhum deles fosse violado⁹¹.

4.2 RESULTADOS DO ESTUDO III

Foram recrutadas 150 mulheres assintomáticas, as quais realizaram a avaliação inicial e 114 retornaram para o follow-up, totalizando 24% de perda amostral. As razões pela descontinuidade no estudo estão apresentadas no fluxograma (figura 2). Das 114 mulheres, 38 desenvolveram DFP (33%).

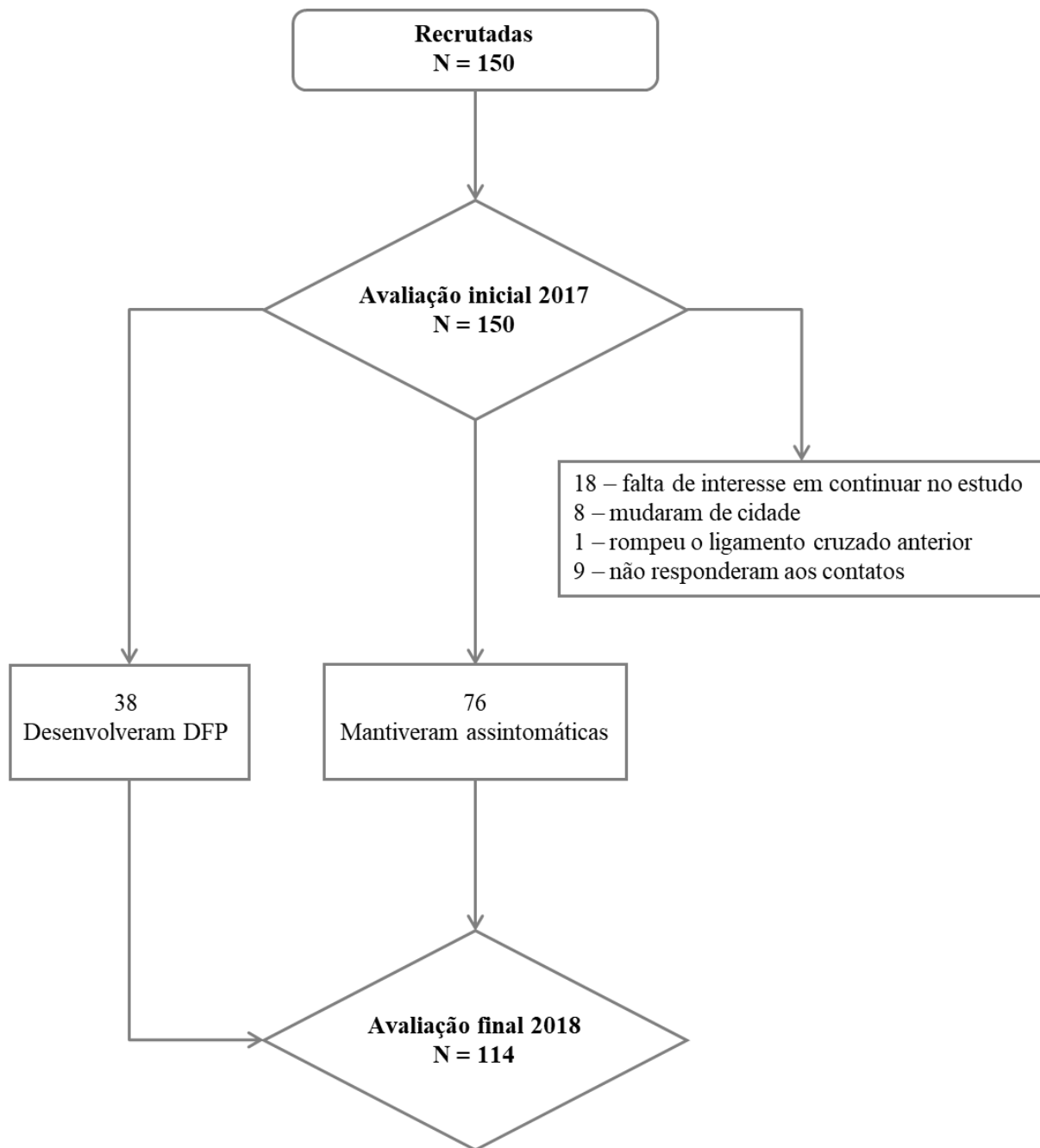


Figura 2. Fluxograma do estudo.

O modelo preditivo explica 24% da variância ($R^2 = 0,24$) do desenvolvimento de DFP e classifica corretamente 70% dos casos. As variáveis preditoras que contribuem significativamente para o modelo foram a capacidade funcional (Wald = 8,82; $p = 0,003$) e o IMC (Wald = 7,13; $p = 0,008$) (Tabela 1).

Tabela 1. Resumo da contribuição das variáveis preditoras (avaliação inicial) para o modelo de regressão logística predizendo o desenvolvimento de DFP.

	Wald	Odds ratio (IC 95%)
Reflexo-H do VM	0,006	0,88 (0,03; 22,51)
Capacidade funcional	8,82*	0,79 (0,68; 0,92)
Qualidade de vida	0,01	0,98 (0,75; 1,29)
IMC	7,13*	1,20 (1,05; 1,37)

* Indica $p < 0.05$ para valor de Wald.

Os grupos de mulheres que desenvolveram DFP e o de mulheres que se mantiveram assintomáticas apresentaram diferenças na idade ($p = 0,002$; tamanho de efeito = 0,50 – efeito moderado), massa corporal (0,018; 0,47 – efeito moderado), IMC ($p = 0,012$; 0,50 – efeito moderado) e capacidade funcional ($< 0,001$; 0,86 – efeito grande) na avaliação inicial (Tabela 2).

Tabela 2. Características das participantes. Comparação entre as mulheres que desenvolveram DFP e as mulheres que se mantiveram assintomáticas.

Característica	DFP (n = 38)	Assintomáticas (n = 76)	Diferença média (IC 95%)
Idade	19 (2)	20 (2)	1,03 (0,38; 1,70)*
Massa Corporal	59,86 (11,27)	55,45 (8,10)	-4,41 (-8,05; -0,76)*
Altura	1,62 (0,06)	1,63 (0,06)	0,003 (-0,02; 0,03)
IMC (m/kg^2)	22,76 (4,16)	21,03 (2,98)	-1,72 (-3,07; -0,38)*
Capacidade funcional	95,63 (4,76)	98,53 (2,40)	2,90 (1,57; 4,22)*
Qualidade de vida	99,01 (3,09)	99,67 (1,41)	0,66 (-0,18; 1,49)
Reflexo-H (%Mmax)	0,18 (0,14)	0,19 (0,15)	0,01 (-0,05; 0,08)

* indica $p < 0,05$.

Não houve diferença no reflexo-H do VM das mulheres que desenvolveram DFP entre as avaliações (inicial, complementar e final) (Tabela 3). Comparado a avaliação inicial, houve redução na capacidade funcional na avaliação complementar (diferença média [IC 95%] = 4,58 [1,07; 8,08]; $p = 0,006$; tamanho de efeito = 0,61 – efeito moderado). Comparado a avaliação inicial, houve redução na qualidade de vida, tanto na avaliação complementar (7,24

[2,84;11,64]; $p < 0,001$; 0,78 – efeito grande), quanto na avaliação final (4,61 [0,21; 9,00]; $p = 0,037$; 0,40 – efeito pequeno).

Tabela 3. Características das participantes que desenvolveram DFP (n = 36). Comparação entre as avaliações inicial, complementar (no momento do surgimento da DFP) e final.

Característica	Inicial	Complementar	Final
Capacidade funcional	95,63 (4,76)	91,05 (5,91)	93,11 (7,80)
Qualidade de vida	99,01 (3,09)	91,78 (7,97)	94,41 (10,66)
Reflexo-H (%Mmax)	0,18 (0,14)	0,14 (0,12)	0,20 (0,11)

4.3 DISCUSSÃO DO ESTUDO III

Este estudo prospectivo longitudinal revelou que o reflexo-H do VM não é capaz de prever o desenvolvimento de DFP. Em contrapartida, a capacidade funcional e o IMC são variáveis que contribuem para o modelo preditivo. A amplitude do reflexo-H do VM das mulheres que desenvolveram DFP não apresentou alteração ao longo do tempo, diferentemente da capacidade funcional que reduziu na avaliação complementar e da qualidade de vida que também reduziu na avaliação complementar e se manteve reduzida na avaliação final.

Não houve diferença na avaliação inicial da amplitude do reflexo-H do VM entre mulheres que desenvolveram DFP e as que se mantiveram assintomáticas e consequentemente, essa variável não foi capaz de contribuir com o modelo de predição do desenvolvimento de DFP. Diante desse resultado, é possível sanar uma das questões levantadas pelos estudos anteriores de De Oliveira Silva e colaboradores^{31,32}. A amplitude do reflexo-H do VM parece não ser um fator de risco para o desenvolvimento de DFP. A segunda questão refere-se à redução na amplitude do reflexo-H como subproduto da dor, no entanto, nossos achados revelam não haver alteração na amplitude do reflexo-H ao longo de 12 meses. Tendo em vista que a menor amplitude do reflexo-H do VM tem forte correlação com a maior duração dos sintomas³², a curta duração dos sintomas no presente estudo pode ser o principal motivo para a manutenção do reflexo-H. Dessa forma, pode-se levantar uma terceira questão: Quanto tempo após o surgimento dos sintomas da DFP é que começamos a observar alteração na modulação do reflexo-H e o qual o impacto dessa redução para um programa de fortalecimento para pessoas com DFP?

Park e Hopkins identificaram redução de 12% no pico do reflexo-H de indivíduos assintomáticos após a indução de dor por injeção de solução salina hipertônica estéril na bolsa de gordura infrapatelar²⁶. Lepley e colaboradores⁹² também revelaram redução do reflexo-H em indivíduos 2 semanas após reconstrução do ligamento cruzado anterior. Esses resultados indicam que não somente a dor, mas também a presença de edema pode alterar a sinalização aferente a partir da articulação do joelho, resultando em inibição da musculatura ao redor, o que se manifesta como diminuição da excitabilidade reflexa-espinal. No entanto, esses resultados não podem ser extrapolados para indivíduos com DFP, pois há particularidades dos sintomas da DFP que devem ser levadas em consideração²⁸, como a ausência de edema na imensa maioria dos casos, a característica intermitente da dor e a localização difusa, variando da região anterior do joelho, áreas ao redor da patela até áreas mediais da coxa, sendo altamente individuais⁴⁷,

Apesar do número reduzido de evidência na área da DFP, existem diversos estudos⁹²⁻⁹⁴ sugerindo que a alteração na excitabilidade reflexa-espinal e nas vias corticoespinais descendentes podem causar déficits neuromusculares que contribuem para a fraqueza persistente após lesão na articulação do joelho⁹³. A manutenção da amplitude do reflexo-H durante 12 meses, pode indicar que esse tempo não é suficiente para gerar inibição evidente na musculatura local. Sendo uma das possíveis razões para a inconsistência de resultados relacionados a fraqueza dos músculos do quadríceps em indivíduos com DFP⁹⁵. Essa informação precisa ser melhor investigada, pois pode contribuir como a elaboração de planos de tratamento mais eficazes e direcionados aos déficits apresentados em cada estágio da DFP.

Os resultados do presente estudo indicaram redução na capacidade funcional das mulheres no momento em que elas desenvolveram os primeiros sintomas de DFP. No entanto, essa diferença de 4,58 pontos no AKPS não atinge a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) que é de 10 pontos para este questionário⁵⁰. Mesmo diante do resultado estatístico, é necessária uma análise minuciosa para entender a implicação desses achados na prática clínica. No entanto, a capacidade funcional deu a maior contribuição para o modelo de predição do desenvolvimento da DFP, destacando a importância dessa variável que já havia sido previamente apontada como preditora de pior prognóstico após intervenções neste população²⁷. Ou seja, a capacidade funcional reduzida deve ser entendida como sinal de alerta para o desenvolvimento e pior prognóstico da DFP. A redução encontrada na qualidade de vida relacionada ao joelho (KOOS) no momento em que surgem os primeiros sintomas da DFP é de 7,24 e, portanto, atinge a MDCI que é de 7 pontos⁹⁶. Este resultado sugere que o desenvolvimento de DFP pode afetar a qualidade de vida relacionada ao joelho já nos primeiros

meses. A redução na qualidade de vida relacionada ao joelho em indivíduos com DFP foi, recentemente, abordada em uma revisão sistemática⁹⁷ enfatizando os possíveis impactos psicossociais que essa desordem pode gerar.

Em uma análise exploratória identificou-se que as mulheres que desenvolveram DFP neste estudo, apresentavam maior IMC do que as mulheres que se mantiveram assintomáticas e além disso, o IMC foi capaz de contribuir significativamente com o modelo preditivo do desenvolvimento da DFP. Hart e colaboradores¹⁴ identificaram associação entre IMC e DFP por meio de estudos transversais, no entanto, a revisão sistemática de Neal e colaboradores⁹⁵ revelou que o IMC não é um fator de risco para DFP. Apesar dessas evidências, o presente estudo indica que altos valores de IMC podem aumentar a sobrecarga e o estresse na articulação femoropatelar, perpetuando e exacerbando os sintomas da DFP¹⁴

Algumas limitações deste estudo, fazem com que os resultados sejam analisados com cautela, primeiramente a ausência de homens não permite a extrapolação desses achados para essa população. O acompanhamento de 12 meses não foi o suficiente para identificar o momento em que a alteração na amplitude do reflexo-H começa a se manifestar nas mulheres com DFP, portanto seria necessário acompanhar a amostra por período prolongado. Apesar das limitações, este estudo tem caráter inovador e traz informações importantes a respeito do comportamento dos fatores neurofisiológicos no desenvolvimento da DFP.

4.4 CONCLUSÃO DO ESTUDO III

Este estudo prospectivo longitudinal revelou que o reflexo-H do VM não é um fator de risco para o desenvolvimento de DFP. Em contrapartida, a capacidade funcional e o IMC são variáveis que contribuem para o modelo preditivo, capaz de classificar corretamente 70% dos casos de DFP. A amplitude do reflexo-H do VM das mulheres que desenvolveram DFP não apresentou alteração ao longo do tempo, diferentemente da capacidade funcional que reduziu na avaliação complementar e da qualidade de vida que também reduziu na avaliação complementar e se manteve reduzida na avaliação final.

CAPÍTULO 5 – ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

Neste capítulo, apresentarei as atividades acadêmicas desenvolvidas durante no período de doutoramento, de Maio/2016 até Outubro/2019.

Durante o primeiro ano (segundo semestre de 2016 e primeiro semestre de 2017) conclui quatro disciplinas ofertadas pelo programa de pós-graduação em Fisioterapia da FCT-UNESP, que somadas aos créditos aproveitados de disciplinas do mestrado, me permitiram completar a quantidade mínima de créditos necessários de acordo com as diretrizes do programa. No primeiro semestre de 2019 conclui mais uma disciplina, totalizando 5 durante o doutorado, aprovada em todas, com conceito A. Em Maio/2019 fui aprovada com conceito A no exame geral de qualificação, tendo os professores doutores Rúben de Faria Negrão Filho e Cristiano Rocha da Silva, além do meu orientador Prof. Dr. Fábio Mícolis de Azevedo como membros da banca.

Ainda no primeiro semestre de 2017, fui aprovada em um concurso público nº 19/2017, para professor substituto do departamento de Fisioterapia da FCT-UNESP, assumindo três disciplinas por um período de seis meses. Carga horária: 12 horas/semanais. Disciplinas: Cinesiologia I, Fisioterapia em Reumatologia, Psicomotricidade. Após o término do contrato, assumi as disciplinas de Fundamentos em Neurologia e Fisioterapia em Neurologia como professora bolsista, a qual abri mão no momento da aprovação da Bolsa de Doutorado no país pela FAPESP.

Com a aprovação da bolsa no país (em Outubro/2017) tive a possibilidade de solicitar a Bolsa de Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE), a qual também foi aprovada. No período de Janeiro/2018 a Dezembro/2018 estive como *Honorary Visiting Fellow* na La Trobe University em Melbourne – Austrália. Além da satisfação por estar em contato direto com os maiores pesquisadores em dor femoropatelar no mundo, tive a oportunidade de participar de diversas reuniões científicas e para discussão de artigos e projetos com pesquisadores de diversos lugares do mundo, como o Dr Richard Willy da Universidade de Montana, EUA, Dr Karin Khan, Canadá, *Clinical Doctoral Research Fellow* Emma Dunply, República da Irlanda, Dr Jean-François Esculier, Canadá, entre outros. Participei de alguns eventos organizados pela própria universidade como a *Open Access Week* e o *Heel Pain Symposium*. No segundo semestre de 2018 o LASEM (*La Trobe Sport and Exercise Medicine Research Centre*) liderado pela Dr.^a Kay Crossley organizou um *Writing Retreat* onde os alunos de doutorado, professores e pesquisadores do grupo passaram 2 dias em um hotel-fazenda com o intuito de escrever artigos

científicos, propostas de financiamento e fazer reuniões para definir os objetivos do grupo como um todo e também reuniões em pequenos grupos de trabalho. Além disso, tive a oportunidade de participar da SMA (*Sports Medicine Australia*) Conference, um dos maiores eventos científicos do país, que foi realizado na cidade de Perth, Austrália.

No primeiro semestre de 2019 fui convidada para ministrar uma palestra na disciplina de Metodologia da Pesquisa Científica e Estatística - Nível pós-graduação lato sensu: especialização e residência em Fisioterapia da FCT-UNESP e um workshop “Desconstrução dos Mitos da Corrida” na UNIFADRA (Faculdades de Dracena) em Dracena- SP. No segundo semestre de 2019, fui convidada para ministrar uma palestra e um mini-curso na IV Jornada de Acadêmica de Fisioterapia em Cascavel-PR.

Submeti um resumo, o qual foi aceito para apresentação no evento científico mais importante da área da dor femoropatelar no mundo, o *6th International Patellofemoral Research Retreat and Clinical Symposium* sediado em Milwaukee-Wisconsin/EUA nos dias 1-4 de outubro. Neste evento que acontece a cada dois anos, só é permitida a entrada de autores de resumos aceitos para apresentação e a partir dele são elaborados os consensos que ditam as diretrizes da área pelos próximos anos. Ainda no segundo semestre de 2019, fui selecionada, por meio de análise de um projeto e do currículo, para participar do Programa de Formação Mulheres na Ciência e Inovação. Este programa é voltado para pesquisadoras em áreas STEM (Ciência, Tecnologia, Engenharias e Matemática) que desejam inovar e empreender. Fruto da parceria entre o *British Council* e o Museu do Amanhã, o programa visa fortalecer a liderança feminina na inovação de base científica e tecnológica. Foram selecionadas apenas 72 pesquisadoras do Brasil para participar deste programa.

E para finalizar as atividades acadêmicas desenvolvidas durante o meu doutoramento, de 2016 a 2019, participei da revisão de artigos científicos para 4 periódicos internacionais, são eles: *Scientific Reports*, *Physical Therapy in Sport*, *Medical Hypotheses* e *Gait & Posture*. Além disso, tive 24 artigos publicados em periódicos científicos, sendo:

- 06 como primeira autora
- 03 como segunda autora
- 04 como penúltima autora
- 20 com fator de impacto (JCR) > 1.5
- 13 com fator de impacto (JCR) > 2.0

Encerro o meu doutoramento com total de 33 artigos publicados em periódicos, com 184 citações de acordo com o Web of Science, totalizando um fator H = 9.

REFERÊNCIAS

1. Taunton J, Ryan M, Clement D, McKenzie D, Lloyd-Smith D, Zumbo B. A retrospective case-control analysis of 2002 running injuries. *Br J Sports Med.* 2002;36(2):95-101.
2. Dye S. The pathophysiology of patellofemoral pain. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;(436):100-110. doi:10.1097/01.blo.0000172303.74414.7d
3. Davis IS, Powers CM. Patellofemoral pain syndrome: proximal, distal, and local factors - An International Research Retreat. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2010;40(3):A1-A48. doi:10.2519/jospt.2010.
4. Crossley KM, van Middelkoop M, Callaghan MJ, Collins NJ, Rathleff MS, Barton CJ. 2016 Patellofemoral pain consensus statement from the 4th International Patellofemoral Pain Research Retreat, Manchester. Part 1: Terminology, definitions, clinical examination, natural history, patellofemoral osteoarthritis and patient-reported outcome m. *Br J Sports Med.* 2016;50(14):839-843. doi:10.1136/bjsports-2016-096268
5. Smith BE, Selfe J, Thacker D, et al. Incidence and prevalence of patellofemoral pain: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(1):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0190892
6. Boling M, Padua D, Marshall S, Guskiewicz K, Pyne S, Beutler A. Gender differences in the incidence and prevalence of patellofemoral pain syndrome. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20(5):725-730. doi:10.1111/j.1600-0838.2009.00996.x.
7. Roush JR, Bay RC. Prevalence of anterior knee pain in 18-35 year-old females. *Int J Sports Phys Ther.* 2012;7(4):396-401.
8. Kujala UM, Jaakkola LH, Koskinen SK, Taimela S, Hurme M, Nelimarkka O. Scoring of patellofemoral disorders. *Arthroscopy.* 1993;9(2):159-163.
9. Willy RW, Hoggund LT, Barton CJ, et al. Patellofemoral pain. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2019;49(9):CPG1-CPG95. doi:10.2519/jospt.2019.0302
10. Cook C, Mabry L, Reiman MP, Hegedus EJ. Best tests/clinical findings for screening and diagnosis of patellofemoral pain syndrome: a systematic review. *Physiotherapy.* 2012;98(2):93-100. doi:10.1016/j.physio.2011.09.001
11. Dye S. Patellofemoral pain current concepts: An overview. *Sport Med Arthrosc Rev.* 2001;9(4):264-272.
12. Powers CM. The influence of altered lower-extremity kinematics on patellofemoral joint dysfunction: a theoretical perspective. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2003;33(11):639-646. doi:10.2519/jospt.2003.33.11.639

13. Powers CM, Witvrouw E, Davis IS, Crossley KM. Evidence-based framework for a pathomechanical model of patellofemoral pain: 2017 patellofemoral pain consensus statement from the 4th International Patellofemoral Pain Research Retreat, Manchester, UK: part 3. *Br J Sports Med.* 2017;51(24):1713-1723. doi:10.1136/bjsports-2017-098717
14. Hart HF, Barton CJ, Khan KM, Riel H, Crossley KM. Is body mass index associated with patellofemoral pain and patellofemoral osteoarthritis? A systematic review and meta-regression and analysis. *Br J Sports Med.* 2017;51(10):781-790. doi:10.1136/bjsports-2016-096768
15. Souza RB, Powers CM. Differences in hip kinematics, muscle strength, and muscle activation between subjects with and without patellofemoral pain. *J Orthop Sport Phys Ther.* 2009;39(1):12-19. doi:10.2519/jospt.2009.2885
16. Powers CM, Bolgla L a, Callaghan MJ, Collins N, Sheehan FT. Patellofemoral pain: proximal, distal, and local factors, 2nd International Research Retreat. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2012;42(6):A1-54. doi:10.2519/jospt.2012.0301
17. Tiberio D. The effect of excessive subtalar joint pronation on patellofemoral mechanics: a theoretical model. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1987;9(4):160-165. doi:1911 [pii]
18. De Oliveira Silva D, Magalhães FH, Pazzinatto MF, et al. Contribution of altered hip, knee and foot kinematics to dynamic postural impairments in females with patellofemoral pain during stair ascent. *Knee.* 2016;23(3):376-381. doi:10.1016/j.knee.2016.01.014
19. De Oliveira Silva D, Briani RV, Pazzinatto MF, et al. Reliability and differentiation capability of dynamic and static kinematic measurements of rearfoot eversion in patellofemoral pain. *Clin Biomech.* 2015;30(2):144-148. doi:10.1016/j.clinbiomech.2014.12.009
20. Van Cant J, Pineux C, Pitance L, Feipel V. Hip muscle strength and endurance in females with patellofemoral pain: a systematic review with meta-analysis. *Int J Sports Phys Ther.* 2014;9(5):564-582.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25328820><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4196322>.
21. Ferreira AS, De Oliveira Silva D, Ferrari D, et al. Knee and hip isometric force steadiness are impaired in women with patellofemoral pain. *J strength Cond Res.* 2019:[Epub ahead of print].

22. Aminaka N, Pietrosimone BG, Armstrong CW, Meszaros A, Gribble P a. Patellofemoral pain syndrome alters neuromuscular control and kinetics during stair ambulation. *J Electromyogr Kinesiol.* 2011;21(4):645-651. doi:10.1016/j.jelekin.2011.03.007
23. Burke D. Clinical uses of H reflexes of upper and lower limb muscles. *Clin Neurophysiol Pract.* 2016;1:9-17. doi:10.1016/j.cnp.2016.02.003
24. Pierrot-Deseilligny E, Burke D. *The Circuitry of the Human Spinal Cord: Its Role in Motor Control and Movement Disorders.* New York: Cambridge University Press; 2005.
25. Mezzarane R a, Elias L a, Magalhaes FH, Chaud VM, Kohn a F. Experimental and simulated EMG responses in the study of the human spinal cord. In: Turker H., ed. *Electrodiagnosis in New Frontiers of Clinical Research.* Rijeka: InTech; 2013:57-87. doi:10.5772/54870
26. Park J, Hopkins JT. Induced anterior knee pain immediately reduces involuntary and voluntary quadriceps activation. *Clin J Sport Med.* 2013;23(1):19-24. doi:10.1097/JSM.0b013e3182717b7b
27. Lankhorst NE, van Middelkoop M, Crossley KM, et al. Factors that predict a poor outcome 5–8 years after the diagnosis of patellofemoral pain: a multicentre observational analysis. *Br J Sports Med.* 2016;50(14):881-886. doi:10.1136/bjsports-2015-094664
28. Pazzinatto MF, De Oliveira Silva D, Barton C, Rathleff MS, Briani RV, Azevedo FM. Female adults with patellofemoral pain are characterized by widespread hyperalgesia, which is not affected immediately by patellofemoral joint loading. *Pain Med.* 2016;17(10):1953-1961. doi:10.1093/pm/pnw068
29. Rathleff MS, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Thorborg K, Graven-Nielsen T. Impaired conditioned pain modulation in young female adults with long-standing patellofemoral pain: A single blinded cross-sectional study. *Pain Med.* 2016;17(5):980-988. doi:10.1093/pm/pnv017
30. Witvrouw E, Callaghan MJ, Stefanik JJ, et al. Patellofemoral pain: consensus statement from the 3rd International Patellofemoral Pain Research Retreat held in Vancouver, September 2013. *Br J Sports Med.* 2014;48(6):411-414. doi:10.1136/bjsports-2014-093450
31. De Oliveira Silva D, Magalhães FH, Faria NC, et al. Lower amplitude of the Hoffmann reflex in women with patellofemoral pain: Thinking beyond proximal, local, and distal factors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97(7):1115-1120. doi:10.1016/j.apmr.2015.12.017

32. De Oliveira Silva D, Magalhães FH, Faria NC, et al. Vastus medialis H-reflex excitability is associated with pain level, self-reported function and chronicity in women with patellofemoral pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(1):114-119. doi:10.1016/j.apmr.2016.06.011
33. Rathleff MS, Rathleff CR, Olesen JL, Rasmussen S, Roos EM. Is knee pain during adolescence a self-limiting condition? Prognosis of patellofemoral pain and other types of knee pain. *Am J Sports Med.* 2016;44(5):1165-1171. doi:10.1177/0363546515622456
34. Collins NJ, Bierma-Zeinstra SM a, Crossley KM, van Linschoten RL, Vicenzino B, van Middelkoop M. Prognostic factors for patellofemoral pain: a multicentre observational analysis. *Br J Sports Med.* 2013;47(4):227-233. doi:10.1136/bjsports-2012-091696
35. Crossley KM. Is patellofemoral osteoarthritis a common sequela of patellofemoral pain? *Br J Sports Med.* 2014;48(6):409-410. doi:10.1136/bjsports-2014-093445
36. Wyndow N, Collins N, Vicenzino B, Tucker K, Crossley K. Is there a biomechanical link between patellofemoral pain and osteoarthritis? A narrative review. *Sport Med.* 2016;46(12):1797-1808. doi:10.1007/s40279-016-0545-6
37. Lankhorst NE, Bierma-Zeinstra SM a, van Middelkoop M. Factors associated with patellofemoral pain syndrome: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2013;47(4):193-206. doi:10.1136/bjsports-2011-090369
38. Nakagawa TH, Serrão F V, Maciel CD, Powers CM. Hip and knee kinematics are associated with pain and self-reported functional status in males and females with patellofemoral pain. *Int J Sports Med.* 2013;34(11):997-1002. doi:10.1055/s-0033-1334966
39. De Oliveira Silva D, Briani R, Pazzinatto M, Ferrari D, Aragão F, De Azevedo F. Vertical ground reaction forces are associated with pain and self-reported functional status in recreational athletes with patellofemoral pain. *J Appl Biomech.* 2015;31(6):409-414. doi:10.1123/jab.2015-0048
40. Tucker K, Larsson A-K, Oknelid S, Hodges P. Similar alteration of motor unit recruitment strategies during the anticipation and experience of pain. *Pain.* 2012;153(3):636-643. doi:10.1016/j.pain.2011.11.024
41. Pazzinatto MF, De Oliveira Silva D, Pappas E, Magalhães FH, Azevedo FM, Azevedo D. Is quadriceps H-reflex excitability a risk factor for patellofemoral pain? *Med Hypotheses.* 2017;108:124-127. doi:10.1016/j.mehy.2017.08.019
42. Mezzarane RA, Magalhães FH, Chaud VM, Elias LA, Kohn AF. Enhanced D1 and D2

- inhibitions induced by low-frequency trains of conditioning stimuli: Differential effects on H- and T-reflexes and possible mechanisms. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121496. doi:10.1371/journal.pone.0121496
43. McNeil CJ, Butler JE, Taylor JL, Gandevia SC. Testing the excitability of human motoneurons. *Front Hum Neurosci*. 2013;7(April):152. doi:10.3389/fnhum.2013.00152
 44. Dafkin C, Green A, Kerr S, Veliotes D, McKinnon W. The accuracy of subjective clinical assessments of the patellar reflex. *Muscle and Nerve*. 2013;47(1):81-88. doi:10.1002/mus.23487
 45. Crossley KM, Stefanik JJ, Selfe J, et al. 2016 Patellofemoral pain consensus statement from the 4th International Patellofemoral Pain Research Retreat, Manchester. Part 1: Terminology, definitions, clinical examination, natural history, patellofemoral osteoarthritis and patient-reported outcome m. *Br J Sports Med*. 2016;50(14):839-843. doi:10.1136/bjsports-2016-096384
 46. De Oliveira Silva D, Magalhães FH, Faria NCS, et al. Lower amplitude of H-reflex in females with patellofemoral pain: Thinking beyond proximal, local and distal factors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;(In Press). doi:10.1016/j.apmr.2015.12.017
 47. Rathleff MS, Petersen KK, Arendt-nielsen L. Impaired conditioned pain modulation in young female adults with long-standing patellofemoral pain : A single blinded cross-sectional study. *Pain Med*. 2016;17:980-988. doi:10.1093/pm/pnv017
 48. Selkow NM, Pietrosimone BG, Saliba SA. Subcutaneous thigh fat assessment: A comparison of skinfold calipers and ultrasound imaging. *J Athl Train*. 2011;46(1):50-54. doi:10.4085/1062-6050-46.1.50
 49. Watson C, Propps M, Ratner J. Reliability and responsiveness of the lower extremity functional scale and the anterior knee pain scale in patients with anterior knee pain. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2005;35(3):136-146. doi:10.2519/jospt.2005.35.3.136
 50. Crossley KM, Bennell KL, Cowan SM, Green S. Analysis of outcome measures for persons with patellofemoral pain: which are reliable and valid? *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(5):815-822. doi:10.1016/S0003-9993(03)00613-0
 51. Palmieri RM, Ingersoll CD, Hoffman MA. The Hoffmann reflex: Methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. *J Athl Train*. 2004;39(3):268-277. doi:10.1007/s00421-003-0967-3
 52. Doguet V, Jubeau M. Reliability of H-reflex in vastus lateralis and vastus medialis muscles during passive and active isometric conditions. *Eur J Appl Physiol*.

- 2014;114(12):2509-2519. doi:10.1007/s00421-014-2969-8
53. Vickery HSF, Smith PA. Surface electromyography reveals males have a slower patellar reflex than females. *J Electromyogr Kinesiol.* 2012;22(6):990-996. doi:10.1016/j.jelekin.2012.06.001
 54. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. New York: Routledge Academic.; 1988.
 55. Master S, Tremblay F. Task-specific increase in corticomotor excitability during tactile discrimination. *Exp Brain Res.* 2009;194(2):163-172. doi:10.1007/s00221-008-1679-z
 56. Taube W, Kullmann N, Leukel C, Kurz O, Amtage F, Gollhofer A. Differential reflex adaptations following sensorimotor and strength training in young elite athletes. *Int J Sports Med.* 2007;28(12):999-1005. doi:10.1055/s-2007-964996
 57. Perez MA, Field-Fote EC, Floeter MK. Patterned sensory stimulation induces plasticity in reciprocal inhibition in humans. *J Neurosci.* 2003;23(6):2014-2018. doi:23/6/2014 [pii]
 58. Thompson AK, Wolpaw JR. The simplest motor skill: mechanisms and applications of reflex operant conditioning. *Exerc Sport Sci Rev.* 2014;42(2):82-90. doi:10.1249/JES.0000000000000010.
 59. Lack S, Neal B, De Oliveira Silva D, Barton C. How to manage patellofemoral pain – Understanding the multifactorial nature and treatment options. *Phys Ther Sport.* 2018;32:155-166. doi:10.1016/j.ptsp.2018.04.010
 60. Chandrasekhar A, Azuan N, Osman A, Tham LK, Lim KS, Abu W. Influence of age on patellar tendon reflex response. *PLoS One.* 2013;8(11):e80799. doi:10.1371/journal.pone.0080799
 61. Collaborators GB of DS 2013. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743-800. doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
 62. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos R a., Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: A systematic review. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19(11):1270-1285. doi:10.1016/j.joca.2011.08.009
 63. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Helpert M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Jt Surg Am.* 2007;89(4):780-785.

64. De Oliveira Silva D, Barton CJ, Pazzinatto MF, Briani RV, Azevedo FM. Proximal mechanics during stair ascent are more discriminate of females with patellofemoral pain than distal mechanics. *Clin Biomech.* 2016;35:56-61. doi:10.1016/j.clinbiomech.2016.04.009
65. De Oliveira Silva D, Briani RV, Pazzinatto MF, Ferrari D, Aragão FA, de Azevedo FM. Reduced knee flexion is a possible cause of increased loading rates in individuals with patellofemoral pain. *Clin Biomech.* 2015;30(9):971-975. doi:10.1016/j.clinbiomech.2015.06.021
66. Te M, Baptista AF, Chipchase LS, Schabrun SM. Primary Motor Cortex Organization Is Altered in Persistent Patellofemoral Pain. *Pain Med.* 2017:1-11. doi:10.1093/pm/pnx036
67. Musumeci G, Aiello F, Szychlinska M, Di Rosa M, Castrogiovanni P, Mobasher A. Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk Factors and Behaviours that Influence Disease Onset and Progression. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6093-6112. doi:10.3390/ijms16036093
68. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81(9):646-656. doi:S0042-96862003000900007 [pii]
69. Utting MR, Davies G, Newman JH. Is anterior knee pain a predisposing factor to patellofemoral osteoarthritis? *Knee.* 2005;12(5):362-365. doi:10.1016/j.knee.2004.12.006
70. Kobayashi S, Pappas E, Fransén M, Refshauge K, Simic M. The prevalence of patellofemoral osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil.* 2016;24(10):1697-1707. doi:10.1016/j.joca.2015.02.968
71. Duncan R, Peat G, Thomas E, Wood L, Hay E, Croft P. How do pain and function vary with compartmental distribution and severity of radiographic knee osteoarthritis? *Rheumatology.* 2008;47(11):1704-1707. doi:10.1093/rheumatology/ken339
72. Lankhorst NE, Bierma-Zeinstra SM, van Middelkoop M. Risk factors for patellofemoral pain syndrome: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2012;42(2):81-94. doi:10.2519/jospt.2012.3803
73. Uliam Kuriki H, Mícolis de Azevedo F, de Faria Negrão Filho R, Alves N. Comparison of different analysis techniques for the determination of muscle onset in individuals with patellofemoral pain syndrome. *J Electromyogr Kinesiol.* 2011;21(6):982-987. doi:10.1016/j.jelekin.2011.08.002
74. Hart JM, Pietrosimone B, Hertel J, Ingersoll CD. Quadriceps activation following knee injuries: a systematic review. *J Athl Train.* 2010;45(1):87-97. doi:10.4085/1062-6050-

45.1.87

75. Hoffmann P. Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Reflexe mit besonderer Berücksichtigung der elektrischen Erscheinungen. *Arch Anat Physiol*. 1910;1:223-246.
76. Harkey MS, Gribble PA, Pietrosimone BG. Disinhibitory interventions and voluntary quadriceps activation: A systematic review. *J Athl Train*. 2014;49(3):411-421. doi:10.4085/1062-6050-49.1.04
77. Hart JM, Kuenze CM, Diduch DR, Ingersoll CD. Quadriceps muscle function after rehabilitation with cryotherapy in patients with anterior cruciate ligament reconstruction. *J Athl Train*. 2014;49(6):733-739. doi:10.4085/1062-6050-49.3.39
78. Motta-Oishi AAP, Magalhães FH, Mícolis de Azevedo F. Neuromuscular electrical stimulation for stroke rehabilitation: Is spinal plasticity a possible mechanism associated with diminished spasticity? *Med Hypotheses*. 2013;81(5):784-788. doi:10.1016/j.mehy.2013.08.013
79. Barton CJ, Lack S, Hemmings S, Tufail S, Morrissey D. The “Best Practice Guide to Conservative Management of Patellofemoral Pain”: Incorporating level 1 evidence with expert clinical reasoning. *Br J Sport Med*. 2015;49(14):923-934.
80. De Oliveira Silva D, Briani RV, Pazzinatto MF, et al. Q-angle static or dynamic measurements, which is the best choice for patellofemoral pain? *Clin Biomech*. 2015;30(10):1083-1087. doi:10.1016/j.clinbiomech.2015.09.002
81. Lack S, Barton C, Sohan O, Crossley K, Morrissey D. Proximal muscle rehabilitation is effective for patellofemoral pain: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49:1365-1376. doi:10.1136/bjsports-2015-094723
82. Crossley KM, van Middelkoop M, Callaghan MJ, Collins NJ, Rathleff MS, Barton CJ. 2016 Patellofemoral pain consensus statement from the 4th International Patellofemoral Pain Research Retreat, Manchester. Part 2: recommended physical interventions (exercise, taping, bracing, foot orthoses and combined interventions). *Br J Sports Med*. 2016;50(14):844-852. doi:10.1136/bjsports-2016-096268
83. Collins NJ, Crossley KM, Darnell R, Vicenzino B. Predictors of short and long term outcome in patellofemoral pain syndrome: a prospective longitudinal study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11(1):11. doi:10.1186/1471-2474-11-11
84. Pazzinatto MF, de Oliveira Silva D, Ferreira AS, et al. Patellar Tendon Reflex and Vastus Medialis Hoffmann Reflex Are Down Regulated and Correlated in Women With Patellofemoral Pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(3):514-519.

doi:10.1016/j.apmr.2018.06.024

85. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-1379. doi:10.1016/S0895-4356(96)00236-3
86. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynonn BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1998;28(2):88-96. doi:10.2519/jospt.1998.28.2.88
87. Norte GE, Saliba SA, Hart JM. Immediate Effects of Therapeutic Ultrasound on Quadriceps Spinal Reflex Excitability in Patients with Knee Injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(9):1591-1598. doi:10.1016/j.apmr.2015.03.014
88. Alrowayeh HN, Sabbahi MA. Vastus medialis H-reflex reliability during standing. *J Clin Neurophysiol.* 2006;23(1):79-84. doi:10.1097/01.wnp.0000193632.75002.d3
89. Zehr EP. Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. *Eur J Appl Physiol.* 2002;86(6):455-468. doi:10.1007/s00421-002-0577-5
90. Palmieri RM, Ingersoll CD. Intersession reliability of a protocol to assess reflex activation history in the vastus medialis. *Int J Neurosci.* 2005;115(5):735-740. doi:10.1080/00207450590523404
91. Field A. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics.* 4th ed. London; 2013.
92. Lepley AS, Gribble PA, Thomas AC, Tevald MA, Sohn DH, Pietrosimone BG. Quadriceps neural alterations in anterior cruciate ligament reconstructed patients: A 6-month longitudinal investigation. *Scand J Med Sci Sport.* 2015;25(6):828-839. doi:10.1111/sms.12435
93. Pietrosimone BG, McLeod MM, Lepley AS. A theoretical framework for understanding neuromuscular response to lower extremity joint injury. *Sports Health.* 2012;4(1):31-35. doi:10.1177/1941738111428251
94. Palmieri-Smith RM, Thomas AC. A neuromuscular mechanism of posttraumatic osteoarthritis associated with ACL injury. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009;37:147-153. doi:10.1097/JES.0b013e3181aa6669
95. Neal BS, Lack SD, Lankhorst NE, Raye A, Morrissey D, Van Middelkoop M. Risk factors for patellofemoral pain: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2019;53(5):270-281. doi:10.1136/bjsports-2017-098890
96. Collins NJ, Misra D, Felson DT, Crossley KM. Measures of Knee Function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation

- Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Ou. *Arthritis Care Res.* 2011;63(0 11):S208-S228. doi:10.1002/acr.20632.Measures
97. Coburn SL, Barton CJ, Filbay SR, Hart HF, Rathleff MS, Crossley KM. Quality of life in individuals with patellofemoral pain: A systematic review including meta-analysis. *Phys Ther Sport.* 2018;33:96-108. doi:10.1016/j.ptsp.2018.06.006