





Estamos a aproveitar todo o potencial da osteopatia no sistema de saúde? Revisão Narrativa Crítica

Are we harnessing the full potential of osteopathy in the healthcare system? A Critical Narrative Review

Jorge E Esteves^{1, 2, 3} , Alexandre Nunes^{1, 4, 5*} , Dave Newell³ , Mick Thacker⁶ 

¹Escola Superior de Saúde Atlântica, Barcarena, Portugal.

²Clinical-Based Human Research Department, Foundation COME Collaboration, Pescara, Italy

³Health Sciences University, Bournemouth, UK.

⁴Escola Superior de Saúde Jean Piaget Algarve, Silves, Portugal.

⁵Insight: Centro de Investigação Piaget para o Desenvolvimento Humano e Ecológico, Lisboa, Portugal.

⁶Department of Physiotherapy, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland.

*Autor correspondente/Corresponding author: alexandre.nunes@ipiaget.pt

Resumo

Este artigo constitui uma revisão narrativa crítica, de natureza conceptual, que não pretende apresentar evidência empírica direta sobre a eficácia clínica da osteopatia, mas sim sintetizar e integrar contributos teóricos e empíricos emergentes para uma compreensão atualizada do potencial do cuidado osteopático nos sistemas de saúde contemporâneos. A saúde é hoje compreendida como um processo dinâmico, relacional e multiescalar, que transcende a visão biomédica redutora centrada exclusivamente na ausência de doença. Neste contexto, a osteopatia tem vindo a ser progressivamente redefinida como uma prática clínica ecológica e centrada na pessoa, orientada para a promoção da regulação adaptativa, da resiliência e da auto-organização dos sistemas vivos. Com base em avanços da ciência cognitiva — em particular no enativismo, no processamento preditivo e na inferência ativa —, bem como numa compreensão sistémica da inflamação crónica de baixo grau e nos dados emergentes sobre a modulação neuroendócrina-imunitária através do toque, argumenta-se que a osteopatia poderá ser compreendida não apenas como um conjunto de técnicas manuais, mas como um processo incorporado e relacional de co-regulação. Através do toque terapêutico, da aliança terapêutica e da construção partilhada de significado, sugere-se que o cuidado osteopático poderá modular processos interoceptivos, autonómicos, imunitários e afetivos, facilitando potencialmente a recalibração alostática e a atualização de modelos preditivos desadaptativos associados à dor persistente, à inflamação e às perturbações da saúde mental. Propõe-se, como hipótese teórica, que, quando integrada em redes de cuidados multidisciplinares, a osteopatia poderá contribuir para sistemas de saúde mais preventivos, integrativos e centrados na pessoa.

Palavras-chave: Saúde; Cuidados de saúde; Ecologia; Dor; Osteopata; Sistema neuroimunitário; Toque afetivo; Inferência ativa.

Abstract

This article is a critical narrative review, conceptual in nature, that does not aim to present direct empirical evidence on the clinical effectiveness of osteopathy. It rather intends to synthesise and integrate emerging theoretical and empirical contributions toward an updated understanding of the potential of osteopathic care within contemporary healthcare systems. Health is increasingly recognised as a dynamic, relational, and multiscale process that transcends the reductive biomedical view focused solely on the absence of disease. Within this context, osteopathy has been progressively redefined as an ecological and person-centred clinical practice aimed at fostering adaptive regulation, resilience, and self-organisation of living systems. Drawing on advances in cognitive science — particularly enactivism, predictive processing, and active inference — as well as a systemic understanding of chronic low-grade inflammation and emerging evidence on neuroendocrine-immune modulation through touch, it is argued that osteopathy may be understood not merely as a collection of manual techniques but as an embodied and relational process of co-regulation. Through therapeutic touch, the therapeutic alliance, and the shared construction of meaning, osteopathic care may modulate interoceptive, autonomic, immune, and affective processes, potentially facilitating allostatic recalibration and the updating of maladaptive predictive models associated with persistent pain, inflammation, and mental health disorders. It is proposed, as a theoretical hypothesis, that when integrated within multidisciplinary care networks, osteopathy may contribute to more preventive, integrative, and person-centred healthcare systems.

Keywords: Health; Health care; Ecology; Pain; Osteopath; Neuroimmune system; Affective touch; Active inference.



1. INTRODUÇÃO

Heráclito lembra-nos que a única constante na vida é a mudança (Lyman, 2024). Aplicada à saúde, esta ideia convida-nos a ultrapassar definições biomédicas redutoras, que concebem a saúde como mera ausência de doença. Em alternativa, propõe-se uma compreensão mais complexa da saúde enquanto processo dinâmico e multiescalar de regulação adaptativa, no qual sistemas biológicos complexos — incluindo os sistemas nervoso, imunitário, endócrino, bem como o genoma, proteoma e microbioma, interagem constantemente com os ambientes interno e externo.

Neste enquadramento alargado, estes componentes não funcionam como entidades isoladas, mas como parte de um “supersistema de defesa”, uma rede viva, integrada e dinâmica de deteção, resposta e adaptação. Este sistema facilita a alostase, isto é, a estabilidade por meio da mudança, e sustenta a resiliência. No entanto, quando disfuncional ou sobreestimulado, pode originar inflamação crónica de baixo grau (ICBG), hoje reconhecida como um mecanismo central em imunopatologias como a aterosclerose, cancro, depressão maior ou neurodegeneração (Lyman, 2024; Marwaha et al 2025) e musculoesquelética (Gaspar et al., 2025). A investigação em psiconeuroimunologia tem demonstrado que o sistema neuroendócrino-imunitário (NEI) funciona como uma rede bidirecional, integrando os sistemas nervoso, endócrino e imunitário, mantendo a homeostase e orquestrando respostas ao stress, lesão e doença por meio de hormonas, neurotransmissores e citocinas (Alanazi et al., 2024; Lutke Schipholt et al., 2026).

A medicina convencional, estruturada em diversas disciplinas estanques como a neurologia, a imunologia e a psiquiatria, alcançou avanços significativos. Porém, continua a considerar frequentemente os pacientes como sistemas isolados, quando, na realidade, são interdependentes em múltiplos níveis. Embora a osteopatia tenha historicamente incorporado diversas orientações clínicas e filosóficas, um corpo crescente de investigação contemporânea posiciona-a como parte de uma mudança paradigmática, uma reconfiguração do cuidado osteopático enquanto prática ecológica, relacional e centrada na pessoa. Esta perspetiva integra a fisiologia com a experiência vivida, a estrutura com a função e os sintomas locais com padrões alargados de regulação adaptativa. As formulações iniciais da osteopatia enquanto medicina ecológica remontam a Hoover (1963) e têm sido desenvolvidas recentemente por autores como Esteves et al. (2020; 2022), Cerritelli & Esteves (2022), Thomson & MacMillan (2023) e Banton & Vogel (2024). Contributos independentes, nomeadamente os de Fryer (2017), que propôs uma integração das abordagens osteopáticas assente em mecanismos terapêuticos biopsicossociais, e os de Gordon et al. (2025), cuja revisão sistemática evidenciou efeitos da terapia manual osteopática sobre indicadores de ansiedade, depressão e stress, vêm reforçar esta orientação. Apesar de esta orientação ainda não estar universalmente adotada na profissão, sinaliza uma transição progressiva de modelos mecanicistas centrados no corpo para abordagens mais integrativas, enativas e sensíveis ao contexto.

Enquanto a biomedicina opera com uma lógica predominantemente intervencionista e reativa, tratando os sistemas do corpo em isolamento e apenas quando surge

1. INTRODUCTION

Heraclitus reminds us that the only constant in life is change (Lyman, 2024). Applied to health, this idea invites us to move beyond reductionist biomedical definitions that conceive health as the mere absence of disease. Alternatively, a more complex understanding of health is proposed as a dynamic and multiscalar process of adaptive regulation, in which complex biological systems, including the nervous, immune, and endocrine systems, as well as the genome, proteome, and microbiome, constantly interact with the internal and external environments.

Within this broader framework, these components do not function as isolated entities but as part of a “defence supersystem” a living, integrated, and dynamic network of detection, response, and adaptation. This system facilitates allostasis, that is, stability through change, and supports the resilience of the individual. However, when dysfunctional or overstimulated, they may give rise to chronic low-grade inflammation (CLGI), which is now recognised as a central mechanism in immunopathologies such as atherosclerosis, cancer, major depression, or neurodegeneration (Lyman, 2024; Marwaha et al., 2025) and musculoskeletal conditions (Gaspar et al., 2025). Research in psychoneuroimmunology has demonstrated that the neuroendocrine-immune (NEI) system functions as a bidirectional network, integrating the nervous, endocrine, and immune systems, maintaining homeostasis, and orchestrating responses to stress, injury, and disease through hormones, neurotransmitters, and cytokines (Alanazi et al., 2024; Lutke Schipholt et al., 2026).

Conventional medicine, structured into several separate disciplines, such as neurology, immunology, and psychiatry, has achieved significant advances. However, it often continues to consider patients as isolated systems, when, in reality, they are interdependent at multiple levels. Although osteopathy has historically incorporated diverse clinical and philosophical orientations, a growing body of contemporary research positions it as part of a paradigmatic shift and reconfiguration of osteopathic care as an ecological, relational, and person-centred practice. This perspective integrates physiology with lived experiences, structure with function, and local symptoms with broader patterns of adaptive regulation. The initial formulations of osteopathy as ecological medicine date back to Hoover (1963) and have recently been developed by authors such as Esteves et al. (2020; 2022), Cerritelli and Esteves (2022), Thomson and MacMillan (2023), and Banton and Vogel (2024). Independent contributions, such as those of Fryer (2017), who proposed an integration of osteopathic approaches grounded in biopsychosocial therapeutic mechanisms, and those of Gordon et al. (2025), whose systematic review identified the effects of osteopathic manual therapy on indicators of anxiety, depression, and stress, further reinforce this orientation. Although this orientation has not yet been universally adopted within the profession, it signals a progressive transition from body-centred mechanistic models towards more integrative, enactive, and context-sensitive approaches.

While biomedicine operates according to a predominantly interventionist and reactive logic, treating the body's systems in isolation and only when disease emerges, the emerging

doença, a orientação emergente na osteopatia assenta num modelo ecológico e regulatório. Este não visa apenas a intervir, mas também a sustentar a capacidade inata do organismo de se adaptar, ser resiliente e auto-organizar-se. Em vez de atuar sobre o corpo como um objeto passivo, esta abordagem envolve a pessoa num modelo ativo e dinâmico de construção de sentido, enraizado em contextos relacionais e ambientais.

2. ABORDAGEM METODOLÓGICA

O presente artigo constitui uma revisão narrativa crítica da literatura, de natureza conceptual e integrativa. Ao contrário de uma revisão sistemática, esta abordagem não visa a identificação exaustiva ou a avaliação formal da eficácia de intervenções, mas antes a construção de uma síntese teórica orientada para a articulação de contributos provenientes da ciência cognitiva, da psiconeuroimunologia, da filosofia da mente, das neurociências e das ciências clínicas, com relevância para o cuidado osteopático contemporâneo.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica não sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, com foco predominantemente em publicações entre 2010 e 2025, incluindo pontualmente obras anteriores consideradas seminais. A estratégia de pesquisa, conduzida em língua inglesa, baseou-se em combinações booleanas de termos relacionados com osteopatia e terapia manual — “osteopathy”, “osteopathic manipulative treatment”, “manual therapy” — articulados com descritores associados aos principais eixos conceptuais em análise, nomeadamente “active inference”, “predictive processing”, “enactivism”, “embodied cognition”; “neuroendocrine-immune system”, “psychoneuroimmunology”, “neuroimmunomodulation”; “chronic low-grade inflammation”, “allostasis”, “allostatic load”; “affective touch”, “C-tactile fibres”, “therapeutic touch”, “interoception”; e “person-centred care”, “therapeutic alliance”, “co-regulation”. Adicionalmente, foram realizadas pesquisas complementares com termos como “autonomic nervous system”, “HPA axis”, “cortisol”, “cytokines”, “inflammatory markers”, “chronic pain” e “pain neuroscience”, associados aos descritores relativos à osteopatia e à terapia manual. Foram ainda realizadas pesquisas complementares sobre o sistema nervoso autónomo, o eixo HPA, o cortisol, as citocinas, os marcadores inflamatórios e a dor crónica, em articulação com os termos relativos à osteopatia e à terapia manual.

Foram consideradas publicações teóricas, revisões narrativas e sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados, estudos observacionais e mecanísticos, bem como obras de referência nas áreas da ciência cognitiva e das neurociências. A seleção das fontes foi orientada pela relevância teórica, pela atualidade e pelo contributo potencial para a síntese conceptual proposta, tendo sido complementada pela consulta das listas de referências dos artigos identificados. Reconhece-se que esta abordagem não garante exaustividade bibliográfica e que a seleção das fontes reflete, em certa medida, o enquadramento teórico dos autores.

2.1. A OSTEOPATIA COMO PRÁTICA REGULADORA CENTRADA NA PESSOA

Com base neste paradigma em evolução, a osteopatia deve ser compreendida não apenas como um conjunto de técnicas manuais, mas também como uma forma de raciocínio

orientation in osteopathy is grounded in an ecological and regulatory model. This model does not only aim to intervene but also to support the organism's innate capacity to adapt, be resilient, and self-organise. Rather than treating the body as a passive object, this approach engages individuals in an active and dynamic model of meaning-making rooted in relational and environmental contexts.

2. METHODOLOGICAL APPROACH

This article is a critical narrative review of the literature and is conceptual and integrative in nature. Unlike a systematic review, this approach does not aim to provide an exhaustive identification or formal evaluation of the effectiveness of interventions but rather to construct a theoretically oriented synthesis that articulates contributions from cognitive science, psychoneuroimmunology, philosophy of mind, neuroscience, and clinical sciences, with relevance to contemporary osteopathic care.

A non-systematic bibliographic search was conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, with a predominant focus on publications between 2010 and 2025, while also including earlier works considered seminal, where relevant. The search strategy, conducted in English, was based on Boolean combinations of terms related to osteopathy and manual therapy — “osteopathy”, “osteopathic manipulative treatment”, “manual therapy” — combined with descriptors associated with the main conceptual axes under analysis, namely “active inference”, “predictive processing”, “enactivism”, “embodied cognition”; “neuroendocrine-immune system”, “psychoneuroimmunology”, “neuroimmunomodulation”; “chronic low-grade inflammation”, “allostasis”, “allostatic load”; “affective touch”, “C-tactile fibres”, “therapeutic touch”, “interoception”; and “person-centred care”, “therapeutic alliance”, “co-regulation”. In addition, complementary searches were conducted using terms such as “autonomic nervous system”, “HPA axis”, “cortisol”, “cytokines”, “inflammatory markers”, “chronic pain”, and “pain neuroscience”, combined with descriptors related to osteopathy and manual therapy. Further complementary searches were also conducted on the autonomic nervous system, HPA axis, cortisol, cytokines, inflammatory markers, and chronic pain, in articulation with terms relating to osteopathy and manual therapy.

Theoretical publications, narrative and systematic reviews, randomised clinical trials, observational and mechanistic studies, and reference works in the areas of cognitive science and neuroscience were considered. The selection of sources was guided by theoretical relevance, recency, and potential contribution to the proposed conceptual synthesis and was complemented by consultation of the reference lists of the identified articles. This approach does not ensure bibliographic exhaustiveness, and the selection of sources reflects, to some extent, the authors' theoretical framework.

2.1. OSTEOPATHY AS A PERSON-CENTRED REGULATORY PRACTICE

Building on this evolving paradigm, osteopathy should be understood not only as a set of manual techniques but also as a form of clinical reasoning and embodied dialogue, grounded in

clínico e de diálogo incorporado, enraizado no reconhecimento de que cada pessoa é um sistema vivo e adaptativo, inserido em contextos familiares, ecológicos e sociais. Esta visão reposiciona o cuidado osteopático como um processo ativo de co-regulação, no qual a interação terapêutica cria espaço para a reorganização da percepção corporal e para a promoção da resiliência. Uma abordagem verdadeiramente centrada na pessoa vai além do alívio sintomático: procura potenciar a capacidade individual de previsão, adaptação e autorregulação perante as incertezas e os desafios da vida (Esteves *et al.*, 2022).

Na consulta osteopática, as dinâmicas relacionais, como a copresença entre profissional e paciente, o uso terapêutico do toque e a construção colaborativa de significado, tornam-se mecanismos reguladores. O toque, por exemplo, é cada vez mais reconhecido como mediador biológico e relacional da mudança, moldando a consciência interoceptiva, a regulação emocional e a sincronização entre paciente e profissional (McParlin *et al.*, 2022; Gessa *et al.*, 2023). Dados convergentes sugerem que o toque afetivo, mediado por fibras C-tácteis (CT), ativa o córtex insular posterior — um nó central para a interocepção e homeostase emocional — desencadeando a libertação de oxitocina e promovendo a ativação parassimpática, a redução do cortisol e a modulação de citocinas pró-inflamatórias (Uvnäs-Moberg *et al.*, 2020; Fotopoulou *et al.*, 2022; McGlone *et al.*, 2024). Este diálogo incorporado poderá permitir atualizar os modelos preditivos do paciente — expectativas sobre como o corpo e o mundo irão responder — reduzindo o peso desadaptativo atribuído aos sintomas e abrindo novas possibilidades para a saúde e a resiliência (Bohlen *et al.*, 2021).

Assim, hipotetiza-se que a osteopatia tem potencial para atuar não apenas sobre as estruturas músculo-esqueléticas, mas também sobre a ecologia reguladora do paciente. Ao envolver o “sistema de defesa”, uma rede integrada de processos imunitários, autonómicos, endócrinos e afetivos, o cuidado osteopático pode ser capaz de facilitar a recalibração alostática antes que a disfunção se consolide em patologia estrutural irreversível (Shaw *et al.*, 2022; Cerritelli & Esteves, 2022). Evidência emergente sobre os efeitos da terapia manual na modulação do sistema NEI, incluindo a redução de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β), o aumento da atividade parassimpática e a libertação de opioides endógenos, sustenta esta perspetiva, embora a evidência seja heterogênea e necessite de confirmação por meio de ensaios clínicos mais rigorosos (Alanazi *et al.*, 2024; Puerto Valencia *et al.*, 2024; Stepnik *et al.*, 2024; Kim, 2025).

2.2. ENATIVISMO E INFERÊNCIA ATIVA: APROFUNDANDO OS FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Os avanços nas neurociências teóricas e na filosofia da mente — nomeadamente no enativismo, processamento preditivo e inferência ativa — oferecem uma estrutura robusta para compreender por que e como o cuidado osteopático pode ter efeitos sistémicos, que constitui uma hipótese plausível que carece de validação empírica.

As abordagens contemporâneas em ciência cognitiva desafiam a ideia de que a mente está confinada “dentro da cabeça”. Em vez disso, a cognição é entendida como emergente de interações dinâmicas e recíprocas entre o cérebro, o corpo

the recognition that each person is a living and adaptive system embedded within familial, ecological, and social contexts. This view repositions osteopathic care as an active process of co-regulation, in which therapeutic interaction creates space for the reorganisation of bodily perception and promotion of resilience. A truly person-centred approach goes beyond symptomatic relief; it seeks to enhance the individual's capacity for prediction, adaptation, and self-regulation in the face of life's uncertainties and challenges (Esteves *et al.*, 2022).

In osteopathic consultations, relational dynamics, such as co-presence between the practitioner and patient, the therapeutic use of touch, and the collaborative construction of meaning, become regulatory mechanisms. Touch, for example, is increasingly recognised as a biological and relational mediator of change, shaping interoceptive awareness, emotional regulation, and synchronisation between patient and practitioner (McParlin *et al.*, 2022; Gessa *et al.*, 2023). Converging evidence suggests that affective touch, mediated by C-tactile (CT) fibres, activates the posterior insular cortex, a central node for interoception and emotional homeostasis, triggering oxytocin release and promoting parasympathetic activation, cortisol reduction, and modulation of pro-inflammatory cytokines (Uvnäs-Moberg *et al.*, 2020; Fotopoulou *et al.*, 2022; McGlone *et al.*, 2024). This embodied dialogue may enable the updating of the patient's predictive models — expectations about how the body and the world will respond — reducing the maladaptive weighting attributed to symptoms and opening new possibilities for health and resilience (Bohlen *et al.*, 2021).

Thus, it is hypothesised that osteopathy has the potential to act not only on musculoskeletal structures but also on the patient's regulatory ecology. By engaging the “defence supersystem” an integrated network of immune, autonomic, endocrine, and affective processes, osteopathic care may facilitate allostatic recalibration before dysfunction becomes consolidated into irreversible structural pathology (Shaw *et al.*, 2022; Cerritelli and Esteves, 2022). Emerging evidence regarding the effects of manual therapy on the modulation of the NEI system, including reductions in pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β), increased parasympathetic activity, and the release of endogenous opioids, supports this perspective, although the evidence remains heterogeneous and requires confirmation through more rigorous clinical trials (Alanazi *et al.*, 2024; Puerto Valencia *et al.*, 2024; Stepnik *et al.*, 2024; Kim, 2025).

2.2. ENACTIVISM AND ACTIVE INFERENCE: DEEPENING THE THEORETICAL FOUNDATIONS

Advances in theoretical neuroscience and philosophy of mind — namely in enactivism, predictive processing, and active inference — offer a robust framework for understanding why and how osteopathic care may have systemic effects, constituting a plausible hypothesis that requires empirical validation.

Contemporary approaches in cognitive science challenge the idea that the mind is confined “inside the head”. Instead, cognition is understood as emerging from dynamic and reciprocal interactions between the brain, body, and environment, in accordance with theories of embodied and

e o ambiente, em conformidade com as teorias da cognição incorporada e enativa (Gallagher, 2023). Neste sentido, o corpo não é apenas um meio de execução do cérebro, mas um componente constitutivo da cognição, uma interface viva por meio da qual o cérebro compreende e age no mundo. O corpo é, assim, a expressão ecológica da mente.

Dentro deste modelo, o processamento preditivo descreve o cérebro como um sistema gerador que antecipa constantemente os sinais sensoriais e procura minimizar os erros de previsão entre a expectativa e a realidade (Fabry, 2017). Crucialmente, estes modelos não se formam em isolamento: são moldados e atualizados por sinais do corpo e pelas oportunidades do ambiente, tornando o processamento preditivo inerentemente incorporado e situado (Kersten, 2022; Venter, 2021). Assim, a saúde pode ser entendida como a capacidade do sistema cérebro-corpo-ambiente de gerar previsões sintonizadas com os estados fisiológicos internos e com os contextos externos, promovendo a regulação adaptativa e a resiliência (Miller & Clark, 2017).

Sob esta luz, a dor não é apenas um sinal de lesão tecidual, mas pode tornar-se uma previsão protetora mal-adaptativa, ativada perante incerteza ou ameaça persistente (Kiverstein *et al.*, 2022). No âmbito da inferência ativa, a dor crônica pode emergir quando expectativas prévias excessivamente precisas acerca de uma ameaça corporal passam a dominar a evidência sensorial, gerando um ciclo autoperpetuante no qual a atenção seletiva reforça continuamente a “hipótese de dor” (Rossi *et al.*, 2025; Hechler *et al.*, 2016). O cuidado osteopático, ao modular sinais interoceptivos, alterar pistas contextuais (Cook *et al.*, 2023) e reforçar a consciência corporal, tem potencial para atualizar estes modelos generativos e restaurar a confiança entre o corpo e o mundo (Esteves *et al.*, 2022). Esta perspectiva é consistente com modelos de analgesia placebo baseados no processamento preditivo, nos quais expectativas positivas, com elevada precisão, modulam a experiência de dor através de vias mesocorticolímbicas (Büchel *et al.*, 2014; Milde *et al.*, 2024).

Crucialmente, a inferência ativa reformula a interação terapêutica como um processo cooperativo de atualização de crenças, modulação de precisão e sincronia biocomportamental. A aliança terapêutica deixa de ser um mero fator contextual e torna-se um mecanismo ativo de alinhamento de modelos generativos entre paciente e terapeuta (McParlin *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2022). O toque terapêutico funciona como uma pista ostensiva de alta saliência, proporcionando evidência sensorial corretiva que facilita a revisão de expectativas prévias mal adaptativas (Kim *et al.*, 2022; Arrigoni *et al.*, 2024).

Em contexto pediátrico, a interação entre osteopata, bebê e cuidador pode apoiar processos de co-regulação. Investigação emergente sugere que fatores relacionais, como segurança, sintonia e envolvimento sensorio-motor poderão contribuir para a capacidade regulatória e responsividade social em desenvolvimento (Accardi *et al.*, 2023). Estudos demonstram que o toque dinâmico reduz a ativação fisiológica em recém-nascidos prematuros, possivelmente mediada por aferentes CT, sugerindo que estas vias estão ativas desde as primeiras fases do desenvolvimento (Manzotti *et al.*, 2019; McGlone *et al.*, 2017).

enactive cognition (Gallagher, 2023). In this sense, the body is not merely a means through which the brain executes actions but a constitutive component of cognition, a living interface through which the brain understands and acts in the world. Therefore, the body is an ecological expression of the mind.

Within this model, predictive processing describes the brain as a generative system that constantly anticipates sensory signals and seeks to minimise prediction errors between expectation and reality (Fabry, 2017). Crucially, these models are not formed in isolation; they are shaped and updated by bodily signals and the opportunities afforded by the environment, making predictive processing inherently embodied and situated (Kersten, 2022; Venter, 2021). Thus, health can be understood as the capacity of the brain-body-environment system to generate predictions that are attuned to internal physiological states and external contexts, thereby promoting adaptive regulation and resilience (Miller and Clark, 2017).

In this light, pain is not merely a signal of tissue injury but may become a maladaptive protective prediction activated in the presence of uncertainty or persistent threat (Kiverstein *et al.*, 2022). Within active inference, chronic pain may emerge when overly precise prior expectations concerning bodily threat come to dominate sensory evidence, generating a self-perpetuating cycle in which selective attention continuously reinforces the “pain hypothesis” (Rossi *et al.*, 2025; Hechler *et al.*, 2016). Osteopathic care, by modulating interoceptive signals, altering contextual cues (Cook *et al.*, 2023), and strengthening bodily awareness, has the potential to update these generative models and restore trust between the body and the world (Esteves *et al.*, 2022). This perspective is consistent with the predictive processing models of placebo analgesia, in which positive expectations with high precision modulate the experience of pain through mesocorticolimbic pathways (Büchel *et al.*, 2014; Milde *et al.*, 2024).

Crucially, active inference reformulates therapeutic interaction as a cooperative process of belief updating, precision modulation, and biobehavioural synchrony. The therapeutic alliance ceases to be merely a contextual factor and becomes an active mechanism for aligning generative models between the patient and therapist (McParlin *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2022). Therapeutic touch functions as a highly salient ostensive cue, providing corrective sensory evidence that facilitates the revision of maladaptive prior expectations (Kim *et al.*, 2022; Arrigoni *et al.*, 2024).

In the paediatric context, the interaction between the osteopath, infant, and caregiver may support processes of co-regulation. Emerging research suggests that relational factors such as safety, attunement, and sensorimotor engagement may contribute to the development of regulatory capacity and social responsiveness (Accardi *et al.*, 2023). Studies have shown that dynamic touch reduces physiological activation in preterm newborns, possibly mediated by CT afferents, suggesting that these pathways are active in the earliest stages of development (Manzotti *et al.*, 2019; McGlone *et al.*, 2017).

2.3. TOQUE TERAPÊUTICO E MODULAÇÃO NEI: MECANISMOS BIOLÓGICOS

A investigação recente sobre o toque afetivo e terapêutico revela um conjunto convergente de mecanismos pelos quais a estimulação táctil modula o sistema NEI. Estes dados são particularmente relevantes para compreender os potenciais efeitos sistêmicos do cuidado osteopático, na medida em que o toque constitui um elemento central da consulta osteopática.

O toque afetivo, tipicamente caracterizado por estimulação cutânea lenta e suave, ativa seletivamente as fibras CT, aferentes não mielinizadas que projetam para o córtex insular posterior, um nó central para a interoção e homeostase emocional (Vallbo *et al.*, 2016; Gordon *et al.*, 2013). Esta assinatura sensorial sinaliza segurança e afiliação, permitindo efeitos NEI a jusante.

Ao nível autonómico, o toque lento e suave promove consistentemente a redução da frequência cardíaca, o aumento da atividade parassimpática/vagal e da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), indicando maior flexibilidade autonómica (Fotopoulou *et al.*, 2022; Triscoli *et al.*, 2017). Esta mudança vagal sustenta o reflexo colinérgico anti-inflamatório, ligando o toque à regulação imunitária descendente.

No que respeita ao eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA), o toque afetivo reduz consistentemente os níveis de cortisol, tanto em repouso como em resposta ao *stress*. Estudos demonstram que o contacto pele a pele diminui os níveis de cortisol em recém-nascidos prematuros, enquanto aumenta os níveis de oxitocina; abraços de parceiros românticos reduzem a resposta do cortisol ao *stress* agudo; e o toque tátil pode “equilibrar” níveis de cortisol desregulados em crianças institucionalizadas (Nikolaeva *et al.*, 2024; Berretz *et al.*, 2022; Pavlyshyn *et al.*, 2022). Estes dados sugerem que o toque afetivo favorece a recalibração homeostática, não apenas a supressão global do cortisol.

A libertação de oxitocina — fortemente estimulada pelo toque mediado por CT — constitui um mediador central na interface NEI. A oxitocina integra segurança social, amortecimento do *stress*, modulação imunitária e alívio da dor, antagonizando a CRF e a noradrenalina e inibindo a ativação do eixo HPA (Uvnäs-Moberg & Petersson, 2022; Handlin *et al.*, 2023). Complementarmente, a terapia manual e osteopática parece aumentar a libertação de opioides endógenos (β -endorfina), correlacionando-se com o alívio da dor e com a modulação imunitária (Kim, 2025).

Ao nível imunitário, a evidência, embora heterogénea, sugere que a terapia manual pode reduzir citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β) e, potencialmente, aumentar citocinas anti-inflamatórias (IL-10), particularmente em condições de dor crónica e doenças autoimunes (Puerto Valencia *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2025). Estes efeitos imunitários parecem ser mediados tanto por vias autonómicas (reflexo anti-inflamatório colinérgico) como por vias neuroendócrinas (oxitocina, cortisol).

Importa, contudo, reconhecer que a qualidade da evidência nesta área é moderada a baixa, com heterogeneidade substancial nos protocolos de intervenção, nas medidas de resultado e nas populações estudadas (Keter *et al.*, 2025). A maioria dos estudos demonstra efeitos a curto prazo, e os dados longitudinais são limitados. Não há consenso quanto à

2.3. THERAPEUTIC TOUCH AND NEI MODULATION: BIOLOGICAL MECHANISMS

Recent research on affective and therapeutic touch has revealed a convergent set of mechanisms through which tactile stimulation modulates the NEI system. These findings are particularly relevant for understanding the potential systemic effects of osteopathic care, as touch constitutes a central element of osteopathic consultation.

Affective touch, typically characterised by slow and gentle cutaneous stimulation, selectively activates CT fibres, unmyelinated afferents that project to the posterior insular cortex, which is a central node for interoception and emotional homeostasis (Vallbo *et al.*, 2016; Gordon *et al.*, 2013). This sensory signature signals safety and affiliation, thereby enabling downstream NEI effects.

At the autonomic level, slow and gentle touch consistently promotes reductions in heart rate, increased parasympathetic/vagal activity, and increased heart rate variability (HRV), indicating greater autonomic flexibility (Fotopoulou *et al.*, 2022; Triscoli *et al.*, 2017). This vagal shift supports the cholinergic anti-inflammatory reflex, linking touch to the descending immune regulation.

Regarding the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, affective touch consistently reduces cortisol levels, both at rest and in response to stress. Studies show that skin-to-skin contact decreases cortisol levels in preterm newborns while increasing oxytocin levels; hugs from romantic partners reduce the cortisol response to acute stress; and tactile touch may “balance” dysregulated cortisol levels in institutionalised children (Nikolaeva *et al.*, 2024; Berretz *et al.*, 2022; Pavlyshyn *et al.*, 2022). These findings suggest that affective touch favours homeostatic recalibration rather than merely producing global cortisol suppression.

The release of oxytocin, strongly stimulated by CT-mediated touch, constitutes a central mediator at the NEI interface. Oxytocin integrates social safety, stress buffering, immune modulation, and pain relief, antagonising CRF and noradrenaline, and inhibiting the activation of the HPA axis (Uvnäs-Moberg and Petersson, 2022; Handlin *et al.*, 2023). Complementarily, manual and osteopathic therapy appears to increase the release of endogenous opioids (β -endorphin), correlating with pain relief and immune modulation (Kim, 2025).

At the immune level, the evidence, although heterogeneous, suggests that manual therapy may reduce pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β) and potentially increase anti-inflammatory cytokines (IL-10), particularly in chronic pain conditions and autoimmune diseases (Puerto Valencia *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2025). These immune effects appear to be mediated by autonomic pathways, namely the cholinergic anti-inflammatory reflex and neuroendocrine pathways, namely oxytocin and cortisol.

However, it is important to recognise that the quality of evidence in this area is moderate to low, with substantial heterogeneity in intervention protocols, outcome measures, and study populations (Keter *et al.*, 2025). Most studies have demonstrated short-term effects, and longitudinal data remain limited. There is no consensus regarding the optimal dose-

relação dose-resposta ótima (Roura *et al.*, 2021; Rechberger *et al.*, 2019), e os efeitos neurofisiológicos sobre a dor medidos por testes quantitativos sensoriais permanecem pouco claros (Tabatabaei *et al.*, 2025).

2.4. INFLAMAÇÃO CRÓNICA: UMA PERTURBAÇÃO SISTÊMICA

A inflamação deixou de ser entendida como um fenómeno puramente localizado ou exclusivo do sistema imunitário, sendo agora reconhecida como um processo sistémico de sinalização que integra fatores como o *stress*, a alimentação, o sono, o microbioma, o trauma e o contexto social. A ICBG constitui uma memória incorporada de ameaças não resolvidas, disbiose e sobrecarga alostática, o que aumenta a vulnerabilidade a doenças crónicas (Rohleder, 2012; Speer *et al.*, 2018; Guidi *et al.*, 2020).

Fatores relacionados com o estilo de vida moderno, como dietas altamente processadas, comportamento sedentário, sono insuficiente e *stress* persistente, são agora considerados determinantes-chave na génese da ICBG, promovendo um estado pró-inflamatório que está na base de doenças cardiovasculares, metabólicas e psiquiátricas (Ruiz-Núñez *et al.*, 2013; Mundula *et al.*, 2022), e dor crónica músculo-esquelética (Dunn *et al.*, 2024; Gaspar *et al.*, 2025).

Em vez de considerar a inflamação como uma falha patológica, perspetivas emergentes da biologia sistémica e da ciência cognitiva sugerem que pode representar um sinal de necessidade de reorganização sistémica. No âmbito do cuidado osteopático, estas ideias poderão orientar intervenções centradas na estrutura corporal, na dinâmica dos fluidos, no tónus autonómico e na perceção de segurança. Nestes termos, sugere-se que o cuidado osteopático pode ajudar a mobilizar formas de regulação não lineares, emergentes e distribuídas, que sustentam a capacidade intrínseca do organismo de adaptação e cura (Esteves *et al.*, 2022). Dados de revisões sistemáticas independentes corroboram parcialmente esta hipótese, demonstrando que a terapia manual consegue reduzir biomarcadores inflamatórios sanguíneos em pacientes com dor lombar crónica, embora os efeitos sejam modestos e, por vezes, inconclusivos (Puerto Valencia *et al.*, 2024; Bernal-Utrera *et al.*, 2020).

Esta perspetiva aproxima a osteopatia de movimentos mais amplos na medicina e na saúde pública, como a medicina ecológica e a saúde planetária, que enfatizam que a saúde humana não pode ser dissociada do clima, da biodiversidade, da equidade social e do ambiente construído. A microbiota intestinal ilustra bem esta interconexão: é moldada pela dieta, pelos poluentes e pelo uso de antibióticos e, por sua vez, regula a inflamação, a imunidade e os estados mentais (Lyman, 2024; Mundula *et al.*, 2022) e músculo-esqueléticos (Nitert *et al.*, 2020; Gaspar *et al.*, 2025; Xiao *et al.*, 2025). A osteopatia consegue melhorar a microbiota intestinal em doentes com Parkinson (Mancini *et al.*, 2021), mas são necessários mais ensaios clínicos randomizados com amostras maiores e em diferentes populações.

response relationship (Roura *et al.*, 2021; Rechberger *et al.*, 2019), and the neurophysiological effects on pain measured through quantitative sensory testing remain unclear (Tabatabaei *et al.*, 2025).

2.4. CHRONIC INFLAMMATION: A SYSTEMIC DISTURBANCE

Inflammation is no longer understood as a purely localised phenomenon or as exclusive to the immune system but is now recognised as a systemic signalling process that integrates factors such as stress, diet, sleep, the microbiome, trauma, and social context. The CLGI constitutes an embodied memory of unresolved threats, dysbiosis, and allostatic overload, increasing vulnerability to chronic diseases (Rohleder, 2012; Speer *et al.*, 2018; Guidi *et al.*, 2020).

Factors related to modern lifestyles, such as highly processed diets, sedentary behaviour, insufficient sleep, and persistent stress, are now considered key determinants in the genesis of CLGI, promoting a pro-inflammatory state that underlies cardiovascular, metabolic, and psychiatric diseases (Ruiz-Núñez *et al.*, 2013; Mundula *et al.*, 2022), as well as chronic musculoskeletal pain (Dunn *et al.*, 2024; Gaspar *et al.*, 2025).

Rather than considering inflammation as a pathological failure, emerging perspectives from systems biology and cognitive science suggest that it may represent a signal for the need for systemic reorganisation. Within the context of osteopathic care, these ideas may guide interventions centred on bodily structure, fluid dynamics, autonomic tone, and the perception of safety. In these terms, it is suggested that osteopathic care may help mobilise nonlinear, emergent, and distributed forms of regulation, which support the organism's intrinsic capacity for adaptation and healing (Esteves *et al.*, 2022). Data from independent systematic reviews partially corroborate this hypothesis, demonstrating that manual therapy can reduce blood inflammatory biomarkers in patients with chronic low back pain, although the effects are modest and, at times, inconclusive (Puerto Valencia *et al.*, 2024; Bernal-Utrera *et al.*, 2020).

This perspective brings osteopathy closer to broader movements in medicine and public health, such as ecological medicine and planetary health, which emphasise that human health cannot be dissociated from climate, biodiversity, social equity, and the built environment. The gut microbiota illustrates this interconnection well: it is shaped by diet, pollutants, and antibiotic use and, in turn, regulates inflammation, immunity, and mental states (Lyman, 2024; Mundula *et al.*, 2022), as well as musculoskeletal states (Nitert *et al.*, 2020; Gaspar *et al.*, 2025; Xiao *et al.*, 2025). Osteopathy has been shown to improve the gut microbiota in patients with Parkinson's disease (Mancini *et al.*, 2021); however, further randomised clinical trials with larger samples and different populations are needed.

2.5. BEYOND SYMPTOM CONTROL: MENTAL HEALTH, INFLAMMATION AND EMBODIED CARE

Mental health disorders are increasingly understood as neuroimmune conditions in which inflammation plays a potentially causal or modulatory role, although the robustness of the evidence varies across conditions (Baumeister *et al.*,

2.5. PARA ALÉM DO CONTROLO DE SINTOMAS: SAÚDE MENTAL, INFLAMAÇÃO E CUIDADO INCORPORADO

As perturbações da saúde mental são cada vez mais compreendidas como condições neuroimunes, nas quais a inflamação desempenha um papel potencialmente causal ou modulador, embora a robustez da evidência varie entre as condições (Baumeister *et al.*, 2014; Thylur & Goldsmith, 2022). Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α e IL-1 β , presentes na ICBG, estão consistentemente associados à depressão, à ansiedade e ao declínio cognitivo (Duvivis *et al.*, 2013; Giollabhui *et al.*, 2025; Miller, 2020).

Fatores como *stress* psicossocial, má qualidade de sono e trauma ativam vias imunes que afetam a neurotransmissão, prejudicam a neuroplasticidade e promovem ambientes neurotóxicos, aumentando o risco de perturbações do humor e ansiedade (Zainal & Newman, 2021). A evidência aponta para um ciclo bidirecional: fatores psicossociais ativam respostas imunes, que, por sua vez, influenciam o humor, a cognição e a percepção. Este processo cria uma “paisagem hostil” no cérebro e no corpo, enfraquecendo a capacidade de envolvimento relacional e reduzindo o comportamento exploratório (Corrigan *et al.*, 2023). Uma revisão sistemática e meta-análise recente de Gordon *et al.* (2025) demonstrou que as intervenções osteopáticas apresentam efeitos moderados sobre indicadores psicométricos e psicofisiológicos de ansiedade, depressão e *stress* em adultos, reforçando o papel potencial da osteopatia neste domínio. No entanto, para algumas variáveis, como o sono, existem evidências contraditórias: há evidência robusta, proveniente de estudos longitudinais, da associação entre o sono e a dor crônica músculo-esquelética (Santos *et al.*, 2023), e uma análise de rede recente que indica a necessidade de mais estudos longitudinais para estabelecer associações mais sólidas em pessoas com dor crônica músculo-esquelética (Runge *et al.*, 2025).

Como resposta, a medicina tem explorado intervenções imunomoduladoras. Biológicos anti-TNF, adjuvantes anti-inflamatórios, antidepressivos e psicobióticos dirigidos ao eixo intestino-cérebro têm demonstrado potencial para reduzir sintomas depressivos e o declínio cognitivo (Lyman, 2024). Contudo, estas estratégias tendem a negligenciar as dimensões experienciais, relacionais e ecológicas da neuroinflamação, o que deixa lacunas na recuperação a longo prazo.

A osteopatia, enquanto terapia relacional baseada no corpo, oferece um modelo complementar. Através do toque terapêutico, da co-regulação e do diálogo incorporado, o cuidado osteopático cria ambientes interpessoais seguros que poderão reduzir estados de hipervigilância, cinesiofobia e restaurar a confiança incorporada. Neste enquadramento, a inflamação deixa de ser vista como um erro a suprimir e passa a ser compreendida como informação a ser processada e reintegrada. Esta abordagem está alinhada com modelos de processamento preditivo em saúde mental, que enfatizam a atualização de expectativas maladaptativas por meio de encontros relacionais seguros (Bohlen *et al.*, 2021).

No enquadramento da inferência ativa, o terapeuta pode ser entendido como um modulador de precisão, ajudando o paciente a desviar a atenção de sinais nociceptivos excessivamente precisos para interpretações mais adaptativas

2014; Thylur and Goldsmith, 2022). Elevated levels of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, TNF- α , and IL-1 β , present in CLGI, are consistently associated with depression, anxiety, and cognitive decline (Duvivis *et al.*, 2013; Giollabhui *et al.*, 2025; Miller, 2020).

Factors such as psychosocial stress, poor sleep quality, and trauma activate immune pathways that affect neurotransmission, impair neuroplasticity, and promote neurotoxic environments, increasing the risk of mood and anxiety disorders (Zainal and Newman, 2021). The evidence points to a bidirectional cycle: psychosocial factors activate immune responses, which, in turn, influence mood, cognition, and perception. This process creates a “hostile landscape” in the brain and body, weakening the capacity for relational engagement and reducing exploratory behaviour (Corrigan *et al.*, 2023). A recent systematic review and meta-analysis by Gordon *et al.* (2025) demonstrated that osteopathic interventions have moderate effects on psychometric and psychophysiological indicators of anxiety, depression, and stress in adults, reinforcing the potential role of osteopathy in this domain. However, for some variables, such as sleep, the evidence remains contradictory. There is robust evidence from longitudinal studies on the association between sleep and chronic musculoskeletal pain (Santos *et al.*, 2023), and a recent network analysis indicated the need for more longitudinal studies to establish stronger associations in people with chronic musculoskeletal pain (Runge *et al.*, 2025).

In response, immunomodulatory interventions have been explored. Anti-TNF biologics, anti-inflammatory adjuvants, antidepressants, and psychobiotics targeting the gut-brain axis have shown potential for reducing depressive symptoms and cognitive decline (Lyman, 2024). However, these strategies tend to neglect the experiential, relational, and ecological dimensions of neuroinflammation, leaving gaps in long-term recovery.

Osteopathy, as a relational body-based therapy, offers a complementary model. Through therapeutic touch, co-regulation, and embodied dialogue, osteopathic care creates safe interpersonal environments that may reduce states of hypervigilance and kinesiphobia and restore embodied trust. Within this framework, inflammation is no longer viewed as an error to be suppressed but as information to be processed and reintegrated. This approach is aligned with predictive processing models in mental health, which emphasise updating maladaptive expectations through safe relational encounters (Bohlen *et al.*, 2021).

Within the framework of active inference, the therapist may be understood as a precision modulator, helping the patient to shift attention away from overly precise nociceptive signals towards more adaptive interpretations of bodily experience (Kim *et al.*, 2022). This embodied perspective situates osteopathy within a broader shift in healthcare, which recognises health as emerging from the interaction between biology, lived experience, and social context, affirming, in convergence with planetary health, that human and mental well-being is inseparable from relational safety, bodily states, and systemic regulation.

da experiência corporal (Kim *et al.*, 2022). Esta perspectiva incorporada inscreve a osteopatia numa mudança mais ampla nos cuidados de saúde, que reconhece a saúde como emergente da interação entre biologia, experiência vivida e contexto social, afirmando, de forma convergente com a saúde planetária, que o bem-estar humano e mental é inseparável da segurança relacional, dos estados corporais e da regulação sistémica.

2.6. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS: RUMO A CUIDADOS INTEGRATIVOS E TRANSDISCIPLINARES

Para responder à complexidade das condições de saúde contemporâneas, os sistemas de saúde devem superar os modelos disciplinares estanques e as abordagens redutoras. A osteopatia não se propõe substituir a biomedicina, mas oferece uma via complementar assente em modelos relacionais, centrados na pessoa e incorporados. Em vez de conceitos vitalistas ultrapassados, a osteopatia contemporânea é informada por avanços no pensamento sistémico, na ciência cognitiva e na psiconeuroimunologia, destacando a capacidade adaptativa do corpo e o potencial terapêutico do toque, da segurança e da consciência interoceptiva.

Com base na evidência revista, e reconhecendo que muitas destas proposições requerem validação empírica adicional, sugere-se que uma mentalidade mais ecológica e integrativa entre os profissionais de saúde poderá incorporar intervenções nos níveis biológico, relacional e sistémico:

- Estratégias anti-inflamatórias: Evidência proveniente da medicina do estilo de vida demonstra que a nutrição adequada, o sono reparador e a prática de movimento diversificada reduzem a inflamação de baixo grau, a carga alostática e melhoram os resultados em doenças crónicas (Lin *et al.*, 2024). Dados sobre a modulação de citocinas por meio de terapia manual complementam esta abordagem (Puerto Valencia *et al.*, 2024).
- Intervenções relacionais: A aliança terapêutica, a presença clínica atenta e o toque seguro são fatores bem estabelecidos na melhoria dos resultados clínicos em várias disciplinas, atuando como processos reguladores em si mesmos (Accurso *et al.*, 2015). A investigação sobre o toque afetivo demonstra que o toque mediado por CT estimula a libertação de oxitocina, reduz o cortisol e promove a ativação vagal, constituindo mecanismos biológicos concretos por meio dos quais as intervenções relacionais exercem efeitos sistémicos (Uvnäs-Moberg *et al.*, 2020; McGlone *et al.*, 2024).
- Promoção da resiliência: Apoiar a autoeficácia do paciente, proporcionar educação significativa e reconectar a pessoa a ambientes sociais e ecológicos saudáveis promovem a resiliência e a recuperação sustentada (Berger & Heusser, 2017; Skrautvol & Nåden, 2016). O enquadramento da inferência ativa sugere que o reforço da agência do paciente altera as expectativas prévias sobre controlabilidade, melhorando os resultados terapêuticos (Strube *et al.*, 2023; Habermann & Büchel, 2025).

2.6. CLINICAL IMPLICATIONS: TOWARDS INTEGRATIVE AND TRANSDISCIPLINARY CARE

To respond to the complexity of contemporary health conditions, healthcare systems must move beyond siloed, disciplinary models and reductive approaches. Osteopathy does not seek to replace biomedicine, but offers a complementary pathway grounded in relational, person-centred and embodied models. Rather than outdated vitalistic concepts, contemporary osteopathy is informed by advances in systems thinking, cognitive science, and psychoneuroimmunology, highlighting the body's adaptive capacity and the therapeutic potential of touch, safety, and interoceptive awareness.

Based on the evidence reviewed and recognising that many of these propositions require further empirical validation, it is suggested that a more ecological and integrative mindset among healthcare professionals may incorporate interventions at the biological, relational, and systemic levels:

- Anti-inflammatory strategies: Evidence from lifestyle medicine demonstrates that adequate nutrition, restorative sleep, and diverse movement practices reduce low-grade inflammation and allostatic load and improve outcomes in chronic disease (Lin *et al.*, 2024). Data on cytokine modulation through manual therapy complement this approach (Puerto Valencia *et al.*, 2024).
- Relational interventions: The therapeutic alliance, attentive clinical presence, and safe touch are well-established factors for improving clinical outcomes across several disciplines, acting as regulatory processes (Accurso *et al.*, 2015). Research on affective touch has demonstrated that CT-mediated touch stimulates oxytocin release, reduces cortisol, and promotes vagal activation, constituting concrete biological mechanisms through which relational interventions exert systemic effects (Uvnäs-Moberg *et al.*, 2020; McGlone *et al.*, 2024).
- Promotion of resilience: Supporting patient self-efficacy, providing meaningful education, and reconnecting the person with healthy social and ecological environments promote resilience and sustained recovery (Berger and Heusser, 2017; Skrautvol and Nåden, 2016). The active inference framework suggests that strengthening patient agency alters prior expectations regarding controllability and improves therapeutic outcomes (Strube *et al.*, 2023; Habermann and Büchel, 2025).

When integrated within a multidisciplinary network, osteopathy may act as a translational bridge between systemic complexity and clinical care, transforming ecological ideas into therapeutic presence. Thus, osteopathy is not only a manual therapy but also a contemporary articulation that contributes to relational, ecological, and truly person-centred medicine.

3. LIMITATIONS

The present work has several limitations that should be explicitly acknowledged. First, it is a conceptual narrative review, not a systematic review; therefore, the selection of sources did not follow exhaustive inclusion and exclusion criteria and may

Quando integrada numa rede multidisciplinar, sugere-se que a osteopatia poderá atuar como ponte tradutora entre a complexidade sistêmica e o cuidado clínico, transformando ideias ecológicas em presença terapêutica. Assim, a osteopatia não é apenas uma terapia manual, mas também uma articulação contemporânea que contribui para uma medicina relacional, ecológica e verdadeiramente centrada na pessoa.

3. LIMITAÇÕES

O presente trabalho apresenta diversas limitações que devem ser explicitamente reconhecidas. Em primeiro lugar, trata-se de uma revisão narrativa de natureza conceptual, não de uma revisão sistemática, pelo que a seleção das fontes não obedece a critérios exaustivos de inclusão e exclusão, podendo refletir enviesamentos na seleção da literatura.

Em segundo lugar, reconhece-se uma concentração de referências associadas a um núcleo autoral específico, nomeadamente autores ligados à osteopatia enativa e à inferência ativa. Embora estas referências sejam centrais para o enquadramento teórico proposto, procurou-se, na presente revisão, diversificar a base bibliográfica, incluindo revisões sistemáticas independentes e evidência empírica de áreas adjacentes, como a psiconeuroimunologia e a investigação sobre toque afetivo. Ainda assim, a predominância de fontes de um mesmo grupo constitui uma limitação que o leitor deve ter em conta.

Em terceiro lugar, muitas das proposições apresentadas ainda permanecem no plano da hipótese teórica. A evidência empírica direta sobre os efeitos clínicos da osteopatia na modulação NEI continua a ser limitada e heterogénea, e também é condicionada por fragilidades metodológicas frequentes nos ensaios clínicos randomizados, nomeadamente amostras de pequena dimensão, dificuldades de cegamento e considerável variabilidade entre os protocolos de intervenção. Acresce que, até ao momento, não há consenso quanto à relação dose-resposta ideal das intervenções osteopáticas para os desfechos NEI.

Em quarto lugar, a generalização das proposições apresentadas a contextos institucionais e culturais específicos é limitada. Os modelos teóricos aqui sintetizados requerem validação em ensaios clínicos multicêntricos, com protocolos padronizados e biomarcadores validados, antes de poderem informar recomendações clínicas ou políticas de saúde.

Finalmente, a dependência de um enquadramento teórico específico (enativismo, inferência ativa) pode limitar o diálogo com outras perspetivas teóricas relevantes para a osteopatia e as terapias manuais. Encoraja-se investigação futura que confronte estas proposições com perspetivas críticas e modelos alternativos.

4. CONCLUSÃO: UMA OPORTUNIDADE POR CONCRETIZAR

Estaremos prontos, do ponto de vista institucional, cultural e epistemológico, para integrar plenamente o contributo da osteopatia nos sistemas de saúde contemporâneos?

Fazê-lo implicaria adotar um modelo de cuidado em que o corpo não é uma máquina e a mente não é um “fantasma desencarnado”, mas sim uma agência viva, sustentada por

reflect biases in the literature selection.

Second, a concentration of references associated with a specific authorial core is acknowledged, namely, authors linked to enactive osteopathy and active inference. Although these references are central to the proposed theoretical framework, in the present review, an effort was made to diversify the bibliographic base by including independent systematic reviews and empirical evidence from adjacent areas, such as psychoneuroimmunology and research on affective touch. Nevertheless, the predominance of sources from the same group constitutes a limitation that should be considered.

Third, many of the propositions presented remain at the level of theoretical hypotheses. Direct empirical evidence regarding the clinical effects of osteopathy on NEI modulation remains limited and heterogeneous and is also constrained by frequent methodological weaknesses in randomised clinical trials, namely, small sample sizes, difficulties with blinding, and considerable variability between intervention protocols. In addition, to date, there is no consensus regarding the ideal dose-response relationship of osteopathic interventions for NEI outcomes.

Fourth, the generalisation of the propositions presented in specific institutional and cultural contexts is limited. The theoretical models synthesised here require validation in multicentre clinical trials with standardised protocols and validated biomarkers before they can inform clinical recommendations or health policy.

Finally, reliance on a specific theoretical framework, namely enactivism and active inference, may limit dialogue with other theoretical perspectives relevant to osteopathy and manual therapies. Future research should confront these propositions with critical perspectives and alternative models.

4. CONCLUSION: AN OPPORTUNITY YET TO BE REALISED

Are we ready, from institutional, cultural, and epistemological perspectives, to fully integrate the contribution of osteopathy into contemporary healthcare systems?

To do so would imply adopting a model of care in which the body is not a machine and the mind is not a “disembodied ghost”, but rather a living agency, sustained by dynamic processes of regulation, meaning-making, and co-regulation.

The synthesis presented in this article suggests that osteopathic care, when informed by advances in cognitive science, psychoneuroimmunology, and research on affective touch, may be associated with a relevant complementary pathway in the management of complex conditions, such as persistent pain, chronic inflammation, and mental health disorders. However, this proposal remains largely theoretical and requires robust empirical validation.

Future research should therefore prioritise: (1) methodologically rigorous, multicentre randomised clinical trials with standardised protocols and validated autonomic, endocrine, and immune biomarkers; (2) longitudinal studies enabling the assessment of sustained effects of osteopathic interventions on neuroendocrine-immune parameters; (3) the integration of multi-omics approaches and neuroimaging techniques to clarify underlying mechanisms; and (4)

processos dinâmicos de regulação, construção de sentido e co-regulação.

A síntese apresentada neste artigo sugere que o cuidado osteopático, quando informado pelos avanços da ciência cognitiva, da psiconeuroimunologia e da investigação sobre o toque afetivo, poderá estar associado a uma via complementar relevante na abordagem de condições complexas, como a dor persistente, a inflamação crónica e as perturbações da saúde mental. Contudo, esta proposta permanece, em larga medida, no plano teórico e carece ainda de validação empírica robusta.

A investigação futura deverá, por isso, privilegiar: (1) ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e metodologicamente rigorosos, com protocolos padronizados e biomarcadores validados de natureza autonómica, endócrina e imunitária; (2) estudos longitudinais que permitam avaliar os efeitos sustentados das intervenções osteopáticas sobre parâmetros neuroendócrino-imunitários; (3) a integração de abordagens multiómicas e de técnicas de neuroimagem, com vista à clarificação dos mecanismos subjacentes; e (4) estudos comparativos conduzidos em populações diversificadas, que permitam testar a generalizabilidade e a relevância clínica destes efeitos.

A complexidade não é um problema a ser reduzido, mas uma característica definidora da vida, que deve ser abordada com humildade, precisão e compaixão.

Nesta perspetiva, a osteopatia, quando compreendida na sua profundidade teórica e clínica contemporânea, não rivaliza com a biomedicina, mas tem potencial para complementá-la de forma relevante. Se validada empiricamente, poderá representar uma contribuição para uma medicina mais integrativa, preventiva e centrada na pessoa, alinhada com a visão de saúde como propriedade emergente de sistemas relacionais, incorporados e ecológicos.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, J.E., D.N., M.T.; metodologia, J.E., D.N., M.T.; redação - preparação do draft original, J.E., D.N., M.T.; redação - revisão e edição, J.E., A.N. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Accardi C, Cerritelli F, Bovo L, Esteves JE. The osteopath–parent–child triad in osteopathic care in the first 2 years of life: A qualitative study. *Frontiers in Psychology*, **14**, 1253355, 2023. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1253355>
- Accurso EC, Fitzsimmons-Craft EE, Ciao A, Cao L, Crosby RD, Smith TL, Klein MH, Mitchell JE, Crow SJ, Wonderlich SA, Peterson CB. Therapeutic alliance in a randomized clinical trial for bulimia nervosa. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **83(3)**, 637–642, 2015. <https://doi.org/10.1037/ccp0000021>
- Alanazi MS, Degenhardt B, Kelley-Franklin G, Jacobson E, Fritz S, Kettner N, Kremen V, Lipke L, Reed W. Autonomic nervous system and viscera-related responses to manual therapy: A narrative overview. *International Journal of Osteopathic Medicine*, **54**, 100735, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2024.100735>
- Arrigoni A, Rossetini G, Palese A, Thacker M, Esteves JE. Exploring the role of therapeutic alliance and biobehavioural synchrony in musculoskeletal care. *Musculoskeletal Science and Practice*, **73**, 103164, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2024.103164>
- Banton A, Vogel S. Relational clinical practice: A hermeneutic, enactive, intersubjective model of osteopathy. *International Journal of Osteopathic Medicine*, **51**, 100707, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2023.100707>
- Baumeister D, Russell A, Piantoni CM, Mondelli V. Inflammatory biomarker profiles of mental disorders and their relation to clinical, social and lifestyle factors. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, **49(6)**, 841–849, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0887-z>

comparative studies conducted in diverse populations, allowing the generalisability and clinical relevance of these effects to be tested.

Complexity is not a problem to be reduced but a defining feature of life that must be approached with humility, precision and compassion. From this perspective, osteopathy, when understood in its contemporary theoretical and clinical depth, does not rival biomedicine but has the potential to complement it meaningfully. If empirically validated, it may contribute to more integrative, preventive, and person-centred medicine, aligned with the vision of health as an emergent property of relational, embodied, and ecological systems.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualisation, J.E., D.N., M.T.; methodology, J.E., D.N., M.T.; writing – original draft preparation, J.E., D.N., M.T.; writing – review and editing, J.E., A.N. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

- Berger B, Heusser P. How to Become an Agent of One's Own Healing Processes: Self-Management for Chronically Ill Patients in Integrative Health Care. *Complementary Medicine Research*, **24**, 202 – 204, 2017. <https://doi.org/10.1159/000479545>.
- Berretz G, Cebula C, Wortelmann BM, Papadopoulou P, Wolf O, Ocklenburg S, Packheiser J. Romantic partner embraces reduce cortisol release after acute stress induction in women but not in men. *PLoS ONE*, **17(5)**, e0266887, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266887>
- Bernal-Utrera C, Gonzalez-Gerez JJ, Anarte-Lazo E, Rodriguez-Blanco C. Manual therapy versus therapeutic exercise in non-specific chronic neck pain. *Trials*, **21**, 682, 2020 <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04610-w>
- Bohlen L, Shaw D, Cerritelli F, Esteves JE. Osteopathy and mental health: An embodied predictive and interoceptive framework. *Frontiers in Psychology*, **12**, 667705, 2021. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.767005>
- Cerritelli F, Esteves JE. An enactive–ecological model to guide patient-centered osteopathic care. *Frontiers in Psychology*, **13**, 893252, 2022. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.893252>
- Chen D-T, Zhu H-X, Wan Z-J, Fan T-Y, Gu J-L, Zhan X-H, Sheng X-p. Clinical efficacy of chinese manual therapy for lumbar disc herniation. *Complementary Therapies in Medicine*, **95**, 103285, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2025.103285>
- Cook CE, Bailliard A, Bent JA, Bialosky JE, Carlino E, Colloca L, Esteves JE, Newell D, Palese A, Reed WR, Vilardaga JP, Rossetini G. An international consensus definition for contextual factors: Findings from a nominal group technique. *Frontiers in Psychology*, **14**, 1178560, 2023. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1178560>
- Corrigan M, O'Rourke AM, Moran B, Fletcher JM, Harkin A. Inflammation in the pathogenesis of depression: A disorder of neuroimmune origin. *Neuronal Signaling*, **7(2)**, NS20220054, 2023. <https://doi.org/10.1042/NS20220054>
- Duivis HE, Vogelzangs N, Kupper N, de Jonge P, Penninx BWJH. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology*, **38(9)**, 1573–1585, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.01.002>
- Dunn M, Rushton A, Mistry J, Soundy A, Heneghan N. The biopsychosocial factors associated with development of chronic musculoskeletal pain. Na umbrella review and meta-analysis of observational systematic reviews. *PLoS ONE*, **19(4)**, e0294830, 2024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294830>
- Esteves JE, Zegarra-Parodi R, van Dun P, Cerritelli F, Vaucher P. Models and theoretical frameworks for osteopathic care: A critical view and call for updates and research. *International Journal of Osteopathic Medicine*, **35**, 1–4, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2020.01.003>
- Esteves JE, Cerritelli F, Kim J, Friston KJ. Osteopathic care as (en)active inference: A theoretical framework for developing an integrative hypothesis in osteopathy. *Frontiers in Psychology*, **13**, 812926, 2022. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.812926>
- Fabry RE. Predictive Processing and Cognitive Development. In T. Metzinger & W. Wiese (Eds.). *Philosophy and Predictive Processing*, **13**, 2017. Frankfurt am Main: MIND Group. <http://dx.doi.org/10.15502/9783958573147>
- Fotopoulou A, von Mohr M, Krahé C. Affective regulation through touch: homeostatic and allostatic mechanisms. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, **43**, 80–87, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.08.008>
- Fryer G. Integrating osteopathic approaches based on biopsychosocial therapeutic mechanisms. Part 1: The mechanisms. *International Journal of Osteopathic Medicine*, **25**, 30–41, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2017.05.002>
- Gallagher S. *Embodied and enactive approaches to cognition*. Cambridge University Press, 2023.
- Gaspar M, Núñez-Carro C, Blanco-Blanco M, Blanco F, Andrés M. Inflammaging contributes to osteoarthritis development and human microbiota variations and vice-versa: A systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage*, **33**, 218–230, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2024.11.005>
- Gessa A, Greaves I, Draper-Rodi J. The role of touch in osteopathic clinical encounters – A scoping review. *International Journal of Osteopathic Medicine*, **51**, 100704, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2023.100704>.
- Giollabhui NM, Slaney C, Hemani G, Foley ÉM, van der Most PJ, Nolte IM, Snieder H, Smith GD, Khandaker G, Hartman CA. Role of inflammation in depressive and anxiety disorders, affect, and cognition: Genetic and non-genetic findings in the Lifelines cohort study. *Translational Psychiatry*, **15(1)**, 164, 2025. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03372-w>
- Gordon I, Voos AC, Bennett RH, Bolling D, Pelphrey K, Kaiser M. Brain mechanisms for processing affective touch. *Human Brain Mapping*, **34**, 914–922, 2013. <https://doi.org/10.1002/hbm.21480>
- Gordon TC, Hope-Bell J, Draper-Rodi J, MacMillan A, Miller D, Edwards D. Effects of manual osteopathic interventions on psychometric and psychophysiological indicators of anxiety, depression and stress in adults: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, **15**, e095933, 2025. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-095933>
- Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava G. Allostatic load and its impact on health: A systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, **12**, e81197, 2020. <https://doi.org/10.1159/000510696>
- Habermann M, Büchel C. Controllability changes pain perception by increasing the precision of expectations. *Nature Communications*, **16**, 10113, 2025. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66038-7>
- Handlin L, Novembre G, Lindholm H, Kämpe R, Paul E, Morrison I. Human endogenous oxytocin and its neural correlates show adaptive responses to social touch based on recent social context. *eLife*, **12**, e81197, 2023. <https://doi.org/10.7554/eLife.81197>
- Hechler T, Endres D, Thorwart A. Why harmless sensations might hurt in individuals with chronic pain. *Frontiers in Psychology*, **7**, 1638, 2016. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01638>
- Hoover H. A hopeful road ahead for osteopathy. *Journal of the American Osteopathic Association*, **62**, 608–616, 1963.
- Kersten L. A Model Solution: On the Compatibility of Predictive Processing and Embodied Cognition. *Minds and Machines*, **33**, 113–134, 2022. <https://doi.org/10.1007/s11023-022-09617-7>.
- Keter D, Bialosky J, Brochetti K, Courtney C, Funabashi M, Karas S, Learman K, Cook C. The mechanisms of manual therapy: A living review of systematic, narrative, and scoping reviews. *PLoS ONE*, **20(3)**, e0319586, 2025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319586>
- Kim H. Manual Therapy as Endogenous Opioid Modulator: A Theoretical Framework for Addiction Recovery Research. *Psychiatry International*, **6(4)**, 154, 2025. <https://doi.org/10.3390/psychiatryint6040154>
- Kiverstein J, Kirchhoff MD, Thacker M. An embodied predictive processing theory of pain experience. *Review of Philosophy and Psychology*, **13(5)**, 973–998, 2022. <https://doi.org/10.1007/s13164-022-00616-2>

- Kovanur-Sampath KK, Katare R, Tumilty S. Stress axis and osteopathy: A dual hormone approach. *International Journal of Osteopathic Medicine*, **33**, 24-30, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2019.05.001>
- Lin J, Liu J, O'Fee A, Pandey C, Benna-Doyle S, Maunder A, Rao V, Alesi S, Ng B, Ee C. The effectiveness and safety of lifestyle medicine and integrative therapies in inflammatory arthritis: an umbrella review using a hierarchical evidence gathering approach. *Frontiers in Medicine*, **11**, 2024. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1357914>.
- Lutke Schipholt IJ, Coppieters MW, Scholten-Peeters G, Hutchinson M, Klyne D. Neuroimmune interactions in musculoskeletal conditions. *Musculoskeletal Science and Practice*, **81**, 103469, 2026. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2025.103469>
- Lyman M. *The immune mind: The new science of health*. Transworld Publishers Ltd, 2024.
- Mancini D, Yao S, Martinez L, Shakil H, Li T. Gut microbiome changes with osteopathic treatment of constipation in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Neurology*, **13(2)**, 19-33, 2021.
- Manzotti A, Cerritelli F, Esteves JE, Lista G, Lombardi E, La Rocca S, Gallace A, McGlone F, Walker SC. Dynamic touch reduces physiological arousal in preterm infants: A role for c-tactile afferents? *Developmental Cognitive Neuroscience*, **39**, 100703, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100703>
- Marwaha, K., Cain, R., Asmis, K., Czaplinski, K., Holland, N., Mayer, D., Chacon, J. Exploring the complex relationship between psychosocial stress and the gut microbiome: implications for inflammation and immune modulation. *Journal of Applied Physiology*, **138**, 518-535, 2025. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00652.2024>
- McGlone F, Cerritelli F, Walker S, Esteves JE. The role of gentle touch in perinatal osteopathic manual therapy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **72**, 1-9, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.009>
- McGlone F, Uvnäs Moberg K, Norholt H, Eggart M, Müller-Oerlinghausen. Touch medicine: bridging the gap between recent insights from touch research and clinical medicine. *Frontiers in Psychiatry*, **15**, 1390673, 2024. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1390673>
- McParlin Z, Cerritelli F, Friston KJ, Esteves JE. Therapeutic alliance as active inference: The role of therapeutic touch and synchrony. *Frontiers in Psychology*, **13**, 783694, 2022. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.783694>
- Miller AH. Beyond depression: The expanding role of inflammation in psychiatric disorders. *World Psychiatry*, **19(2)**, 108-109, 2020. <https://doi.org/10.1002/wps.20723>
- Miller M, Clark A. Happily entangled: prediction, emotion, and the embodied mind. *Synthese*, **195**, 2559 - 2575, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11229-017-1399-7>.
- Milde C, Brinskelle LS, Glombiewski JA. Does Active Inference Provide a Comprehensive Theory of Placebo Analgesia? *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **9**, 10-20, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2023.08.007>
- Mundula T, Russo E, Curini L, Giudici F, Piccioni A, Franceschi F, Amedei A. Chronic systemic low-grade inflammation and modern lifestyle: The dark role of gut microbiota. *Current Medicinal Chemistry*, **29(24)**, 4361-4375, 2022. <https://doi.org/10.2174/0929867329666220430131018>
- Nikolaeva EI, Dydenkova EA, Mayorova LA, Portnova GV. The impact of daily affective touch on cortisol levels in institutionalized & fostered children. *Physiology and Behavior*, **277**, 114479, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2024.114479>
- Nitert M, Mousa A, Barrett H, Naderpoor N, de Courten B. Altered Gut Microbiota Composition Is Associated With Back Pain in Overweight and Obese Individual. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, 605, 2020. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00605>
- Pala Ö, Çltaker S, Güney E, Sepici A, Güveli G, Arslan B, Gürü M. Effectiveness of osteopathic manipulative applications on HPA axis in youth with major depressive disorder. *Journal of Osteopathic Medicine*, **124(6)**, 267-275, 2024. <https://doi.org/10.1515/jom-2023-0056>
- Pavlyshyn H, Sarapuk I, Horishna I, Slyva V, Skubenko N. Skin-to-skin contact to support preterm infants and reduce NICU-related stress. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **82(7)**, 639-645, 2022. <https://doi.org/10.1002/jdn.10216>
- Puerto Valencia LM, He Y, Wippert P-M. The changes of blood-based inflammatory biomarkers after non-pharmacologic interventions for chronic low back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **25(1)**, 209, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07289-1>
- Rechberger V, Biberschick M, Porthun J. Effectiveness of an osteopathic treatment on the autonomic nervous system: A systematic review. *European Journal of Medical Research*, **25**, 209, 2019. <https://doi.org/10.1186/s40001-019-0394-5>
- Rohleder N. Stress system regulation of chronic low-grade inflammation. *Advances in Neuroimmune Biology*, **3**, 265-276, 2012. <https://doi.org/10.3233/NIB-012904>
- Rossi L, Cerritelli F, Thacker M, Esteves JE. The role of sensory attenuation in symptomatic and healthy individuals: a scoping review. *Frontiers in Neuroscience*, **19**, 1590127, 2025. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1590127>
- Runge N, Goossens Z, De Beats L, Labie C, Roland A, Verschueren S, Van Assche D, Malfliet A, De Pourcq V, Blanken T, Fried E, Mairesse O. Understanding the complex relationship between sleep and pain symptoms in people with chronic musculoskeletal pain – A pre-registered network analysis. *The Journal of Pain*, **36**, 105555, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2025.105555>
- Roura S, Álvarez G, Solà I, Cerritelli F. Do manual therapies have a specific autonomic effect? An overview of systematic reviews. *PLoS ONE*, **16(12)**, e0260642, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260642>
- Ruiz-Núñez B, Pruijboom L, Dijck-Brouwer D, Muskiet F. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **24(7)**, 1183-1201, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.02.009>
- Santos M, Gabani F, Andrade S, Bizzozero-Peroni B, Martínez-Vizcaíno V, González A, Mesas A. The bidirectional association between chronic musculoskeletal pain and sleep-related problems: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, **62**, 2951-2962, 2023. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead190>
- Shaw R, Abbey H, Casals-Gutiérrez S, Maretic S. Reconceptualizing the therapeutic alliance in osteopathic practice: Integrating insights from phenomenology, psychology and enactive inference. *International Journal of Osteopathic Medicine*, **46**, 36-44, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2022.06.003>.
- Skrautvol K, Näden D. Tolerance Limits, Self-understanding, and Stress Resilience in Integrative Recovery of Inflammatory Bowel Disease. *Holistic Nursing Practice*, **31**, 30 - 41, 2016. <https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000189>.
- Speer K, Upton D, Semple S, Mckune A. Systemic low-grade inflammation in PTSD: A systematic review. *Journal of Inflammation Research*, **11**, 111-121, 2018. <https://doi.org/10.2147/JIR.S155903>
- Stepnik J, Czaprowski D, Kedra A. Effect on manual osteopathic techniques on the autonomic nervous system, respiratory system function and head-c

- ervical-shoulder complex – a systematic review. *Frontiers in Medicine, Family Medicine and Primary Care*, **11**, 1358529, 2024. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1358529>
- Strube A, Horing B, Rose M, Büchel C. Agency affects pain inference through prior shift. *Neuron*, **111(7)**, 1136-1151, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.01.002>
- Tabatabaei A, Molaei F, Mangdow M, Sharma N. Efficacy of manual therapy on central sensitization in subjects with chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*, **44**, 672-685, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2025.06.020>
- Thomson O, MacMillan A. What's wrong with osteopathy? *International Journal of Osteopathic Medicine*, **48**, 100659, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2023.100659>
- Thylur DS, Goldsmith DR. Brick by brick: Building a transdiagnostic understanding of inflammation in psychiatry. *Harvard Review of Psychiatry*, **30(1)**, 40–53, 2022. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000326>
- Triscoli C, Croy I, Steudte-Schmiedgen S, et al. Heart rate variability is enhanced by long-lasting pleasant touch at CT-optimized velocity. *Biological Psychology*, **128**, 71-81, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.07.007>
- Uvnäs-Moberg KU, Handlin L, Petersson M. Neuroendocrine mechanisms involved in the physiological effects caused by skin-to-skin contact. *Infant Behavior and Development*, **61**, 101482, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2020.101482>
- Uvnäs-Moberg K, Petersson M. Physiological effects induced by stimulation of cutaneous sensory nerves, with a focus on oxytocin. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, **43**, 159-166, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.10.001>
- Vallbo ÅB, Olausson H, Wessberg J. Pleasant touch. The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology, 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.02922-9>
- Venter E. Toward an Embodied, Embedded Predictive Processing Account. *Frontiers in Psychology*, **12**, 2021. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.543076>
- Xiao J, Zhou X, Xia T, Zhang W, Xing X, Zhang Y, Xiong L. Exploring role of gut microbiota in intervertebral disc degeneration: insights from bidirectional Mendelian randomization analysis. *European Spine Journal*, **34**, 2092-2105, 2025.
- Zainal N, Newman M. Inflammation mediates depression and generalized anxiety symptoms predicting executive function impairment after 18 years. *Journal of Affective Disorders*, **296**, 465-475, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.077>