

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**DESENVOLVIMENTO DE UM ÍNDICE PARA AVALIAR MARCADORES  
PERIFÉRICOS NA DOR CRÔNICA**

ALÍCIA DEITOS

Porto Alegre

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**DESENVOLVIMENTO DE UM ÍNDICE PARA AVALIAR MARCADORES  
PERIFÉRICOS NA DOR CRÔNICA**

ALÍCIA DEITOS

Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2013

*Aos meus pais Luis e Luciane a minha irmã Luiza e ao Evandro,  
por estarem comigo nos momentos mais difíceis!*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a meu orientador Prof. Dr. Wolnei Caumo, que me conduziu na construção deste estudo, desde o primeiro momento me incentivou. Obrigada por ter acreditado na minha capacidade, pela paciência incansável e pelas pertinentes críticas apontando os caminhos e propiciando o meu crescimento.

Aos meus pais pelo apoio incondicional, valores transmitidos, amor e amizade.

A Minha irmã, minha companheira, amiga e a razão do meu viver.

Aos meus avós, por estarem sempre prontos para me acolherem, com compreensão e disponibilidade, pela motivação e exemplos de vida.

Ao Evandro pela motivação, carinho e por acreditar em mim.

A Izabel Cristina Custodio de Souza, pela disponibilidade da ajuda, principalmente no início do mestrado me ensinando tudo sempre com muita paciência e carinho.

A Professora Maria do Horto, minha revisora, por uma experiência maravilhosa com nossa língua portuguesa.

A Andressa de Souza e Liciane Medeiros, pela ajuda com as dosagens laboratoriais e pela amizade.

Ao Jairo Alberto Dussán Sarria, pela ajuda com as estatísticas e por toda colaboração na fase final deste trabalho.

As colegas Francislea Sehn, Monica Chassot, Simone Zanette, Gislene Dalferth Costa, Claudia Carina, Liciane Medeiros, Letizzia dall'agnol e Maria da Graça Lopes Tarragó com a ajuda na coleta de dados e desenvolvimento do projeto.

Aos demais colegas do Grupo de Dor e Neuromodulação, pela colaboração e aprendizado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por oportunizar meu crescimento científico, em especial a Vera Vargas Ribeiro, que sempre esteve disponível a ajudar.

As agências financiadoras, FIPE-HCPA, CAPES, CNPQ e FAPERGS, que possibilitaram o desenvolvimento deste trabalho.

A Deus agradeço a vida e saúde, momentos de paz e equilíbrio.

## RESUMO

**Introdução:** Embora tenhamos visto um aumento impressionante na literatura sobre os possíveis mecanismos envolvidos na dor musculoesquelética crônica bem como a endometriose, faltam abordagens para avaliar de forma integrada a função deste complexo processo. Este estudo relata a primeira avaliação em bloco de marcadores associados à dor musculoesquelética crônica e endometriose. **Objetivo:** Avaliar um índice de biomarcadores periféricos (IBP) - BDNF, IL-6, IL-10 e TNF - na dor crônica com fisiopatologia distinta [cefaleia do tipo tensional crônica (CTTC), fibromialgia (FM), osteoartrite (OA), endometriose e síndrome dolorosa miofascial crônica (SDM)] e em controles (sujeitos sem dor). Também avaliar estes mesmos biomarcadores de acordo com a gravidade da dor. **Métodos:** Foi utilizada a curva ROC para avaliar as propriedades discriminantes de sensibilidade, de especificidade e valores preditivos, na comparação entre pacientes com dor crônica e controles, e em pacientes com dor classificada como leve ou moderada a intensa. A sensibilidade e a especificidade também foram avaliadas de acordo com a intensidade da dor de cada categoria de diagnóstico. Finalmente, analisamos as propriedades discriminatórias de um índice global (IG), constituído por quatro fatores [perfil sócio-demográfico; estado de saúde e hábitos de vida; carga psicoemocional e marcadores biológicos]. Este estudo transversal recrutou mulheres, de 19 a 75 anos (n=149), portadoras de dor crônica relacionada à SDM (n=18), OA de joelho (n=23), FM (n=22), endometriose (n=31), CTTC (n=23) e controles (n=32). Foram avaliados aspectos sócio-demográficos, sintomas depressivos, catastrofismo relacionado à dor, e o escore de dor utilizando a escala visual analógica (VAS) classificado em leve ( $\leq 40$  mm) e moderado a intenso ( $> 40$  mm). Os biomarcadores foram analisados em soro através da técnica de ELISA. **Resultados:** A partir da curva ROC construída para os biomarcadores (TNF, IL-6, IL-10, BDNF) individualmente e para o IBP e o IG. O IG apresentou uma sensibilidade de 99,15% e especificidade 90,63% ( $1 - \text{especificidade} = 0,093$ ) para discriminar pacientes com dor crônica de controles. Para discriminar a intensidade da dor (leve vs. moderada a intensa) este índice apresentou sensibilidade e especificidade de 75% e 72,97%, respectivamente. A sensibilidade e especificidade do IBP para discriminar dor crônica foi de 100% para sensibilidade e de 3,3% para especificidade. Para discriminar a intensidade da dor a sensibilidade e especificidade do IBP foi 100% e 13,51%, respectivamente. A sensibilidade do BDNF e a especificidade para discriminar pacientes com dor crônica foi 100% e 34,38% respectivamente. **Conclusão:** O

melhor índice para diagnosticar a presença de dor crônica, assim como para discriminar a intensidade da dor foi o IG. Este índice, bem como o BDNF, fornece satisfatória discriminação para identificar pacientes com dor crônica de controles e para diferenciar distintas intensidades dor. O BDNF sérico pode ser utilizado como marcador para discriminar a presença e gravidade da dor, mas é pouco específico. No global, estes índices de biomarcadores abrem a possibilidade para que se executem futuros estudos destinados ao aprimoramento no diagnóstico e na terapêutica na área da dor crônica musculoesquelética e inflamatória.

**Palavras chave:** biomarcadores, BDNF, citocinas, dor crônica, osteoartrite, fibromialgia, cefaléia crônica, síndrome dolorosa miofascial, endometriose.

## ABSTRACT

**Background:** Although we have seen an impressive increase in the literature about the possible mechanisms involved in musculoskeletal chronic pain as well endometriosis, lack approaches to assess in an integrative manner the function of this complex process. This reports the first en bloc assessment markers associated with musculoskeletal chronic pain and endometriosis. **Objective:** Assess Index of Biomarkers in Chronic Pain (IBCP) (i.e. serum BDNF, IL-6, IL-10 and TNF) in chronic pain of distinct physiopathology [chronic tension-type headache (CTTH), fibromyalgia, osteoarthritis (OA), endometriosis, myofascial pain syndrome (MPS)] and in controls (subjects without pain). Also evaluate these same biomarkers according pain severity. **Methods:** Using the ROC curve we assess the discriminate properties the sensibility, specificity and predictive values comparing patients with chronic pain with controls and in patients classified as mildly or moderate to intense pain. The sensibility and specificity according pain intensity was assessed for each specific diagnosis category. Finally we assessed discriminate propriety of global index (GI) constituted by four factors [socio-demographic profile; health status and life habits; psycho-emotional burden and serum biomarkers]. This cross-sectional study recruited women (n=149), 19 to 75 years of age, who had chronic pain related to MPS (n=18) knee OA (n=23), fibromyalgia (n=22), endometriosis (n=31), CTTH (n=23) and controls (n=32). We assess socio-demographic characteristics, depressive symptoms, catastrophism relate to pain, and the pain score using the visual analogue scale (VAS) classified in mild ( $\leq 40$ mm) and moderate to intense ( $>40$ mm). The biomarkers were analyzed in serum by ELISA. **Results:** From the ROC the GI achieved a sensitivity of 99.15% and specificity 90.63% ( $1 - \text{specificity} = 0,093$ ) to discriminate patients with chronic pain related and for pain intensity (mildly vs. moderate to intense) 75% and 72,97%, respectively. The sensibility and specificity of IBCP discriminates chronic pain achieved a sensibility of 100% and specificity 3.3% and to discriminate pain intensity the sensibility and the specificity was 100% and 13.51%, respectively. The serum BDNF sensibility and specificity to discriminate patients with chronic pain was 100% and 34.38%, respectively. **Conclusion:** The best index to discriminate pain intensity for specific diagnosis was GI, as well chronic pain. Global index as well BDNF provided a good means of discrimination between patients with chronic pain and controls, and to discriminate mildly and moderate to intense pain. Serum BDNF is good marker to discriminate presence and severity of pain, but it is non-specific. In overall these biomarkers

index provide the initial building blocks for future studies designed to develop more-specific diagnostic capabilities that correlate better with pain and pain-related function.

**Key Words:** biomarker; BDNF; cytokine; chronic pain, osteoarthritis, fibromyalgia, chronic tension-type headache, myofascial pain syndrome, endometriosis.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo. . . . .	20
<b>Figura 2.</b>	Vias ascendentes da dor e das regiões do cérebro envolvidas no processamento da dor. . . . .	23
<b>Figura 3.</b>	Vias descendentes moduladoras da dor que podem estar envolvidas na modulação psicológica da dor. . . . .	24
<b>Figura 4.</b>	(A) Processamento normal da dor (B) Com a exposição intensa ou prolongada a estímulos dolorosos provocando dor crônica. . . . .	25
<b>Figura 5.</b>	Trigger points miofasciais mais comuns da cabeça e região cervical e seus respectivos padrões de dor referida. . . . .	27
<b>Figura 6.</b>	Localização dos tender points segundo Colégio Americano de Reumatologia. . . . .	30
<b>Figura 7.</b>	Citocinas pró-inflamatórias na patofisiologia da AO. . . . .	33
<b>Figura 8.</b>	Desequilíbrio neuroimunoendócrino na Endometriose. . . . .	35
<b>Figura 9.</b>	Comunicação sistema neuro-imune-endócrino, eixos: hipotálamo-pituitária- adrenal (HPA), hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG), hipotálamo-pituitária-tireóide (HPT) e hipotálamo-hormônio do crescimento. . . . .	36
<b>Figura 10.</b>	Mapa conceitual. . . . .	44

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

<b>Figure 1.</b>	IBCP distribution among different chronic pain conditions. Biomarkers weight in the IBCP. . . . .	88
<b>Figure 2.</b>	Receiver Operative Characteristics Curves of the independent serum biomarkers. . . . .	89
<b>Figure 3.</b>	Receiver Operative Characteristics Curves of the Global Index Factor and Index of Biomarkers in Chronic Pain to detect A. Chronic Pain and B. Moderate to Severe Pain. . . . .	90

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

<b>Table 1.</b>	Characteristics of sample. . . . .	84
<b>Table 2.</b>	Concentration of serum biomarkers. . . . .	85
<b>Table 3.</b>	Receiver Operative Characteristics of the Global Index Factor and the Index of Biomarkers in Chronic Pain. Sensitivity, Specificity and Confidence Intervals at the cutoff with the best Accuracy are presented. . . .	86

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

<b>ACTH</b>	–	hormônio adrenocorticotrófico
<b>BDNF</b>	–	fator neurotrófico derivado do cérebro
<b>CCD</b>	–	cefaleias crônicas diárias
<b>CTT</b>	–	cefaleia do tipo tensional
<b>CTTC</b>	–	cefaleia do tipo tensional crônica
<b>FM</b>	–	Fibromialgia
<b>HPA</b>	–	Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal
<b>IBP</b>	–	índice de biomarcadores periféricos
<b>IG</b>	–	índice global
<b>IL</b>	–	interleucina
<b>IL-10</b>	–	interleucina-10
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	–	interleucina-1 $\beta$
<b>IL-2</b>	–	interleucina-2
<b>IL-4</b>	–	interleucina-4
<b>IL-6</b>	–	interleucina-6
<b>IL-8</b>	–	interleucina-8
<b>NGF</b>	–	fator de crescimento neuronal
<b>NMDA</b>	–	N-metil-D-aspartato
<b>NO</b>	–	óxido nítrico
<b>OA</b>	–	osteoartrite
<b>PG</b>	–	ponto gatilho
<b>ROC</b>	–	Receiver Operating Characteristics
<b>SDM</b>	–	síndrome dolorosa miofascial
<b>SDMC</b>	–	síndrome dolorosa miofascial crônica
<b>SDCR</b>	–	síndrome de dor complexa regional
<b>SNC</b>	–	sistema nervoso central
<b>SNP</b>	–	sistema nervoso periférico
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	–	fator de necrose tumoral-alfa

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS DO ARTIGO**

<b>BDI</b>	–	Beck Depression Inventory
<b>BDNF</b>	–	brain-derived neurotrophic factor
<b>B-PCS</b>	–	pain catastrophizing scale for the Brazilian population
<b>CI</b>	–	confidence interval
<b>CPP</b>	–	chronic pelvic pain
<b>CTTH</b>	–	chronic tension-type headache
<b>ELISA</b>	–	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay
<b>HCPA</b>	–	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>HDRS</b>	–	Hamilton Depression Rating Scale
<b>IBCP</b>	–	Index of Biomarkers in Chronic Pain
<b>IL-10</b>	–	interleukin-10
<b>IL-6</b>	–	interleukin-6
<b>MPS</b>	–	myofascial pain syndrome
<b>OA</b>	–	osteoarthritis
<b>PCA</b>	–	primary component analysis
<b>ROC</b>	–	receiver operating characteristic
<b>TNF</b>	–	tumor necrosis factor
<b>VAS</b>	–	visual analogue scale

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.</b>	<b>19</b>
<b>2.1</b>	<b>ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES.</b>	<b>19</b>
<b>2.2</b>	<b>DOR - ASPECTOS HISTÓRICOS.</b>	<b>21</b>
<b>2.3</b>	<b>NEUROBIOLOGIA DA DOR.</b>	<b>23</b>
<b>2.4</b>	<b>ASPECTOS CONCEITUAIS E PREVALÊNCIA DA DOR CRÔNICA .</b>	<b>25</b>
<b>2.5</b>	<b>DORES CRÔNICAS MUSCULOESQUELÉTICAS DE INTERESSE NESTE ESTUDO.</b>	<b>26</b>
2.5.1	Síndrome Dolorosa Miofascial Crônica.	26
2.5.2	Cefaleia do Tipo Tensional Crônica.	28
2.5.3	Fibromialgia.	29
2.5.4	Osteoartrite de joelho.	31
2.5.5	Endometriose.	33
<b>2.6</b>	<b>SISTEMA-NEURO-IMUNE-ENDÓCRINO.</b>	<b>36</b>
<b>2.7</b>	<b>CITOCINAS E A FISIOPATOLGIA DA DOR CRÔNICA.</b>	<b>37</b>
<b>2.8</b>	<b>NEUROTROFINAS E DOR CRÔNICA.</b>	<b>40</b>
<b>2.9</b>	<b>ALOSTASE E DOR.</b>	<b>41</b>
<b>3</b>	<b>MARCO TEÓRICO.</b>	<b>44</b>
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA.</b>	<b>46</b>
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS.</b>	<b>48</b>
5.1	OBJETIVOS PRIMÁRIOS.	48
5.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.	48
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS DA REVISÃO.</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>ARTIGO.</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.</b>	<b>92</b>
<b>9</b>	<b>ANEXOS.</b>	<b>94</b>

<b>ANEXO A</b>	<b>Questionário demográfico. ....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO B</b>	<b>Questionário demográfico (continuação) ....</b>	<b>97</b>
<b>ANEXO C</b>	<b>VAS. ....</b>	<b>97</b>
<b>ANEXO D</b>	<b>BECK. ....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXO E</b>	<b>BECK (continuação). ....</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO F</b>	<b>Escala de depressão de Hamilton. ....</b>	<b>100</b>
<b>ANEXO G</b>	<b>Escala de depressão de Hamilton (continuação). ....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO H</b>	<b>Escala de Pensamento Catastrófico sobre a Dor. ....</b>	<b>102</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A partir da metade do século XX, com estudos sobre plasticidade do sistema nervoso central (SNC), tornou-se ainda mais importante entender os processos perceptivos, afetivos e cognitivos da dor. De particular interesse foram as descobertas de que o córtex cerebral e outras estruturas centrais poderiam exercer controles inibitórios ou excitatórios sobre a transmissão do impulso nociceptivo (1). O progresso da neurociência permitiu uma melhor compreensão sobre os mecanismos neurobiológicos e conceituais da dor, classificada como aguda e crônica. Enquanto a dor aguda é um sinal de alerta decorrente de dano tecidual e tem função adaptativa, a dor crônica é um processo mal-adaptativo que se manifesta como disfunção do sistema nervoso. Não tem função adaptativa às demandas do meio e causa considerável impacto negativo ao indivíduo e à sociedade (2).

A dicotomia entre dores aguda e crônica pode ser feita com base nos aspectos cronológicos e fisiopatológicos. Dor crônica é aquela que persiste de três a seis meses após o início do quadro algico (3). É produzida por dano tecidual, mas pode ser perpetuada por fatores patogênicos e fisicamente não relacionados à causa inicial da dor. Dor aguda é a de início recente e de duração limitada (não persiste além de um mês do curso usual da lesão) (3).

A prevalência global de dor crônica pode variar de 11% a 55% (4). No Brasil, a dor crônica musculoesquelética afeta entre 14,1% a 85,5% da população (5). A prevalência de dor crônica é maior em mulheres (6), na proporção de quatro mulheres para um homem (7). É sabido que as mulheres experimentam mais dor do que homens (8, 9). Por exemplo, a prevalência de dor visceral, como a dor pélvica crônica e a síndrome do intestino irritável, são mais prevalentes em mulheres do que em homens (8). Efeitos similares foram demonstrados para a dor induzida experimentalmente aos estímulos térmico (10) elétrico, (11) mecânico, (12), isquêmicos (13) e em alguns tipos de dores crônicas, como fibromialgia (FM) (14) e enxaqueca (15). Além disso, as diferenças de gênero em relação à percepção da dor a estímulos algogênicos padronizados mostra que nas mulheres ocorre maior ativação do córtex cingulado (16), do córtex pré-frontal, da ínsula e do tálamo (17), que são regiões associadas à via medial do processamento da dor. Via que está envolvida na indexação dos componentes afetivos / motivacionais da experiência dolorosa (18). Esta distinção no processo de ativação cerebral suporta a noção de que as diferenças de gênero na percepção da dor estão relacionadas a processos neurobiológicos além dos fatores socioculturais.



O processo fisiopatogênico da dor inclui neuromediadores inflamatórios que são liberados de macrófagos, mastócitos, células endoteliais ou nervos traumatizados, cuja função é a de ativação dos nociceptores facilitando a transmissão dolorosa, induzindo dessa forma alterações inflamatórias periféricas e hiperalgesia. O fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) é considerado o protótipo da citocina pró-inflamatória, sendo uma das primeiras a ser liberada, seguido pelas interleucinas (IL) e pelo interferon (19). Enquanto o TNF- $\alpha$  e a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) desempenham um papel importante na iniciação da dor persistente, a produção tardia da interleucina-6 (IL-6) é um fator de manutenção da dor (20). Outras moléculas anti-inflamatórias como a interleucina-4 (IL-4) e a interleucina-10 (IL-10) atenuam ou inibem a atividade de compostos pró-álgicos. Em tecidos normais, existe um complexo equilíbrio entre os mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. A disfunção nas vias destas moléculas de sinalização pode ser um dos fatores que desencadeia a plasticidade mal-adaptativa. Também participam deste processo células não neuronais, como a micróglia, que é o correlato dos macrófagos residentes na periferia, fonte de citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF e da IL-10 (21). A ativação da micróglia pode ocorrer pela estimulação sensorial intensa, bem como por citocinas derivadas periféricamente, que são ativamente transportadas ao sistema nervoso. Evidências têm demonstrado que a ativação da micróglia é crítica para o desenvolvimento de dor neuropática, e que pode ser o primeiro passo de uma cascata de respostas imunitárias envolvidas na lesão do SNC. A micróglia é também ativada através da liberação de citocinas pró-inflamatórias que ativam os astrócitos. Uma vez ativados, os astrócitos podem manter hiperalgesia e alodinia independente da micróglia (22).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é a neurotrofina que regula a integridade e a diferenciação dos neurônios durante o desenvolvimento e está também envolvido em várias funções na vida adulta, incluindo o processo de plasticidade neuronal. A expressão do BDNF no SNC é modificada por acometimentos diversos, tais como estresse, isquemia, hipoglicemia, depressão, etc. Também pode funcionar em mecanismos adaptativos essenciais, exercendo papel crucial no processo de potenciação sináptica de longa duração, mecanismo de neuroplasticidade fundamental para desencadear e sustentar o processo de memória da dor (23).

O conhecimento sobre os diversos mecanismos fisiopatogênicos que desencadeiam e sustentam os processos de neuroplasticidade mal-adaptativa na dor crônica ainda é pouco conhecido. Os quadros álgicos cursam com estresse, ocorrendo alterações fisiológicas no sistema neuroimunoendócrino. A alostase e a carga alostática são consequências com o intuito de proteção e adaptação do organismo às demandas dos meios interno e externo (24).

Envolvendo não somente as consequências das situações estressoras em si, mas também as alterações no estilo de vida que resultam num estado de estresse crônico (25). A partir de modelos animais, constata-se que experiências, incluindo o estresse e a dor, induzem não só mudanças nas estruturas cerebrais por vezes reversíveis. Este processo é denominado resiliência, ou seja, a capacidade neurobiológica e comportamental de se ajustar às demandas do meio (26). Um pressuposto da plasticidade mal-adaptativa é a falha na resiliência dos mecanismos de neuroplasticidade, possivelmente responsável pelo aspecto mal-adaptativo e fisiopatológico da dor crônica, da depressão, da ansiedade e pelo efeito em cascata que envolve vias autonômicas, neuroendócrinas e imunológicas. Os biomarcadores da ativação desses sistemas (ex.: cortisol, citocinas, neurotrofinas, etc.) operam como uma rede interativa não linear, na qual aumentam, diminuem ou se autorregulam mutuamente, dependendo da localização corporal, da concentração e do padrão de sequência temporal de ativação (25). Portanto, uma maior compreensão do papel dos biomarcadores periféricos é muito útil para a compreensão dos mecanismos da dor envolvidos na dor musculoesquelética e inflamatória para avaliar a eficácia de novas estratégias terapêuticas da dor. Por conseguinte, o objetivo principal deste estudo foi verificar a inter-relação entre esses possíveis biomarcadores periféricos e dor crônica, tendo-se avaliado, para tanto pacientes com dor de diferentes fisiopatologias e um grupo controle (grupo referência). Também, o objetivo deste estudo foi avaliar as propriedades discriminatórias destas moléculas para identificar pacientes portadores de dor crônica de sujeitos controles, assim como distintos níveis de dor. A determinação dos parâmetros de sensibilidade e especificidade foi realizada por meio da curva ROC, a partir de fatores que incluíram características sócio-demográficas, parâmetros clínicos, biomarcadores séricos e aspectos psico-afetivos da dor.

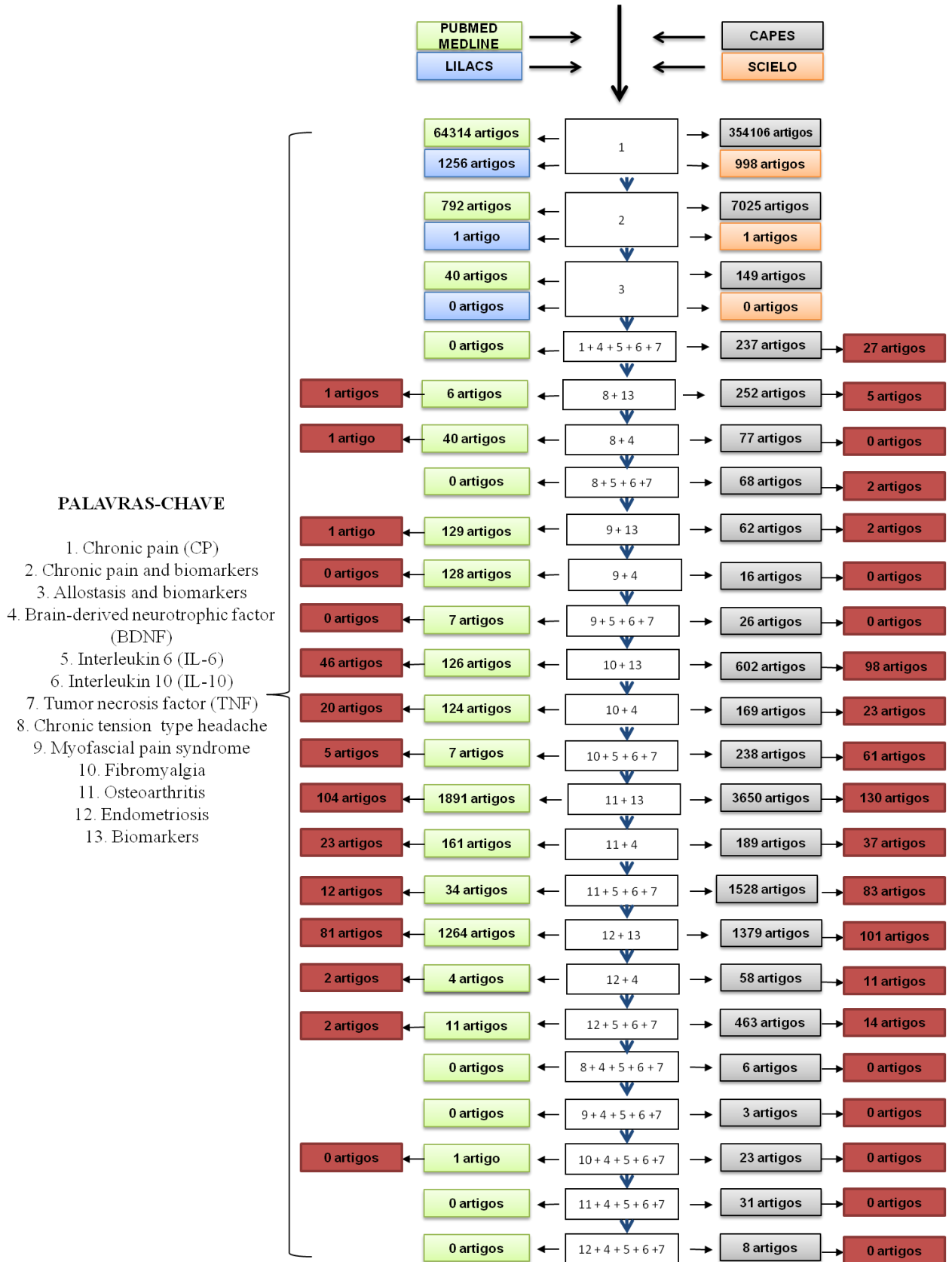
O presente estudo originou um artigo que está elaborado de acordo com as normas técnicas da revista *Journal of Pain* à qual o mesmo será submetido para apreciação. A estrutura de apresentação desta dissertação segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relativos à dor crônica musculoesquelética e inflamatória e a potenciais marcadores periféricos de dor. A apresentação do tema tem como alvo a dor crônica e sua relação com mediadores pró-inflamatórios, anti-inflamatórios e neurotrofina. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES, nos períodos de 1960 a 2013. Foram realizadas buscas através dos termos “*Chronic pain*”, “*Chronic pain and biomarkers*”; “*Tumor necrosis factor*”, “*Brain-derived neurotrophic factor*”, “*Interleukin-6*”, “*Interleukin-10*”, “*Chronic tension-type headache*”, “*Myofascial pain syndrome*”, “*Fibromyalgia*”, “*Endometriosis*”, “*Osteoarthritis*”, “*Allostasis and biomarkers*” e suas combinações, apresentadas na Figura 1.



**Figura 1.** Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo. Caixas em vermelho e azul indicam os artigos que foram incluídos na revisão de acordo com os critérios de inclusão, tendo dor como fator de estudo e marcadores séricos como desfecho. Este é o resultado da busca da combinação das palavras-chave. Fonte: Elaborado pela Autora (2013).

## 2.2 DOR: ASPECTOS HISTÓRICOS

A dor tem sido, desde longo tempo, considerada um mecanismo de defesa e sobrevivência e também fonte de sofrimento e incapacitação. Foi estudada sob o prisma filosófico (Spinoza, Pascal, Platão, Hipócrates), sob o enfoque biológico (no século XIX, com Darwin), até que, no século XX, a dor surgiu como tema central na vida moderna (3, 27).

O homem primitivo associava a dor com lesão tecidual acidental, mas a interpretava como decorrente da entrada de fluidos mágicos ou de espíritos demoníacos no interior do corpo. A história mostra que a humanidade percorreu múltiplos caminhos na tentativa de fazer a dor desaparecer. Orações, sacrifícios aos deuses, uso de amuletos e talismãs, práticas de exorcismo ou mesmo sangria para retirada dos fluidos maus eram preconizados para o controle da dor. Sucos de ervas naturais, como papoula, mandrágora, haxixe e meimendo, foram frequentemente utilizados com o mesmo objetivo, ainda que, ontogeneticamente, a dor seja um sinal de alarme e de preservação. A dor foi o motivo mais importante e decisivo no desenvolvimento da arte de curar (27).

Aristóteles interpretou a dor como experiência oposta ao prazer, tipicamente desagradável, e sentida pelo coração como qualidade ou paixão da alma. A ideia do coração como o centro das sensações perdurou por muito tempo. Em contrapartida, não foi menor o número dos que defenderam o cérebro como o centro das sensações. Os estudos anatômicos e fisiológicos realizados por Descartes evidenciaram a existência de nervos capazes de receber as informações sensoriais na periferia e levá-las até o cérebro (3).

Uma visão simplificada do histórico da dor evidencia que, até a Idade Média, enfatizou-se o aspecto emocional da dor em detrimento do sensorial. Desde então, passou-se a reconhecer a dor como uma sensação de alerta e proteção do organismo contra dano físico. Até recentemente, a ligação entre lesão e dor era tão óbvia que se estabeleceu a noção de que a dor era sempre resultado de dano físico, e sua intensidade, proporcional ao grau da lesão tecidual (teoria da especificidade). Outra teoria que predominou na Idade Média foi a da somação, na qual a dor era o resultado da somação de estímulos excessivos provenientes de receptores não nociceptivos e/ou nociceptivos (28).

No século XX, Melzack e Wall (29), reavaliando as teorias da especificidade e da somação, concluíram que a primeira estava solidamente embasada em evidências fisiológicas, a partir de estudos em sistema nervoso especializado e que o mesmo não ocorria com a pressuposição psicológica de que a sensação era conduzida por uma via de comunicação fixa

da pele ao cérebro. As evidências científicas não sustentaram a hipótese de uma proporcionalidade entre a intensidade do estímulo e a percepção da dor, mas sugeriram que a qualidade da dor percebida é determinada por muitas variáveis fisiológicas e psicológicas. A dor não seria exclusivamente causada pela atividade neural em vias nociceptivas, mas resultaria da interação das atividades de várias regiões do sistema nervoso, cada qual com sua função especializada (30). Essa teoria leva em conta o papel da especialização fisiológica, da somação central, da modulação do sinal nociceptivo e da influência dos fatores psicológicos (3). A partir da metade do século XX, com estudos sobre plasticidade do SNC, tornou-se ainda mais importante entender os processos perceptivos, afetivos e cognitivos da dor. De particular interesse foram as descobertas de que o córtex cerebral e outras estruturas centrais poderiam exercer controles inibitórios ou excitatórios sobre a transmissão do impulso nociceptivo (1).

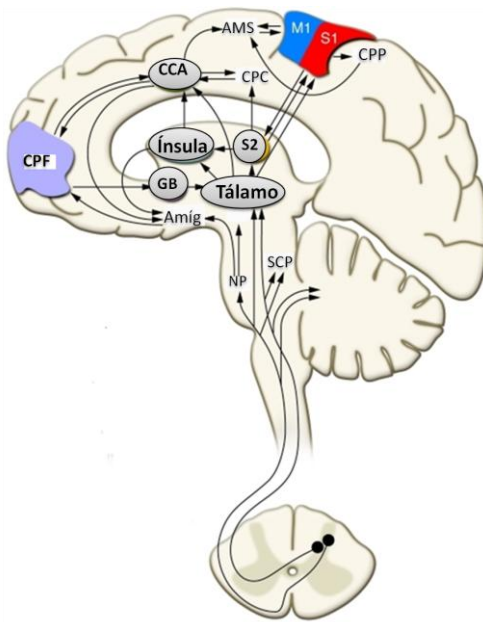
Na década de 1960, Melzack e Wall e Melzack e Casey (29, 30) desenvolveram um modelo para explicar como o dano tecidual concomitantemente ativava os componentes afetivos, sensorial e motivacional da dor. A natureza e a intensidade da dor passaram então a ser consideradas consequências dos mecanismos sensoriais, afetivos e cognitivos derivados do dano tecidual. De acordo com o conceito atual, dor é uma experiência emocional desagradável, associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tais danos (1). Sendo assim, a dor não pode ser entendida como simples fenômeno sensitivo. Reconhece-se, hoje, que a dor possui dois componentes: o perceptivo-discriminativo, que permite identificar o estímulo como doloroso e localizar onde a lesão ocorreu, e a reação à dor. Esta última compreende ampla variedade de comportamentos, indo desde a retirada reflexa do segmento lesado até complexas respostas manifestas como sofrimento emocional (31).

O sofrimento emocional não está somente associado à dor, podendo ser uma causa, uma consequência ou um problema concomitante a fenômeno de outra origem. No entanto, tais distinções não foram ainda esclarecidas e tem sido discutido o papel do processo emocional como causa ou consequência da dor (32). Talvez o esclarecimento venha a ser encontrado na conceitualização de ambas, dor e emoção, conhecidas como experiências multidimensionais, nas quais, algumas vezes, os processos estão sobrepostos e sofrem influências recíprocas (33).

Considerando o aspecto temporal da dor, Melzack (34) sugere três formas de dor, podendo cada uma delas estar relacionada a diferentes estados afetivos – dor física, dor aguda e dor crônica. Considerando a ótica deste estudo, nos deteremos apenas aos aspectos relacionados à dor crônica.

### 2.3 NEUROBIOLOGIA DA DOR

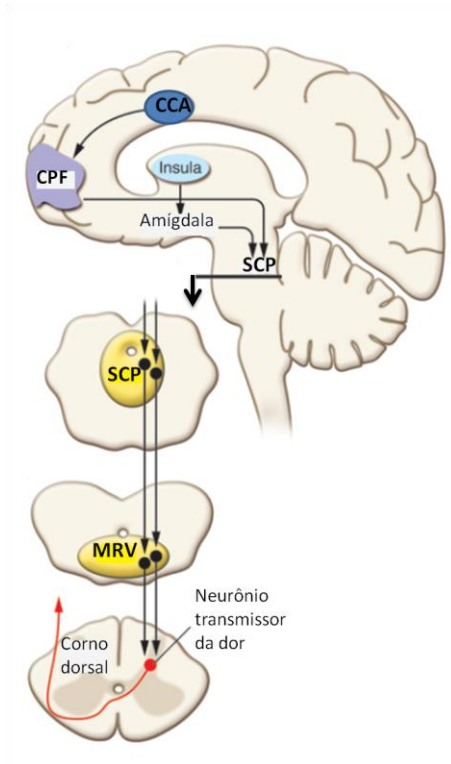
A fisiopatologia da dor é complexa, inicia-se pela transdução de um estímulo externo ou interno desagradável, em potenciais de ação nos nociceptores, transmitindo esse sinal do sistema nervoso periférico (SNP) ao SNC. As regiões mais comumente ativadas são o córtex somatossensorial primário e o secundário (S1 e S2, respectivamente), o córtex cingulado anterior, o córtex insular, o córtex pré-frontal, o tálamo, os gânglios da base e o cerebelo (Figura 2) (35).



**Figura 2:** Vias ascendentes da dor e das regiões do cérebro envolvidas no processamento da dor. CPP= córtex posterior parietal; CPC= córtex posterior cingulado; AMS= área motora suplementar; CPF= córtex pré-frontal; CCA= córtex cingulado anterior; GB= gânglios da base; AMS= área motora suplementar; NP= núcleo parabraquial da ponte dorsolateral; SCP= substância cinzenta periaquedutal; Amig= amígdala. Fonte: Adaptado de Price; Schweinhardt (36, 37).

As vias descendentes moduladoras da dor que podem estar envolvidas na modulação psicológica da dor envolvem a entrada descendente a partir do córtex cingulado anterior para o córtex pré-frontal e, em seguida, para a matéria cinzenta periaquedutal. Outra via descendente chega à substância cinzenta periaquedutal da ínsula através da amígdala. Ainda observa-se um caminho descendente da substância cinzenta periaquedutal através da medula rostral ventral para o corno dorsal da medula espinal influenciando na transmissão aferente nociceptiva (36, 38) (Figura 3).



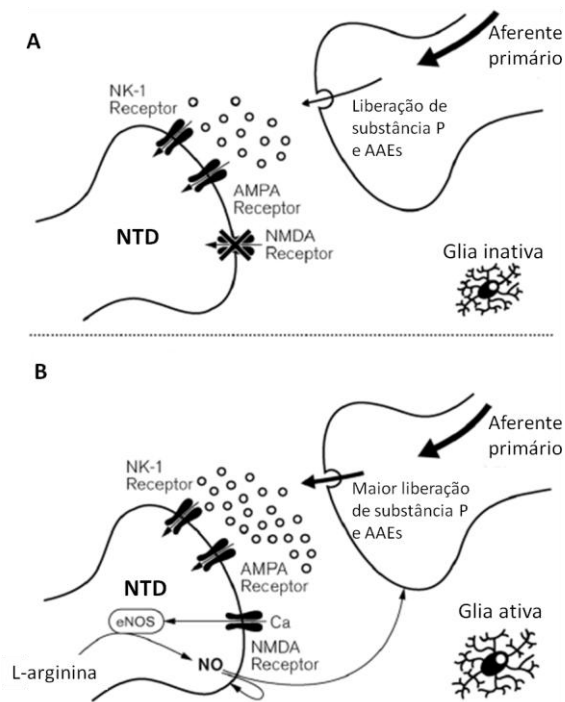


**Figura 3.** Vias descendentes moduladoras da dor que podem estar envolvidas na modulação psicológica da dor. CCA= córtex cingulado anterior; CPF= córtex pré-frontal; SCP= substância cinzenta periaquedutal; MRV= medula rostral ventral.

Fonte: Adaptado de Price; Fields;Schweinhart (36-38).

Quando aplicado na pele ou músculo, o estímulo sensorial dos nervos receptores nesses tecidos é transmitido ao longo de fibras aferentes primárias (A- $\delta$  e fibras C) para os cornos dorsais da medula espinhal em que a substância P e os aminoácidos excitatórios, como o glutamato, são liberados. Esses neuropeptídeos ligam-se e ativam os receptores pós-sinápticos localizados em neurônios de segunda ordem de transmissão da dor que transmitem entradas sensoriais para várias regiões do cérebro, incluindo o tálamo, o córtex somatossensorial e o sistema límbico, resultando na percepção da dor (Figura 4A). No processamento da dor crônica, a contínua estimulação dos nociceptores resulta em hipersensibilidade no local da dor e regiões adjacentes, causando uma sensibilização central, que é mediada pela estimulação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que se tornam altamente responsivos ao aspartato e glutamato, e resultando consequentemente em despolarização de canais iônicos, aumentando o influxo de íons  $Ca^{++}$  para o meio intracelular e ativando as proteínas quinases, a produção de óxido nítrico (NO) pós-sináptico com consequente aumento da excitabilidade neuronal e mudança no limiar de nocicepção (39, 40). As células da glia tornam-se ativadas e substâncias de liberação, como NO, espécies reativas de oxigênio, prostaglandinas, citocinas pró-inflamatórias e fator de crescimento neural,

aumentam ainda mais liberação pré-sináptica e hiperexcitabilidade pós-sináptica (Figura 4B) (41, 42).



**Figura 4.** (A) Processamento normal da dor (B) Com a exposição intensa ou prolongada a estímulos dolorosos provocando dor crônica. NTD = neurônio de transmissão de dor; AAE = aminoácido excitatório, 5-HT = serotonina; NE = norepinefrina; NMDA = ácido N-methyl-D-aspartico; AMPA = ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-; NK-1 = neuroquinina; cNOS = sintase do óxido nítrico constitutiva; NO = óxido nítrico. Adaptado de Watkins; Bradley; Kelly (39, 43, 44).

## 2.4 ASPECTOS CONCEITUAIS E PREVALÊNCIA DA DOR CRÔNICA

A dor crônica é um processo mal-adaptativo que se manifesta como disfunção do sistema nervoso, não tem função adaptativa às demandas do meio e causa considerável impacto negativo ao indivíduo e à sociedade (45). A classificação da dor em aguda e crônica é feita de maneira mais completa quando se consideram a etiologia, os mecanismos fisiopatológicos, a sintomatologia e a função biológica. Dor crônica é definida como uma experiência psicofisiológica desagradável, que se estende além do período esperado de cura, no qual a presença e a intensidade da dor não são justificáveis pela patologia de base (46).

A dor crônica classifica-se tipologicamente de três formas: nociceptiva, neuropática e psicossomática (47). A dor nociceptiva é desencadeada pela contínua estimulação de nociceptores aferentes primários (47) e pode ser somática, correspondendo aos receptores da pele e sistema musculoesquelético, ou visceral (48). A dor neuropática manifesta-se devido a lesões no SNC e/ou no SNP, nas vias nociceptivas, seja por traumatismos ou procedimentos

cirúrgicos (47). A dor psicossomática está relacionada com fatores psicológicos desde os seus estágios iniciais (47).

A prevalência estimada de dor não oncológica crônica nos cuidados de saúde primários pode variar de 5% a 33% (49). Recente metanálise mostrou que a prevalência de dor musculoesquelética crônica, em uma amostra brasileira, varia de 14,1% a 85,5% (5). Em revisão de 13 estudos de dor crônica realizados em vários países ao redor do mundo, a Associação Internacional para o Estudo da Dor encontrou taxas de prevalência variando de 10,1% a 55,2% (50). A alta prevalência de dor crônica observada no Brasil colocou-o como um dos países mais afetados por esse problema.

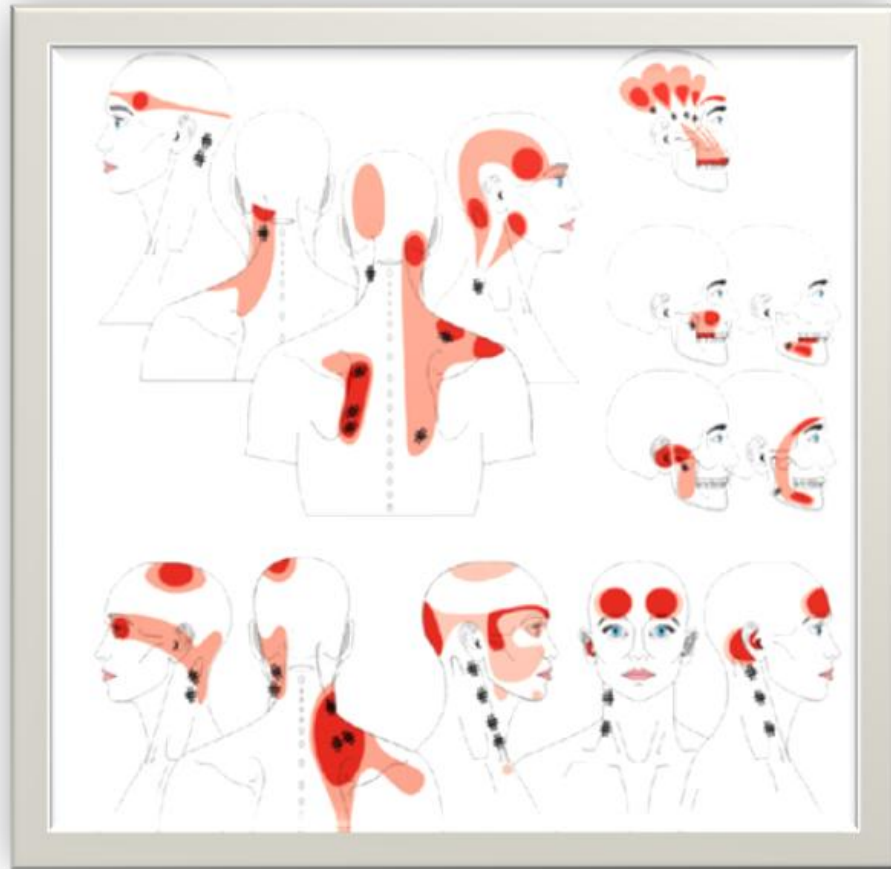
A dor crônica acarreta custos significativos relacionados à diminuição da qualidade de vida, à perda de produtividade no trabalho e aos custos para o sistema de saúde como resultado do aumento da utilização do serviço médico (51). A perda da capacidade funcional afeta cerca de 10% desses indivíduos (52). Outros estudos demonstraram que a dor tem um impacto negativo na capacidade funcional (53) e na qualidade de vida (54). Portanto, a compreensão dos múltiplos mecanismos envolvidos nesse fenômeno multifacetado envolve mecanismos diversos. Neste estudo, o foco é compreender a relação do sistema neuroimune em patologias que cursam com dor crônica musculoesquelética e inflamatória. Esta revisão aborda aspectos neurobiológicos específicos envolvidos na fisiopatologia das patologias musculoesquelética e inflamatória incluídas neste estudo (síndrome dolorosa miofascial crônica (SDMC), fibromialgia (FM), osteoartrite (OA), cefaleia do tipo tensional crônica (CTTC) e endometriose). Ocupa-se também da base conceitual de alguns marcadores do sistema neuroimune (citocinas e BDNF).

## **2.5 DOENÇAS COM DOR CRÔNICA DE INTERESSE NESTE ESTUDO**

### **2.5.1 Síndrome dolorosa miofascial crônica**

A prevalência da síndrome dolorosa miofascial (SDM) em pacientes com dor que procuram ajuda médica é de cerca de 30% em nível primário (55, 56). É identificada em mais de 85% dos pacientes encaminhados para clínicas especializadas de dor (55). A prevalência estimada de pontos-gatilho (PG) miofasciais é de 30% (57). A SDM é mais comum em mulheres (58) e se caracteriza pela presença de PGs miofasciais (Figura 5) em bandas tensas no musculoesquelético, nos tendões e nas fâscias. Dor referida, sensibilidade local, disfunção

motora, fenômenos autonômicos, hiperexcitabilidade do SNC e respostas contráteis breves durante a estimulação mecânica dos PGs miofasciais são sintomas comuns da SDM (59, 60).



**Figura 5.** PGs miofasciais mais comuns da cabeça e região cervical e seus respectivos padrões de dor referida (61).

Travell e Simons consideram que os PGs apresentam 3 a 6 mm (60). No entanto, não há nenhum teste laboratorial ou patológico para a identificação desses PGs. Portanto, grande parte das pesquisas sobre sua fisiopatologia foi direcionada para verificar as teorias comuns de sua formação (56). Apesar das diversas teorias, a natureza exata dos PGs miofasciais é desconhecida (57). As teorias mais aceitas são: i) a da crise energética (60); ii) a do ruído da placa motora (62); iii) a integrada (60); e iv) a radiculopática (63). Os conceitos atuais de dor crônica geralmente incorporam uma interação complexa entre nocicepção periférica e sensibilização central (64). Portanto, uma melhor compreensão dessa patologia envolve a integração das teorias que se complementam.

Os PGs podem ser ativos ou latentes. Os PGs ativos são focos de hiperirritabilidade sintomático muscular, situados em bandas musculares tensas, em áreas onde há queixa de dor e que, quando pressionados, geram dor referida em áreas padronizadas, reproduzíveis para

cada músculo. Os PGs latentes são pontos dolorosos com características similares às dos PGs ativos, mas presentes em áreas assintomáticas, não se associam à dor durante as atividades físicas normais e permanecem assintomáticos durante períodos prolongados (65).

A formação dos PGs e das bandas tensas é resultante dos macro ou microtraumatismos localizados, que cursam com ruptura do retículo sarcoplasmático e consequente liberação e acúmulo de  $Ca^{++}$  no sarcoplasma, resultando em espasmo ou hipertonia muscular localizada e isquemia local (66). Tais danos teciduais produzirão a síntese e a liberação de substâncias inflamatórias (TNF- $\alpha$ , histamina, cinina, noradrenalina, substância P, IL-1 $\beta$ , prostaglandinas, leucotrienos). Ativando os nociceptores musculares, aumentando a atividade na placa motora, levando a hipersensibilidade, alodinia e dor referida características dos PGs ativos (67). Basi DL, e seus colaboradores (68) investigaram se biomarcadores no interior do músculo temporomandibular, nos músculos dos masseteres ou no fluido da articulação temporomandibular sinovial correlacionam-se com as concentrações de biomarcadores do plasma. Foram avaliadas as concentrações do fator de crescimento neuronal (NGF), da bradicinina, do leucotrieno B4 da prostaglandina E2, do isoprostano-F2 e da substância P. Apenas as concentrações plasmáticas do biomarcador bradicinina relacionaram-se com fluido sinovial, porém a comparação dos mediadores não mostrou diferenças significativas nos níveis medidos no plasma, nos músculos ou no líquido sinovial ao se comparar em pacientes e sujeitos controles (68).

### **2.5.2 Cefaleia do tipo tensional crônica**

Cefaleia é condição prevalente nos serviços de saúde em nível primário e, de acordo com a *National Headache Foundation* (69), mais de 45 milhões de americanos apresentam cefaleia, sendo a maioria migrânea ou cefaleia do tipo tensional (CTT). Estudo australiano evidenciou que 10% da população daquele país sofrem de migrânea e 40% da população apresentam CTT. Embora tal prevalência pareça excessivamente alta comparada à de outras populações, por motivos diversos, como algum viés de seleção, ainda assim esses dados permitem fazer projeções para estimar o prejuízo determinado pela cefaleia, devido aos custos do serviço de saúde, perda da produtividade laboral e redução da vida social. Segundo a Organização Mundial da Saúde a cefaleia crônica tensional acomete de 2,2% a 3% da população e pode pertencer ao grupo das cefaleias crônicas diárias (CCD), porém não obrigatoriamente, pois as CCDs se caracterizam por ocorrer por mais de 15 dias ao mês e por

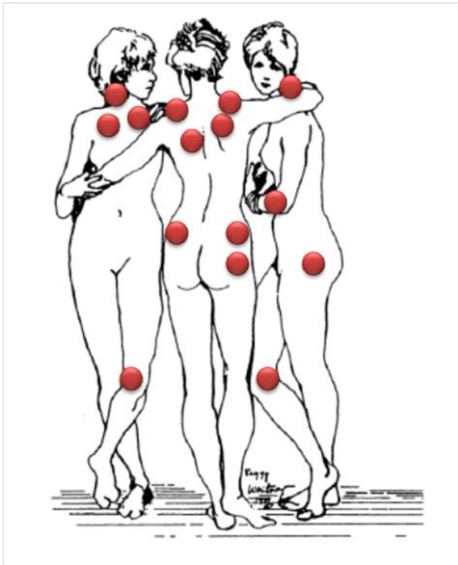
mais de 180 dias ao ano. Acomete mais as mulheres, e a idade de instalação das primeiras crises ocorre, em geral, após os 20 anos (70).

A CTT caracteriza-se, classicamente, por pressão ou aperto, geralmente bilateral, de intensidade leve a moderada, não agravada por atividades físicas de rotina e com duração variável entre trinta minutos e sete dias. Quando os sintomas têm frequência média de mais de 15 dias por mês (180 dias por ano), por mais de seis meses, se caracteriza como cefaleia do tipo tensional crônica (CTTC) (71, 72).

Por muito tempo, julgou-se que a CTT fosse gerada pela contração dos músculos da cabeça e do pescoço, tanto que também era conhecida como cefaleia de contração muscular (73). Atualmente, embora a fisiopatologia da CTT não seja totalmente conhecida (73), sabe-se que os mecanismos envolvidos no processo são muito mais complexos, envolvendo não só mecanismos periféricos, mas também mecanismo central. Acredita-se que, além do aumento da sensibilidade no tecido miofascial pericraniano em nociceptores periféricos, exista a alteração da modulação central da dor, de modo que ocorra uma sensibilização ou facilitação do SNC, que pode ocorrer através de transações bioquímicas ou do circuito neuronal, desde os núcleos da base, do sistema límbico e dos neurônios do tronco encefálico (74). O estresse psicológico e a fadiga seriam também promotores da CTT (74). Em relação aos marcadores periféricos, poucos estudos avaliaram pacientes com CTTC e sujeitos controles, demonstrando que os níveis da citocina pró-inflamatória IL-6 estão aumentados em pacientes com CTTC, sendo similares nos com CTT (75). Porém outra citocina pró-inflamatória, a interleucina-2 (IL-2), foi demonstrada com níveis significativamente diminuídos (76).

### **2.5.3 Fibromialgia**

FM é definida como uma síndrome dolorosa crônica, caracterizada pela presença de pelo menos 11 dos 18 pontos anatomicamente específicos chamados de *tender points* (Figura 6), dolorosos à palpação, de cerca de 4 kgf (77). Apresenta característica de hiperalgesia, alodinia que leva à dor crônica musculoesquelética difusa presente em 97,5% dos fibromiálgicos, associada a sintomas como sono não reparador, fadiga e rigidez matinal, presentes em 75% dos pacientes (77). Na FM, a queixa dolorosa assume um caráter de entidade própria e apresenta regiões anatômicas mais dolorosas, destacando-se o epicôndilo lateral, a região costochondral e os grupamentos musculares da região cervical (78). O limiar de dor dos pacientes fibromiálgicos é pelo menos duas vezes menor comparado com o dos grupos controles (79).



**Figura 6.** Localização dos tender points segundo o *American College of Rheumatology*.

Fonte: Adaptado de Wolfe (77).

Estima-se que a síndrome fibromiálgica atinja cerca de 2% da população adulta, sendo que as mulheres são cinco a nove vezes mais afetadas que os homens, e tem início entre os 20 e os 50 anos (80). Está comumente associada com transtornos psiquiátricos, sendo os sintomas depressivos os mais citados, causando um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes (81). Alterações emocionais cursam com a doença, destacando-se outros distúrbios que também fazem parte do quadro clínico clássico, como tristeza, ansiedade, fadiga, irritabilidade e apatia (82). A má qualidade do sono está presente na maioria dos pacientes.

A dor generalizada na FM não pode ser explicada apenas por mecanismos periféricos. Várias perturbações da modulação da dor podem contribuir para a gênese da FM (83), correspondendo a um estado de hiperexcitabilidade central do sistema nociceptivo (84). Não existe uma causa única para a FM. Sua fisiopatologia envolve uma cadeia de acontecimentos, não se tendo um esclarecimento definitivo (85). É considerada uma síndrome que se caracteriza por uma hipersensibilidade generalizada (86). Em nível central, a FM se traduz em uma condição de hiperexcitabilidade por perda dos mecanismos de inibição (86), associada à sensibilização central e periférica (86). A sensibilização da dor ocorre devido ao aumento e manutenção do *input* nociceptivo periférico, ao desequilíbrio nos sistemas de controle descendente da dor, e a pensamentos, emoções, atenção seletiva e comportamentos de dor, provocando uma sensibilização dos neurônios das vias nociceptivas espinais (83). Sabe-se que a FM tem uma etiologia multifatorial na qual se observam alterações neuroendócrinas (87).

Há estudos que demonstraram que mediadores imunes estão alterados em pacientes com FM sugerindo que a patologia pode estar associada à condição inflamatória, embora existam resultados conflitantes relacionados com os níveis de citocinas (88). Estudos que compararam as concentrações de citocinas em pacientes fibromiálgicos e controles demonstraram concentrações elevadas de interleucina-8 (IL-8) no plasma (89), e no soro de pacientes com FM (88, 90, 91), porém outros trabalhos concluíram não haver diferença significativa (92, 93). Alguns estudos não observaram diferença estatisticamente significativa nos níveis de IL-6 (88, 89, 91, 94). No entanto uma metanálise demonstrou que níveis de IL-6 estão aumentados em pacientes com FM (95). Em relação a IL-10, há dois estudos que observaram níveis aumentados em pacientes com FM (89, 92), porém um outro não encontrou diferença (91). Não foram verificadas diferenças entre as concentrações de IL-1 $\beta$  (88, 89, 96), entretanto seu receptor estava aumentado em pacientes com FM (92). Avaliando as concentrações de IL-4, não foi constatada diferença significativa (91). Em alguns estudos foram registrados níveis aumentados de TNF em pacientes fibromiálgicos (89, 92), porém em um outro não houve diferenças (91) e em outro ainda foram encontrados níveis aumentados no grupo controle (96).

Neurotrofinas também parecem estar envolvidas na fisiopatologia da doença. Níveis elevados de BDNF foram verificados no soro de pacientes com FM quando comparadas aos controles (94), o mesmo tendo sido observado no plasma (14), e no fluido cerebrospinal (97). Da mesma forma, o estresse parece relacionar-se com a fisiopatologia da FM, já que marcadores neuroendócrinos, como cortisol e noradrenalina, também foram encontrados em altos níveis em pacientes fibromiálgicos (90).

#### **2.5.4 Osteoartrite de joelho**

OA é uma doença articular bastante comum; estima-se que 85% da população acima de 65 anos apresente evidências radiológicas dela. As articulações mais afetadas são os joelhos, os quadris, as mãos, a coluna e os pés (98). Caracteriza-se por rigidez matinal de curta duração, limitação funcional, dor à palpação e à sobrecarga articular, ao final do dia e após períodos de repouso (dor protocinética). Observam-se alargamento ósseo, processo inflamatório leve e localizado, crepitação e limitação aos movimentos (99). Nos joelhos, a dor crônica e o desequilíbrio biomecânico promovem síndrome miofascial secundária (100).

Na população idosa, OA é a principal causa de morbidade, limitação das atividades, *deficit* da locomoção (101, 102) e utilização dos serviços de saúde (99, 101, 102). Associa-se

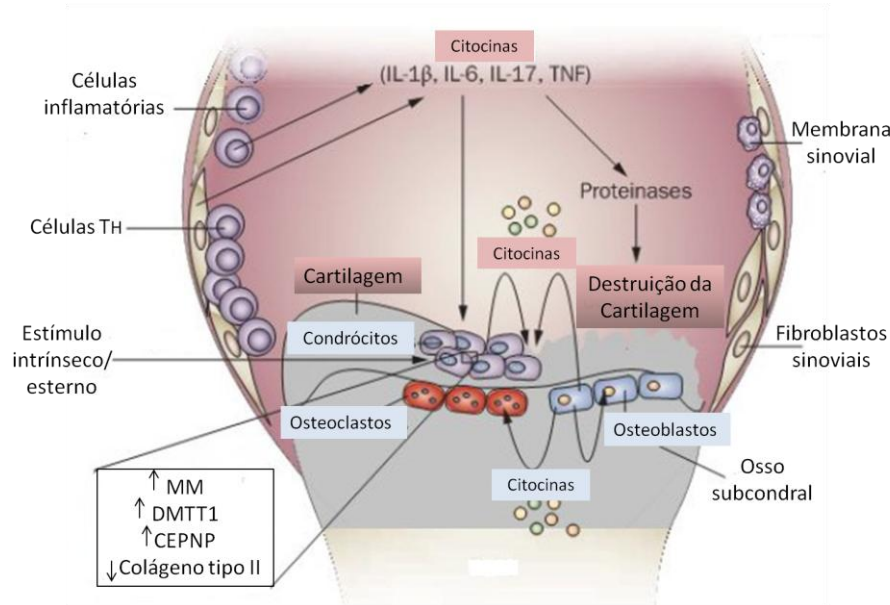


a altos custos em saúde, principalmente indiretos, por faltas ao trabalho (99, 102). No Brasil, não existem dados sobre sua prevalência (103), mas estima-se que o número de pacientes com OA dobre nos próximos 15 anos, o que causará substancial incremento de custos ao sistema de saúde (102). A OA de joelhos parece ser a quarta maior causa de incapacidade entre as mulheres, prejudicando a funcionalidade e reduzindo a qualidade de vida (98).

A etiologia da OA é heterogênea e complexa com causas não completamente elucidadas, mas sabe-se que há fatores genéticos, estresse biomecânico à cartilagem articular e ao osso subcondral, associados às mudanças bioquímicas na cartilagem articular e na membrana sinovial (104). Esse processo envolve degradação e reparo interativo entre cartilagem, osso e sinóvia. Os condrócitos provavelmente são as células mais importantes no processo da OA, exibindo numerosas anormalidades metabólicas, dentre elas a liberação de citocinas. A concentração dessas substâncias encontra-se alterada nas diferentes formas de artrite, mas sua função na manutenção e degradação da cartilagem ainda não está bem definida (105). A inflamação é um fator importante tanto na progressão da doença quanto na sua repercussão clínico-funcional (106).

O desenvolvimento e a progressão da doença estão relacionados com a inflamação desde os seus primeiros estágios (107). Muitas citocinas estão envolvidas na OA (Figura 7). Já foi demonstrado que os níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$  e TNF estão aumentados no fluido sinovial, na membrana sinovial, no osso subcondral e na cartilagem (108). A IL-6 está elevada no fluido sinovial e no soro de pacientes com OA (109) e a interleucina-15 está elevada no líquido sinovial em pacientes com OA inicial (110).

A IL-1 $\beta$  é provavelmente a citocina mais envolvida na degradação da cartilagem, atuando em múltiplas vias para suprimir a síntese de colágeno tipo 2 (principal constituinte da cartilagem articular) e promovendo a formação de colágeno tipo 1. Ela induz a liberação de enzimas catabólicas (estromelisin, colagenase) e suprime a síntese de prostaglandinas. Estudos demonstraram que a IL-1 $\beta$  está aumentada em pacientes com OA de joelhos, quando comparados aos indivíduos controles (105). A IL-1 $\beta$  está relacionada à gênese da dor, à produção de substância P e, em altas concentrações, promove liberação de NO e ácido araquidônico. Todos esses fatores associam-se à hiperalgesia. No entanto, em tecidos inflamados, a IL-1 $\beta$  exerce potente efeito antinociceptivo pela liberação de peptídeos opióides das células imunitárias e aumento do transporte de receptores opióides pelos axônios (111). Essa interleucina também induz hiperalgesia e sintomas depressivos, mesmo na ausência de inflamação (112).



**Figura 7.** Citocinas pró-inflamatórias na fisiopatologia da OA. MM= metaloproteinase de matriz; DMTT1= desintegrina e metaloproteinase com trombospondina tipo 1; CEPNP= cartilagem específica da proteína do núcleo proteoglicano.  
Fonte: Adaptado de Kapoor (108).

## 2.5.5 Endometriose

A endometriose é caracterizada pela presença de glândula e/ou estroma endometriais em áreas extrauterinas, localizando-se principalmente nos ovários e nos ligamentos uterossacos (113). É uma doença crônica e às vezes progressiva, que pode provocar lesões no aparelho reprodutor (114). Afeta cerca de 7% a 10% de todas as mulheres (113). A severidade dos sintomas e a probabilidade do diagnóstico aumentam com a idade e a maior incidência se dá ao redor dos 40 anos (115).

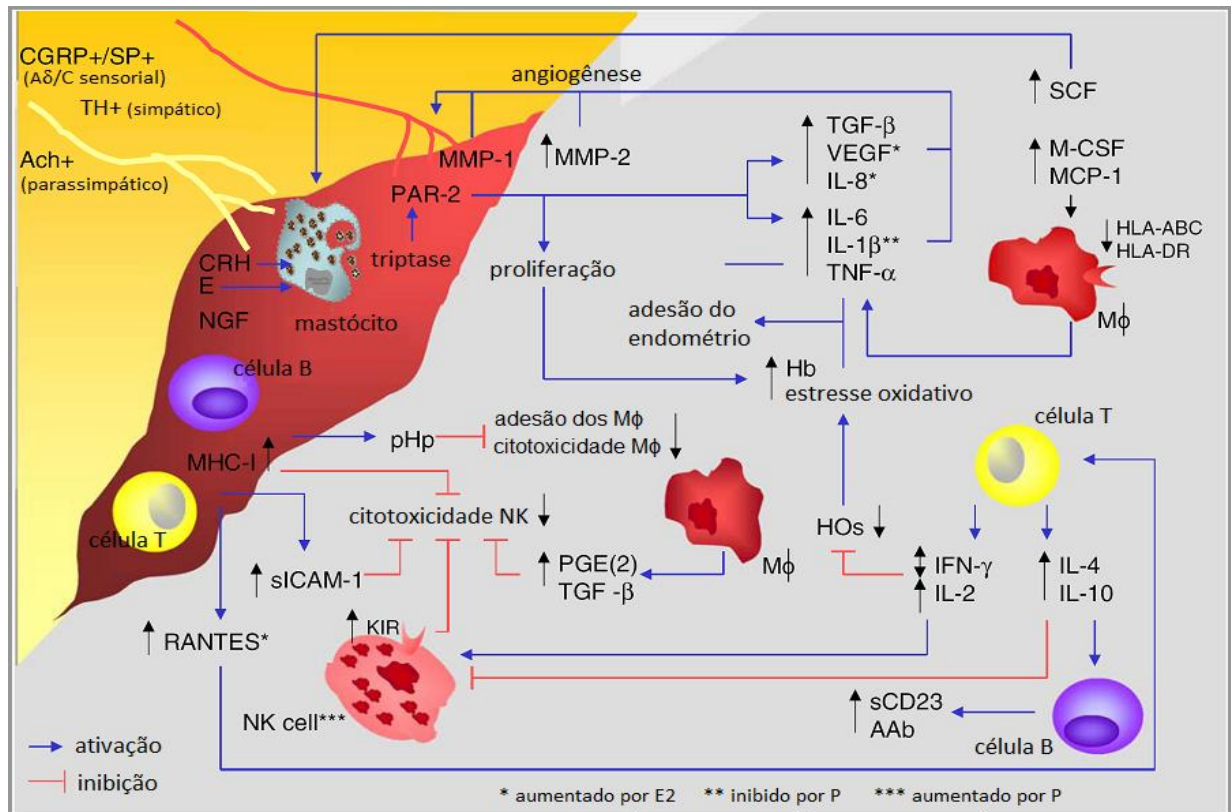
A hipótese etiopatogênica mais conhecida e de maior aceitação é a teoria da menstruação retrógrada (116), segundo a qual haveria implante de células endometriais provenientes do refluxo do sangue menstrual pelas tubas uterinas para a superfície peritoneal ou para outros órgãos pélvicos (117). Esse implante de células endometriais ocorreria pela influência de um ambiente hormonal favorável e também pela falta de resposta do sistema imunológico que não eliminariam essas células do local impróprio (118). A teoria, porém, não explica o desenvolvimento da endometriose em sítios externos ao trato reprodutivo, tais como pulmões, cérebro e tecidos periféricos (119).

A endometriose é classificada em quatro estágios baseados em um sistema de pontos avaliando-se critérios como diâmetro, localização, aparência e quantidade de lesões, presença de processos aderenciais e tempo de recorrência entre outros. Essa classificação segue

critérios da *American Society for Reproductive Medicine* (1997) em forma mínima (estádio I), leve (II), moderada (III) e severa (IV). Mulheres acometidas pela doença podem apresentar dismenorreia, dispareunia, infertilidade, irregularidade menstrual, dor à evacuação, disúria perimenstrual, polaciúria e urgência miccional como manifestações clínicas mais prevalentes (120).

Em 1927, Sampson propôs a teoria da menstruação retrógrada, segundo a qual tecidos endometriais refluem retrogradamente durante a menstruação pelas trompas para a cavidade pélvica e se implantam nos órgãos pélvicos e na superfície peritoneal. Os implantes ocorreriam pela influência de um ambiente hormonal favorável e pela falha dos fatores imunológicos na eliminação dessas células desse local impróprio (118). Apesar de diversas evidências científicas demonstrando a influência da menstruação retrógrada na endometriose, essa teoria isoladamente não é capaz explicar a etiopatogenia da doença. Outras teorias foram propostas, como a transformação metaplásica ou celômica, a teoria dos restos embrionários, a teoria da metástase linfovascular, ou mesmo a deposição iatrogênica de focos endometrióticos após procedimentos cirúrgicos (121).

Segundo a teoria da metaplasia celômica (119), células mesoteliais totipotenciais sofreriam transformação originando tecido endometriótico, o que poderia explicar a endometriose em órgãos distantes como o pulmão. Essa teoria, porém, apresenta dificuldades de explicar como as células sofreriam essa transformação capaz de gerar tecido viável (119). A teoria dos restos embrionários propõe que remanescentes dos ductos müllerianos se transformam em focos de tecido endometriótico por influência de mediadores inflamatórios ou por uma ação permissiva do sistema imune (122). De acordo com a teoria da metástase linfovascular, células endometriais viáveis são enviadas através da circulação linfática ou sanguínea a sítios distantes onde se desenvolvem focos de endometriose (117). Nas mulheres com endometriose, o volume do fluido peritoneal encontra-se aumentado e seu conteúdo difere significativamente daquele encontrado em mulheres normais, incluindo a presença de macrófagos ativados, maior produção de citocinas e diminuição da atividade fagocítica. Fatores de crescimento e fatores angiogênicos também se encontram aumentados no fluido peritoneal dessas pacientes, derivando das próprias lesões, da secreção de macrófagos ou ainda de outras células do sistema imune (120). Foram descritas também alterações em linfócitos B e elevação das concentrações peritoneais das interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  (123). Os mecanismos imunoinflamatórios da endometriose estão apresentados na figura 8.

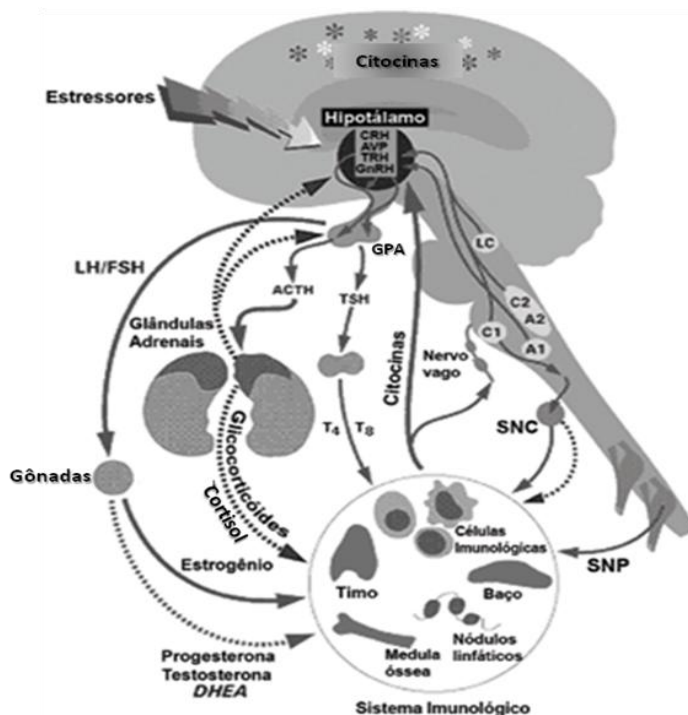


**Figura 8.** Desequilíbrio neuroimunoendócrino na endometriose. Autoanticorpos (AAb), acetilcolina (Ach), peptídeo relacionado à gene da calcitonina (CGRP), hormônio liberador de corticotrofina (CRH), estrógenos (E), estradiol (E2), hemoglobina (Hb), heme oxigenases (HO), interleucina (IL), antígeno leucocitário humano (HLA), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), receptor inibitório de células killer (KIR), fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), proteína quimiotática de monócitos - 1 (MCP-1), principal complexo de histocompatibilidade classe-I (MHC-I), matriz metaloproteinase (MMP), fator de crescimento neuronal (NGF), natural killer (NK), progesterona (P), receptor de protease ativada-2 (PAR-2), prostaglandina E (2) (PGE (2)), haptoglobina peritoneal (pHp), regulação da ativação normal sobre a expressão e secreção de células T (RANTES), CD23 solúvel (sCD23), fator de origem celular (SCF), molécula solúvel de adesão intercelular-1 (sICAM-1), substância P (SP), transformação do fator de crescimento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), tirosina hidroxilase (TH), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Elevados níveis na endometriose de M-CSF, MCP-1, RANTES e SCF no fluido peritoneal poderiam levar ao aumento do número de macrófagos, de células T, e de mastócitos. Embora os marcadores de apresentação de antígeno nos macrófagos, como HLA-ABC e HLA-DR, estejam diminuídos na endometriose, mediadores derivados de macrófagos, como IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , VEGF e IL-8, estão aumentados no fluido peritoneal, juntamente com MMP-1 e MMP-2, levando à estimulação da angiogênese. IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  sustentam a adesão das células endometriais no peritônio, e o TNF- $\alpha$  estimula a proliferação do tecido ectópico, resultando em altos níveis de Hb. IL-2 e IFN- $\gamma$  derivados de células T diminuem o HO, levando a um estresse oxidativo e, em níveis suficientes, aumentam a atividade da célula NK. IFN- $\gamma$  tem sido inconsistentemente descrito como aumentado ou diminuído. O aumento de IL-4 e IL-10, derivados das células T, inibe a imunidade celular e estimula células B a produzirem AAb. sCD23 é aumentada no fluido peritoneal na endometriose e pode derivar de células B ativadas. Os linfócitos estão aumentados no fluido peritoneal e estão abundantemente presentes no tecido ectópico. A diminuição da citotoxicidade da célula NK pode dever-se ao aumento de citocinas T anti-inflamatórias, aumento dos KIR, elevados níveis de PGE(2) e TGF- $\beta$  derivados de macrófagos, elevada expressão de MHC-I nas células ectópicas e altos níveis de sICAM-1 no fluido peritoneal. Foi demonstrado que fibras nervosas encontradas dentro de lesões são positivas para CGRP, SP, TH, Ach, NGF e CRH. Os CRH acumulados podem liberar mastócitos triptase, ativando PAR-2, que levam ao aumento da secreção de VEGF, IL-8, IL-6 e a proliferação de tecido ectópico. A expressão de pHp pelo tecido ectópico diminui a aderência e a citotoxicidade de macrófagos peritoneais nas fases 3 e 4. Novos E2 aumentam RANTES, IL-8 e VEGF, enquanto P inibe a secreção de IL-1 $\beta$  e de macrófagos peritoneais e aumenta o número de células NK.

Fonte: Adaptado de Tariverdian (123).

## 2.6 SISTEMA NEUROIMUNOENDÓCRINO

O sistema neuroimunoendócrino melhor caracterizado é o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA), responsável pela comunicação entre o hipotálamo, a pituitária e a adrenal (Figura 9). Quando um organismo é exposto a um agente estressor, psicológico, químico ou físico, vários mecanismos são ativados para restabelecer a homeostase. De tal modo, o estresse, resulta da hiperativação das células do núcleo paraventricular do hipotálamo. Quando essa região cerebral é estimulada, ocorre a liberação do hormônio liberador de corticotrofina e da arginina vasopressina. Ambos alcançam a glândula pituitária anterior através do sistema porta-hipofisário, estimulando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na circulação sistêmica. O ACTH estimula a suprarrenal a liberar cortisol para a circulação sistêmica, um potente agente anti-inflamatório endógeno, o que causa uma série de efeitos fisiológicos, incluindo alterações no SNC (124).



**Figura 9.** Comunicação sistema neuroimunoendócrino, eixos: hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA), hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HPG), hipotalâmico-hipofisário-tireoide (HPT) e hipotalâmico-hormônio do crescimento, GPA: glândula pituitária anterior, CRH: hormônio liberador de corticotrofina, AVP: arginina vasopressina, ACTH: hormônio adrenocorticoide, TRH: hormônio liberador de tireotrofina, GnRH: hormônio liberador de gonadotropina, TSH: hormônio estimulador da tireoide, T4: tiroxina, T3: triiodotirosina, LH: hormônio luteinizante, SFH: hormônio foliculo estimulante.

Fonte: Adaptado de Marques (125).

Nos órgãos periféricos, os corticosteroides estão envolvidos com o efeito modulador sobre o sistema imunológico (126). As citocinas liberadas por células imunes ativadas, como IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  e IL-6, se ligam a neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo, ativando o eixo HPA e culminando com a liberação de cortisol pela adrenal (127).

Fatores psicológicos e outros relacionados à perturbação do sistema nervoso autônomo e do eixo HPA têm sido associados com a intensidade da dor em pacientes com dor crônica, como, por exemplo, em pacientes fibromiálgicos (128). Não é apenas a amígdala que é capaz de modular diretamente a dor, mas também outras áreas do sistema límbico, como hipocampo e córtex pré-frontal medial (129) são capazes de mediar esse processo ativando o eixo HPA (130). A ativação desse sistema endócrino pode ser avaliada pelos níveis de cortisol. A perturbação do ritmo, induzida pelo estresse crônico prolongado pode levar a exaustão do eixo HPA (131). Isto se expressa pela redução na flutuação dos níveis plasmáticos de cortisol, e achatamento na curva de cortisol ao longo do dia (132, 133). Esta desregulação da secreção de cortisol pode desencadear falha na modulação da atividade inflamatória (134). Em consequência disto, pode ocorrer um ciclo vicioso, no qual os níveis diminuídos de cortisol induzem a secreção de citocinas pró-inflamatórias, as quais estimulam a secreção de cortisol pela ativação do eixo HPA, ao mesmo tempo que o aumento dos níveis cortisol exerce um efeito imunossupressor (135).

## **2.7 CITOCINAS E A FISIOPATOLOGIA DA DOR CRÔNICA**

As citocinas são hormônios polipeptídios ou glicoproteínas extracelulares secretados por leucócitos e por diversas outras células do corpo em resposta a diferentes estímulos inflamatórios, a lesão tecidual e a outras citocinas. São liberadas em sequência, sendo responsáveis pela produção de mediadores envolvidos na indução de sinais e sintomas da inflamação, da dor e da hiperalgesia (136). Estudos têm demonstrado que as citocinas parecem contribuir de maneira significativa para o desenvolvimento da dor neuropática (137).

As citocinas são divididas em pró-inflamatórias, associadas à indução e manutenção das dores agudas e crônicas, e anti-inflamatórias. No grupo das pró-inflamatórias incluem-se a IL-6, a IL-8, a IL-1 $\beta$  e o TNF-  $\alpha$  (138, 139). As anti-inflamatórias compreendem a IL-10, a IL-4, a interleucina-13 e o fator transformador do crescimento- $\beta$ 1 (140).

As citocinas não são armazenadas como moléculas pré-formadas, geralmente atuam em curtas distâncias por mecanismos parácrino e autócrino (141). No SNC ou SNP, a lesão tissular ativa as células endoteliais, a micróglia e os astrócitos. Ocorre, então, a infiltração de

células do sistema imune no local da agressão e a consequente produção de citocinas e de quimiocinas. O TNF- $\alpha$  é considerado o protótipo da citocina pró-inflamatória pela capacidade de iniciar a cascata de ativação de outras citocinas, tradutoras de sinal e de fatores tróficos (142). O TNF- $\alpha$  gera alodinia mecânica, reduzindo o limiar para a ativação de fibras nervosas periféricas do tipo C relativas a estímulos mecânicos (143).

TNF- $\alpha$  e seus receptores podem sofrer *up-regulation* após uma lesão ou inflamação. Essa atividade aumentada do TNF- $\alpha$  ocorre em células não neuronais gliais e em macrófagos (144). A administração exógena de TNF- $\alpha$  pode induzir hiperalgesia e alodinia, já a de inibidores de TNF- $\alpha$  pode reduzir ou prevenir a ativação aumentada do nociceptor (145). Foi observado que o receptor solúvel de TNF estava elevado no soro de pacientes com alodinia mecânica, em comparação com o de pacientes sem alodinia (146).

Danos teciduais induzirão a síntese e a liberação de substâncias inflamatórias que em meio ácido ativam os nociceptores aumentando a atividade na placa motora, com consequente desenvolvimento da dor, levando a hipersensibilidade, alodinia e dor referida (67). Na medula espinal, o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$  provocam aumento da atividade dos receptores NMDA, e a IL-1 $\beta$  e a IL-6 inibem as correntes iônicas induzidas por GABA e glicina (147). Em modelos animais, os níveis de IL-1 $\beta$  estão aumentados no início da dor inflamatória e por dano neural (20, 148). Além disso, injeção de IL-1 $\beta$  exógena induz hiperalgesia térmica e alodinia mecânica na pata de rato (139, 149). No entanto, na lesão do nervo, induz a ativação da glia e aumenta a expressão de IL-1 $\beta$  no corno ventral e dorsal da medula espinal. Esse achado sugere uma reação neuroimune central (150). A IL-1 $\beta$  também é capaz de atenuar os efeitos analgésicos da morfina e pode estar relacionada com os mecanismos de tolerância à morfina. Shavit e colaboradores (151) sugerem que o efeito analgésico da administração crônica de morfina pode ser melhorado através da inibição da função da IL-1 $\beta$  no interior da medula espinal.

A IL-6, por outro lado, possui muitas propriedades de um hormônio circulante, bem como um mediador local e serve para a comunicação entre o SNC e a periferia de um modo bidirecional (152). A IL-6 atua através de um receptor específico, que é expresso nos linfócitos, nos macrófagos e em outras células do sistema imune. Dentro do sistema nervoso, o mRNA para IL-6 e o seu receptor são expressos no hipocampo, no neocórtex, no cerebelo, nos neurônios e nos astrócitos (153). O mRNA para IL-6 é expresso em níveis baixos em muitos tipos de células, incluindo monócitos, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos, mastócitos, adipócitos, micróglia, células musculares e neurônios do corno dorsal da medula espinal, e é regulado para cima seguindo a lesão do nervo periférico, onde pode desempenhar

um papel no processamento nociceptivo em nível local e espinal (154). Uma variação genética da IL-6 associada com aumento da expressão e com seus níveis plasmáticos foi identificada em pacientes com hérnia de disco caracterizada por dor ciática (155). Pacientes com dor persistente de oito semanas após discectomia tinham níveis de IL-6 significativamente elevados em comparação aos voluntários sem dor (156).

A dor crônica é muitas vezes associada a alterações comportamentais e cognitivas. Aumento dos níveis de IL-6 após discectomia tem sido associado com humor deprimido e com aumento do estresse e da secreção de cortisol matinal (156). A IL-6 tem sido associada também com a inibição de certos tipos de aprendizado e memória (157). Esses achados sugerem que muitas das consequências comportamentais da dor crônica podem ter origem com os níveis elevados de IL-6.

Moléculas anti-inflamatórias incluindo as interleucinas IL-4 e IL-10 servem para atenuar ou inibir a atividade de compostos pró-álgicos. IL-10 é o protótipo das citocinas anti-inflamatórias. Ela pode atuar de forma antagonista, revertendo ou opondo-se a muitas das ações das citocinas pró-inflamatórias. A IL-10 pode inibir a produção, a liberação e a atividade do TNF- $\alpha$ , da IL-1 $\beta$  e da IL-6, e pode regular os receptores das citocinas pró-inflamatórias (42). A IL-10 é secretada a partir de infiltração de macrófagos e linfócitos para suprimir a inflamação. Seu aumento parece ser uma via atrativa para controlar a dor neuropática. Estudos com animais *knockout* para IL-10 ou administração de anticorpos anti-IL-10 demonstraram uma diminuição da hiperalgesia térmica, o que sugere que a IL-10 endógena contribui para a nocicepção (158).

Níveis líquidos das citocinas IL-6 e IL-1 $\beta$  estão elevados em pacientes com síndrome de dor complexa regional (SDCR) em relação aos de pacientes sem dor (159). A origem dessas citocinas não está totalmente estabelecida até o momento. A liberação inicial de citocinas em resposta a lesão deriva das células de Schwann, envolvendo nervos periféricos, células endoteliais, macrófagos residentes de tecido e mastócitos (149).

Micróglia e astrócitos comunicam-se com outras células da glia em longas distâncias. Estas ligações intergliais não seguem os padrões neuroanatômicos e podem levar à ativação bilateralmente e a grandes distâncias na medula espinal. Assim, as áreas de dor podem espalhar-se para além da região da lesão original e ser facilmente transmitidas bilateralmente e para outras regiões do corpo, invocando células gliais que podem ser responsáveis pelos sintomas de espalhamento de SDCR mais prontamente do que invocando ligações não anatômicas entre os neurônios distantes. Os astrócitos têm "memória celular", cujas respostas



são muito amplificadas pelo aumento do cálcio intracelular, quando estes foram prévia e repetitivamente estimulados ou expostos a atividade sináptica (22).

## 2.8 NEUROTROFINAS E DOR CRÔNICA

Os fatores neurotróficos compõem duas principais famílias, a das neurotrofinas e a do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF). Neurotrofinas são proteínas que regulam diversos aspectos do desenvolvimento e das funções neuronais, como a estruturação sináptica e a plasticidade sináptica (160). Os fatores neurotróficos estão associados com a sobrevivência neuronal (161). Na família das NTs incluem-se o fator de crescimento neuronal e o BDNF. O BDNF é um neuromodulador endógeno em vias nociceptivas (162). Autores sugerem que seja liberado a partir de terminais aferentes primários na medula espinal de modo atividade dependente (163), cuja finalidade é regular a transmissão nociceptiva no corno dorsal da medula (162).

O BDNF está também envolvido no processo de plasticidade neuronal. Sua expressão no SNC é modificada por acometimentos diversos, tais como estresse, isquemia, hipoglicemia, depressão, etc. Também pode funcionar em mecanismos adaptativos essenciais, exercendo papel crucial no processo de potenciação sináptica de longa duração, mecanismo de neuroplasticidade fundamental para desencadear e sustentar o processo de memória da dor. O aumento de BDNF incrementa a *long term potentiation*, ao passo que a redução de seus níveis atenua esse fenômeno. Com isso, observa-se que os quadros dolorosos crônicos dependem de um processo em cadeia de longo prazo (23).

Fatores neurotróficos (NGF, neurotrofina-3 e BDNF) atuam em dois tipos de receptores transmembranares, os Trk's e/ou o p75<sup>NTR</sup>. Os Trk's são receptores tirosina quinase com domínios intracelulares conservados (164). O fator neurotrófico derivado da glia atua através do um receptor Ret, do tipo tirosina quinase (165). Fatores neurotróficos, juntamente com os receptores com os quais interagem, têm sido apontados como alvos potenciais para o desenvolvimento de novas drogas para o controle da dor neuropática (166).

A ativação de nociceptores periféricos provoca a migração retrógrada do NGF para a medula espinal e conseqüentemente induz uma resposta segmentar reflexa, com transporte anterógrado de substância P para a periferia, resultando em vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, seguindo-se a degranulação de mastócitos com liberação de diversos neuromediadores (167). No processamento da dor, observa-se a hipertrofia da micróglia e dos astrócitos (168).

Sumarizando, após um estímulo nociceptivo, ocorre a liberação de aminoácidos excitatórios (aspartato e glutamato), de peptídios (a substância P e o CGRP) e de neurotrofinas (NGF, BDNF) no corno dorsal da medula espinal (40). Considerando esse corpo de evidências, persiste a questão mais importante, qual seja, a de avaliar a associação entre os níveis plasmáticos de citocinas anti-inflamatórias (IL-10, IL-4, interleucina-13 e o fator transformador do crescimento- $\beta$ 1), pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, IL-1 e o TNF- $\alpha$ ) e neurotrofinas em patologias que cursam com dor crônica musculoesquelética de etiologia diversa e da endometriose, cuja dor é visceral e de origem inflamatória. O presente estudo avaliou o processo fisiopatogênico da dor crônica e seus possíveis marcadores periféricos. Para tanto foi usada como modelo a teoria alostática, que integra o processo de doença com a capacidade de ajustamento do sistema às demandas endógenas e exógenas.

## **2.9 ALOSTASE E DOR**

Há cada vez mais evidências epidemiológicas de que a função do sistema imune deficiente é também um alvo provável de processos de tensão dentro do contexto da posição socioeconômica (169). Adversidades, incluindo os conflitos interpessoais, instabilidade social e outras experiências estressantes prolongadas, podem acelerar processos patofisiológicos através de sistemas adaptativos do corpo, promovendo a quebra da homeostase do corpo que é esclarecida por McEwen e Wingfield (170) com os conceitos de alostase e carga alostática. Alostase é a fisiologia da mudança e adaptação a circunstâncias diversas e também à antecipação comportamental e fisiológica de eventos futuros (126), sendo ativadas as respostas fisiológicas do sistema nervoso autônomo, eixo do HPA, dos sistemas cardiovascular, metabólico e imunológico, levando à proteção e adaptação do organismo a tais desafios. O estresse representa apenas um fator que poderia ativar respostas alostáticas, pois pode ser considerado como evento, que ameaça o indivíduo e que provoca respostas fisiológicas e comportamentais como parte da alostase em sua vida normal (170). Alostases repetidas devido ao estresse após 21 dias em modelos animais revelaram alterações estruturais no hipocampo e na amígdala, além de modificação de comportamento, tais como aumento da ansiedade, prejuízo na memória espacial e agressividade (170).

Alostase permite que o corpo mantenha a estabilidade através da mudança de estados, sendo necessária para a sobrevivência. Porém a carga alostática, definida como o efeito cumulativo da alostase, pode ter um efeito negativo. Enquanto a alostase torna o organismo capaz de alcançar a estabilidade através de mudanças ativando diferentes sistemas de

regulação fisiológica, a carga alostática refere-se à atividade alterada do sistema de regulação, resultando em desequilíbrio nos mensageiros químicos, que, em longo prazo, causa a carga alostática (171).

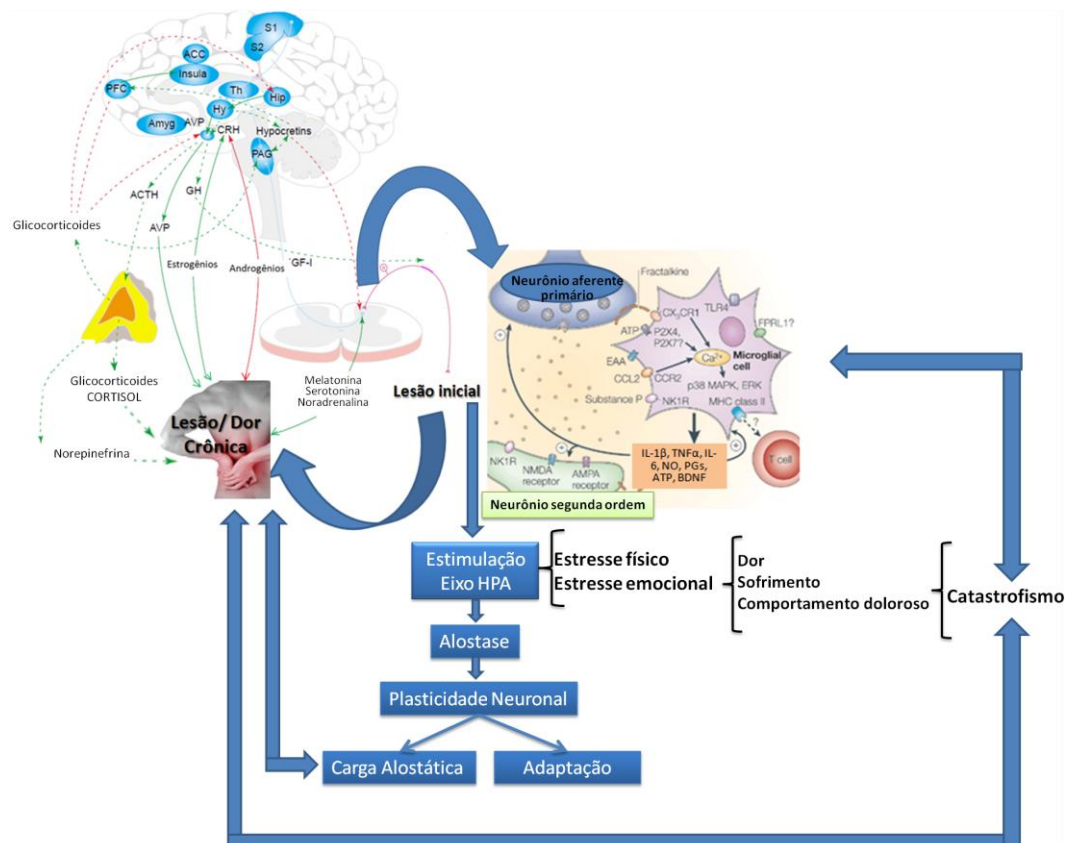
Um aspecto importante da alostase e da carga alostática é a noção de antecipação. Embora originalmente introduzida para explicar o reflexo que nos impede de desmaiar ao sair da cama de manhã (172), antecipação também implica estados psicológicos, tais como apreensão, preocupação e ansiedade, assim como a preparação cognitiva para um próximo evento. Porque antecipação pode mediar a produção de biomedadores alostáticos, hormônios como o ACTH, cortisol e adrenalina, sendo provável que os estados de ansiedade e antecipação prolongada podem teoricamente resultar em carga alostática (173).



### 3 MARCO TEÓRICO

Dor é a percepção da sinalização nociceptiva por mecanismos neurais na medula espinal e no cérebro. O sofrimento é uma resposta negativa afetiva gerada no prosencéfalo por dor ou por uma grande variedade de estados emocionais, tais como isolamento, depressão, medo, ansiedade e pensamentos catastróficos.

Os mecanismos fisiopatogênicos da dor crônica ainda são pouco conhecidos, da mesma forma a integração do sistema neuroimunoendócrino no curso da dor. Dor crônica cursa com estresse, necessitando uma adaptação do organismo a essa demanda. A dor crônica decorre de alterações disfuncionais em cadeia, manifestando-se como um conjunto de sistemas intrincados, tais como processos cognitivos e emocionais, interações sociais, sistemas neurais moduladores, mediadores inflamatórios e o eixo HPA. Em geral, a experiência de dor parece estar associada com aumentos na liberação de citocinas pró-inflamatórias que promovem sensibilização e amplificação dos impulsos de dor, como já foi demonstrado na avaliação desses marcadores em patologias específicas. Sendo assim, levanta-se a hipótese de que uma análise de um conjunto de possíveis marcadores que contribua para orientar a busca de vias que possam auxiliar no curso diagnóstico e terapêutico.



**Figura 10.** Mapa conceitual. Fonte: A autora adaptado de (127, 174).

**JUSTIFICATIVA**

#### 4 JUSTIFICATIVA

Dor é um fenômeno universal que acompanha a humanidade desde sempre, sendo uma consequência inevitável da condição humana. A dor crônica afeta milhares de pessoas, sendo mais frequente do que diabetes, doença cardíaca e câncer, estimando-se que cerca de um quarto da população mundial sofra de dor crônica, tornando-a o mais comum problema de saúde humana. Está bem estabelecido que a dor crônica constitui um grave encargo com consequências enormes para o indivíduo e a sociedade, sendo geralmente mais prevalente em mulheres e aumentando com a idade.

Embora o conhecimento sobre os múltiplos mecanismos fisiopatogênicos que desencadeiam e sustentam os processos de neuroplasticidade mal-adaptativa na dor crônica tenha avançado, ainda é pouco conhecida a integração do sistema neuroimunoendócrino na neuromatriz da dor, sobretudo considerando patologias com mecanismos etiológicos diversos. Portanto, uma melhor compreensão da interação entre possíveis marcadores periféricos, como citocinas e neurotrofinas no processamento da informação nociceptiva, poderia proporcionar melhor base de conhecimento aos processos diagnóstico e terapêutico. Sobretudo porque esses marcadores podem estar vinculados ao curso da patologia e à resposta terapêutica de maneira direta ou indireta, uma vez que os quadros algícos cursam com estresse e, em situações estressoras, ocorrem alterações fisiológicas no sistema neuroimunoendócrino, com a finalidade de proteger e adaptar o organismo às demandas dos meios interno e externo.

Assim, a busca por biomarcadores periféricos é muito útil para a compreensão dos mecanismos da dor envolvidos na dor musculoesquelética e inflamatória para avaliar a eficácia de novas estratégias terapêuticas da dor.

**OBJETIVOS**



## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar um conjunto de marcadores periféricos - BDNF, TNF- $\alpha$ , IL-10 e IL-6 - como potenciais biomarcadores sistêmicos em doenças com dor crônica inflamatória e não inflamatória.

### 5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar as propriedades discriminatórias (sensibilidade e especificidade) dos biomarcadores BDNF, TNF- $\alpha$ , IL-10 e IL-6 para identificar portadores de dor crônica de sujeitos controles, assim como com distintos níveis de dor.

Comparar os níveis séricos de marcadores periféricos - BDNF, TNF- $\alpha$ , IL-10 e IL-6 - com a intensidade da dor.

Construir um índice de marcadores periféricos - BDNF, TNF- $\alpha$ , IL-10 e IL-6 - relacionado à intensidade da dor.

Avaliar a acurácia discriminatória no que tange ao diagnóstico e severidade da dor por meio da curva ROC, visando definir o melhor balanço entre os parâmetros de sensibilidade, especificidade e valores preditivos para um Índice de Biomarcadores para Dor Crônica (IBDC). Também, avaliar estes parâmetros para os marcadores séricos isolados e para um índice global, que incluiu o índice de marcadores séricos, características sócio-demográficas, parâmetros clínicos e psicoafetivos da dor.

**REFERÊNCIAS DA REVISÃO**

## 6 REFERÊNCIAS DA REVISÃO

1. Fields HLE. Core Curriculum for Professional Education in Pain. Seattle: International Association for the Study of Pain: 2. ed.; 1995. 123 p.
2. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions, of pain terms. *Pain*. 1986(3):1-122.
3. Bonica JB, Loeser JD. History of pain concepts and therapies. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CH, Turk DC, eds. *Bonica's Management of Pain*. 3a ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:3-16.
4. Toblin RL, Mack KA, Perveen G, Paulozzi LJ. A population-based survey of chronic pain and its treatment with prescription drugs. *Pain*. 2011;152(6):1249-55.
5. Miranda VS, Decarvalho VB, Machado LA, Dias JM. Prevalence of chronic musculoskeletal disorders in elderly Brazilians: a systematic review of the literature. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13:82.
6. Catala E, Reig E, Artes M, Aliaga L, Lopez JS, Segu JL. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. *Eur J Pain*. 2002;6(2):133-40.
7. Bassols A, Bosch F, Campillo M, Canellas M, Banos JE. An epidemiological comparison of pain complaints in the general population of Catalonia (Spain). *Pain*. 1999;83(1):9-16.
8. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2009;10(5):447-85.
9. Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS. Sex-based differences in pain perception and treatment. *Pain Med*. 2009;10(2):289-99.
10. Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S, Silva S. Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain*. 1998;75(1):121-7.
11. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ, Jr. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2003;102(1-2):87-95.
12. Klatzkin RR, Mechlin B, Girdler SS. Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *Eur J Pain*. 2010;14(1):77-82.
13. Maixner W, Humphrey C. Gender differences in pain and cardiovascular responses to forearm ischemia. *The Clinical journal of pain*. 1993;9(1):16-25.

14. Haas L, Portela LV, Bohmer AE, Oses JP, Lara DR. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. *Neurochemical research*. 2010;35(5):830-4.
15. Tanure MT, Gomez RS, Hurtado RC, Teixeira AL, Domingues RB. Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study. *The journal of headache and pain*. 2010;11(5):427-30.
16. Henderson LA, Gandevia SC, Macefield VG. Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: a retrospective study of single-trial fMRI data. *NeuroImage*. 2008;39(4):1867-76.
17. Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain*. 1998;76(1-2):223-9.
18. Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Current opinion in neurobiology*. 2002;12(2):195-204.
19. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Naji L, Fernandez-Santos JM, Martin-Lacave I, Guerrero JM, et al. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. *Journal of pineal research*. 2005;39(4):400-8.
20. Murphy PG, Grondin J, Altares M, Richardson PM. Induction of interleukin-6 in axotomized sensory neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995;15(7 Pt 2):5130-8.
21. Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia*. 2001;36(2):165-79.
22. Carmignoto G. Reciprocal communication systems between astrocytes and neurones. *Progress in neurobiology*. 2000;62(6):561-81.
23. Kossel AH, Cambridge SB, Wagner U, Bonhoeffer T. A caged Ab reveals an immediate/instructive effect of BDNF during hippocampal synaptic potentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(25):14702-7.
24. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1186:190-222.
25. Reid MC. What can population-based studies tell us about pain in the last years of life? *Annals of internal medicine*. 2010;153(9):612-3.
26. Ojugas AC. *A dor através da história e da arte*. Cleveland: Atlas Medical Publishing Ltd. 1999;1:3.
27. Goldscheider A. *Ueber den Schmerz in physiologischer und klinischer Hinsicht*. Berlin: Hirschwald. 1984.

28. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
29. Melzack R, Casey L. Motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo DL, eds. *The Skin Senses*. CC Thomas: Springfield, Illinois. 1968:423.
30. Klamt JG, Garcia LV, Prado WA. Analgesic and adverse effects of a low dose of intrathecally administered hyperbaric neostigmine alone or combined with morphine in patients submitted to spinal anaesthesia: pilot studies. *Anaesthesia*. 1999;54(1):27-31.
31. Beutler LE, Engle D, Oro'-Beutler ME, Daldrup R, Meredith K. Inability to express intense affect: a common link between depression and pain? *Journal of consulting and clinical psychology*. 1986;54(6):752-9.
32. Hadjistavropoulos HD, Craig KD. Acute and chronic low back pain: cognitive, affective, and behavioral dimensions. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1994;62(2):341-9.
33. Melzack R, Dennis SG. Phylogenetic evolution of pain expression in animals. In: Kosterlitz HW, Terenius LY, eds. *Pain and Society* Verlag Chemie: Weinheim. 1980.
34. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463-84.
35. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 2000;288(5472):1769-72.
36. Schweinhardt P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease--how far have we come? *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(11):3788-97.
37. Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nature reviews Neuroscience*. 2004;5(7):565-75.
38. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends in neurosciences*. 2001;24(8):450-5.
39. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-9.
40. Ledeboer A, Liu T, Shumilla JA, Mahoney JH, Vijay S, Gross MI, et al. The glial modulatory drug AV411 attenuates mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain. *Neuron glia biology*. 2006;2(4):279-91.
41. Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nature reviews Drug discovery*. 2003;2(12):973-85.
42. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *The American journal of medicine*. 2009;122(12 Suppl):S22-30.

43. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2001;48(10):1000-10.
44. Almeida JG, Kurita GP, Braga PE, Pimenta CA. [Chronic pain in schizophrenic patients: prevalence and characteristics]. *Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica*. 2010;26(3):591-602. Epub 2010/05/14. Dor cronica em pacientes esquizofrenicos: prevalencia e caracteristicas.
45. Loeser JD, Butler SH, Chapman RC, Turk DC. *Bonica's Management of Pain*. 3rd edition: Lippincott Williams & Wilkins Publishes. 2001.
46. Klaumman P, Wouk A, Sillas T. Patofisiologia da Dor. *Archives of Veterinary Science*. 2008;13(1):1-12.
47. Maciel M. A Dor Crônica no Contexto dos Cuidados Paliativos. *Prática Hospitalar*. 2004;6(35).
48. Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG. Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *Journal of general internal medicine*. 2002;17(3):173-9.
49. Ospina MHC. *Prevalence of Chronic Pain: an Overview*. . Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Health Technology Assessment. 2002.
50. Kerns RD, Otis J, Rosenberg R, Reid MC. Veterans' reports of pain and associations with ratings of health, health-risk behaviors, affective distress, and use of the healthcare system. *Journal of rehabilitation research and development*. 2003;40(5):371-9.
51. Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, Jorm LR, Williamson M, Cousins MJ. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain*. 2001;89(2-3):127-34.
52. Eggermont LH, Bean JF, Guralnik JM, Leveille SG. Comparing pain severity versus pain location in the MOBILIZE Boston study: chronic pain and lower extremity function. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009;64(7):763-70.
53. Karoly P, Ruehlman LS, Aiken LS, Todd M, Newton C. Evaluating chronic pain impact among patients in primary care: further validation of a brief assessment instrument. *Pain Med*. 2006;7(4):289-98.
54. Borg-Stein J, Simons DG. Focused review: myofascial pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2002;83(3 Suppl 1):S40-7, S8-9.
55. Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial trigger points. *The Medical clinics of North America*. 2007;91(2):229-39.
56. Friction JR, Kroening R, Haley D, Siegert R. Myofascial pain syndrome of the head and neck: a review of clinical characteristics of 164 patients. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1985;60(6):615-23.

57. International Association for the Study of pain – IASP. 2005.
58. Maixner W. Myogenous temporomandibular disorder: a persistent pain condition associated with hyperalgesia and enhanced temporal summation of pain. In: Brune K, Handwerker HO, editors. Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications. Seattle: IASP Press. 2004;30:373-86.
59. Simons DG, Travell JG, Simons LS. Travell & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual. Baltimore: Williams & Wikins. 1999;1: Upper Half of Body(2).
60. Cummings M, Baldry P. Regional myofascial pain: diagnosis and management. Best practice & research Clinical rheumatology. 2007;21(2):367-87.
61. Simons DG, Hong CZ, Simons LS. Endplate potentials are common to midfiber myofascial trigger points. American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists. 2002;81(3):212-22.
62. Gunn CC. Radiculopathic Pain: Diagnosis and Treatment of Segmental Irritation or Sensitization. Journal of Musculoskeletal Pain. 1997;5(4):119-34.
63. Mense S. Biochemical pathogenesis of myofascial pain. Journal of Musculoskeletal Pain. 1996;4(1):145-62.
64. Sola AE, Bonica JJ. Myofascial pain syndromes. In: Bonica, J.J., Loeser, J.D., Chapman, C.R., Fordyce., W.E., ed. The management of pain.1990. Chap 21: 352-67 p.
65. Yeng LT, Kakiyama HH, Teixeira MJ. Síndrome dolorosa miofascial. . JBA. 2003;3(9):27-43.
66. Dommerholt J, Bron C, Franssen J. Myofascial Trigger Points: An Evidence-Informed Review. The Journal of Manual e manipulative Therapy. 2006;14(4):203-21.
67. Basi DL, Velly AM, Schiffman EL, Lenton PA, Besspiata DA, Rankin AM, et al. Human temporomandibular joint and myofascial pain biochemical profiles: a case-control study. Journal of oral rehabilitation. 2012;39(5):326-37.
68. Standards of Care for Headache Diagnosis and Treatment. Chicago, Ill. National Headache Foundation. 2004:40-52.
69. Halal IS, Fernandes JG. Cefaléia. In: Duncan, B. B.; Schimdt, M. I.; Gugliani, E. R. J et al. Medicina ambulatorial: condutas clínicas em atenção primária. Porto Alegre: Artmed. 1996(25):105-12.
70. Headache Classification Committe of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. 1988. 1-96 p.

71. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial trigger points in the suboccipital muscles in episodic tension-type headache. *Manual therapy*. 2006;11(3):225-30.
72. Okeson JP. *Fundamentos da oclusão e desordens temporomandibulares* 1998.
73. Anderson RE, Seniscal C. A comparison of selected osteopathic treatment and relaxation for tension-type headaches. *Headache*. 2006;46(8):1273-80.
74. Kocer A, Kocer E, Memisogullari R, Domac FM, Yuksel H. Interleukin-6 levels in tension headache patients. *The Clinical journal of pain*. 2010;26(8):690-3.
75. Shimomura T, Araga S, Esumi E, Takahashi K. Decreased serum interleukin-2 level in patients with chronic headache. *Headache*. 1991;31(5):310-3.
76. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(2):160-72.
77. Teixeira MJ. *Dor: Contexto Interdisciplinar*. Curitiba: Editora Maio. 2003.
78. Paiva ES. Fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2003;43(2):112-8.
79. D.G.S., Fibromialgia. Circular Informativa nº45/DGCG 2005.
80. Cavalcante AB, Sauer JF, Chalot D, Assumpção A, Lage LV, Matsutani LA, et al. A prevalência de fibromialgia: uma Revisão de Literatura. *Rer Bras Fisioter*. 2006;46(1):40-8.
81. Piqueras Rodriguez JA, González AE, Linares VR, Burón RR, García López LJ, Guadalupe LAO. Ansiedad, depresión e salud. *Suma psicológica*. 2008;15(1):43-74.
82. Wolfe F. Post-traumatic fibromyalgia: a case report narrated by the patient. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*. 1994;7(3):161-5.
83. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(5):1420-9.
84. Henriksson C, Burckhardt C. Impact of fibromyalgia on everyday life: a study of women in the USA and Sweden. *Disability and rehabilitation*. 1996;18(5):241-8.
85. Collado A, Santos P. Fibromialgia: de la realidad social al entendimiento. *Ver Esp Anestesiol Reanim*. 2006;53:1-3.
86. Russell IJ. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 1998;57 Suppl 2:63-6.
87. Gur A, Karakoc M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(2):358-61.



88. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, Giannaccini G, Giuliano T, De Feo F, et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(2):225-30.
89. Bote ME, Garcia JJ, Hinchado MD, Ortega E. Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(6):343-51.
90. Wang H, Moser M, Schiltenswolf M, Buchner M. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia -- a prospective longitudinal study over 6 months. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(7):1366-70.
91. Iannuccelli C, Di Franco M, Alessandri C, Guzzo MP, Croia C, Di Sabato F, et al. Pathophysiology of fibromyalgia: a comparison with the tension-type headache, a localized pain syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1193:78-83.
92. Uceyler N, Valenza R, Stock M, Schedel R, Sprotte G, Sommer C. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2656-64.
93. Nugraha B, Korallus C, Gutenbrunner C. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia syndrome correlates with depression but not anxiety. *Neurochemistry international*. 2013.
94. Uceyler N, Hauser W, Sommer C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12:245.
95. Hernandez ME, Becerril E, Perez M, Leff P, Anton B, Estrada S, et al. Proinflammatory cytokine levels in fibromyalgia patients are independent of body mass index. *BMC research notes*. 2010;3(1):156.
96. Sarchielli P, Mancini ML, Floridi A, Coppola F, Rossi C, Nardi K, et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2007;8(9):737-45.
97. Mascarin NC, Vancini RL, Andrade ML, Magalhaes Ede P, de Lira CA, Coimbra IB. Effects of kinesiotherapy, ultrasound and electrotherapy in management of bilateral knee osteoarthritis: prospective clinical trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13:182.
98. Berman BM, Lao L, Langenberg P, Lee WL, Gilpin AM, Hochberg MC. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2004;141(12):901-10.
99. Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, Linde K, Streng A, Hummelsberger J, et al. Physician and treatment characteristics in a randomised multicentre trial of acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee. *Complementary therapies in medicine*. 2007;15(3):180-9.
100. Emrani PS, Katz JN, Kessler CL, Reichmann WM, Wright EA, McAlindon TE, et al. Joint space narrowing and Kellgren-Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic

literature synthesis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008;16(8):873-82.

101. Reinhold T, Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, Willich SN. Quality of life and cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with osteoarthritis pain. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2008;9(3):209-19.

102. Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS, et al. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina. 2003.

103. Hurley MV, Walsh NE. Effectiveness and clinical applicability of integrated rehabilitation programs for knee osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2009;21(2):171-6.

104. Kalunian KC, Tugwell P, Greene JM. Pathogenesis of osteoarthritis. *Up to Date* may. 2009.

105. Ivanovith MF. Tradução e validação do questionário de qualidade de vida específico para osteoartrose (WOMAC-Western Ontario and MacMaster Universities) para a língua portuguesa. Tese de Doutorado, Unifesp, São Paulo. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Unifesp, 2002.

106. Teixeira MJ, Yeng LT, Kaziyama HHS. Dor, síndrome dolorosa miofascial e dor músculo-esquelética. *ROCA*. 2008;15-51.

107. Lorton D, Lubahn CL, Zautra AJ, Bellinger DL. Proinflammatory cytokines and sickness behavior in rheumatic diseases. *Current pharmaceutical design*. 2008;14(13):1242-60.

108. Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *The New England journal of medicine*. 2006;354(8):841-8.

109. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2011;7(1):33-42.

110. Pelletier JP, Raynauld JP, Caron J, Mineau F, Abram F, Dorais M, et al. Decrease in serum level of matrix metalloproteinases is predictive of the disease-modifying effect of osteoarthritis drugs assessed by quantitative MRI in patients with knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(12):2095-101.

111. Scanzello CR, Umoh E, Pessler F, Diaz-Torne C, Miles T, Dicarlo E, et al. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2009;17(8):1040-8.

112. Wheeler JM. Epidemiology and prevalence of endometriosis. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1992;3:545-9.

113. Pinto Neto AM, Nicolau MA, Paiva LHSC, Petta CA, Bueno JGR, Marussi EF. Aspectos clínicos e anatomopatológicos da adenomiose. *Ver Ginecol obstet.* 1990;1(1):39-42.
114. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2007;334(7587):249-53.
115. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* 2003;30(1):41-61.
116. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422-46.
117. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelias C, Iacovidou H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *The journal of obstetrics and gynaecology research.* 2006;32(2):162-70.
118. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789-99.
119. Podgaec S, Abrao MS, Dias JA, Jr., Rizzo LV, de Oliveira RM, Baracat EC. Immune response patterns in patients with endometriosis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(7):1373-9.
120. Yildirim G, Attar R, Ozkan F, Kumbak B, Ficicioglu C, Yesildaglar N. The effects of letrozole and melatonin on surgically induced endometriosis in a rat model: a preliminary study. *Fertility and sterility.* 2010;93(6):1787-92.
121. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Baldi A. Ectopic endometrium in human foetuses is a common event and sustains the theory of müllerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR.* 2009;28:49.
122. Tariverdian N, Theoharides TC, Siedentopf F, Gutierrez G, Jeschke U, Rabinovich GA, et al. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. *Seminars in immunopathology.* 2007;29(2):193-210.
123. Soares AJS, Alves MGP. Cortisol como variável em psicologia da saúde. *Psicologia Saúde e Doença.* 2006;7(2):165-77.
124. Marques AH, Cizza G, Sternberg E. [Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29 Suppl 1:S27-32. Epub 2007/08/30. Interacoes imunocerebrais e implicacoes nos transtornos psiquiatricos.
125. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of internal medicine.* 1993;153(18):2093-101.
126. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nature reviews Neuroscience.* 2005;6(7):521-32.
127. Nielsen LA, Henriksson KG. Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best practice & research Clinical rheumatology.* 2007;21(3):465-80.

128. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005;29(8):1201-13.
129. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews Neuroscience*. 2009;10(6):434-45.
130. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *The Journal of endocrinology*. 2009;200(1):3-22.
131. Gunnarsson LG, Bäck H, Jones H, Olsson T. Stress recovery during an ocean boat race. *Stress and Health*. 2004;20:165-71.
132. Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosomatic medicine*. 1999;61(2):197-204.
133. Geiss A, Rohleder N, Kirschbaum C, Steinbach K, Bauer HW, Anton F. Predicting the failure of disc surgery by a hypofunctional HPA axis: evidence from a prospective study on patients undergoing disc surgery. *Pain*. 2005;114(1-2):104-17.
134. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *The New England journal of medicine*. 1993;329(17):1246-53.
135. Verri WA, Jr., Cunha TM, Parada CA, Poole S, Liew FY, Ferreira SH, et al. Antigen-induced inflammatory mechanical hypernociception in mice is mediated by IL-18. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(5):535-43.
136. Stoll G, Jander S, Myers RR. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2002;7(1):13-27.
137. Cunha TM, Verri WA, Jr., Silva JS, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. A cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory hypernociception in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(5):1755-60.
138. Sachs D, Cunha FQ, Poole S, Ferreira SH. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. *Pain*. 2002;96(1-2):89-97.
139. Vale ML, Marques JB, Moreira CA, Rocha FA, Ferreira SH, Poole S, et al. Antinociceptive effects of interleukin-4, -10, and -13 on the writhing response in mice and zymosan-induced knee joint incapacitation in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2003;304(1):102-8.
140. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000;127(2):117-26.

141. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neuroscience letters*. 2004;361(1-3):184-7.
142. Hudmon A, Choi JS, Tyrrell L, Black JA, Rush AM, Waxman SG, et al. Phosphorylation of sodium channel Na(v)1.8 by p38 mitogen-activated protein kinase increases current density in dorsal root ganglion neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(12):3190-201.
143. Ohtori S, Takahashi K, Moriya H, Myers RR. TNF-alpha and TNF-alpha receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord. *Spine*. 2004;29(10):1082-8.
144. Svensson CI, Schafers M, Jones TL, Powell H, Sorkin LS. Spinal blockade of TNF blocks spinal nerve ligation-induced increases in spinal P-p38. *Neuroscience letters*. 2005;379(3):209-13.
145. Empl M, Renaud S, Erne B, Fuhr P, Straube A, Schaeren-Wiemers N, et al. TNF-alpha expression in painful and nonpainful neuropathies. *Neurology*. 2001;56(10):1371-7.
146. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(20):5189-94.
147. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(20):16683-9.
148. Wagner R, Myers RR. Endoneurial injection of TNF-alpha produces neuropathic pain behaviors. *Neuroreport*. 1996;7(18):2897-901.
149. Hashizume H, DeLeo JA, Colburn RW, Weinstein JN. Spinal glial activation and cytokine expression after lumbar root injury in the rat. *Spine*. 2000;25(10):1206-17.
150. Shavit Y, Wolf G, Goshen I, Livshits D, Yirmiya R. Interleukin-1 antagonizes morphine analgesia and underlies morphine tolerance. *Pain*. 2005;115(1-2):50-9.
151. Straub RH. Bottom-up and top-down signaling of IL-6 with and without habituation? *Brain, behavior, and immunity*. 2006;20(1):37-9.
152. Gadiant RA, Otten UH. Interleukin-6 (IL-6)--a molecule with both beneficial and destructive potentials. *Progress in neurobiology*. 1997;52(5):379-90.
153. Arruda JL, Colburn RW, Rickman AJ, Rutkowski MD, DeLeo JA. Increase of interleukin-6 mRNA in the spinal cord following peripheral nerve injury in the rat: potential role of IL-6 in neuropathic pain. *Brain research Molecular brain research*. 1998;62(2):228-35.

154. Noponen-Hietala N, Virtanen I, Karttunen R, Schwenke S, Jakkula E, Li H, et al. Genetic variations in IL6 associate with intervertebral disc disease characterized by sciatica. *Pain*. 2005;114(1-2):186-94.
155. Geiss A, Varadi E, Steinbach K, Bauer HW, Anton F. Psychoneuroimmunological correlates of persisting sciatic pain in patients who underwent discectomy. *Neuroscience letters*. 1997;237(2-3):65-8.
156. Balschun D, Wetzell W, Del Rey A, Pitossi F, Schneider H, Zuschratter W, et al. Interleukin-6: a cytokine to forget. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004;18(14):1788-90.
157. Tu H, Juelich T, Smith EM, Tying SK, Rady PL, Hughes TK, Jr. Evidence for endogenous interleukin-10 during nociception. *Journal of neuroimmunology*. 2003;139(1-2):145-9.
158. Alexander GM, van Rijn MA, van Hilten JJ, Perreault MJ, Schwartzman RJ. Changes in cerebrospinal fluid levels of pro-inflammatory cytokines in CRPS. *Pain*. 2005;116(3):213-9.
159. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nature reviews Neuroscience*. 2003;4(4):299-309.
160. Apfel SC. Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: therapeutic implications. *Brain Pathol*. 1999;9(2):393-413.
161. Merighi A, Salio C, Ghirri A, Lossi L, Ferrini F, Betelli C, et al. BDNF as a pain modulator. *Progress in neurobiology*. 2008;85(3):297-317.
162. Lever IJ, Bradbury EJ, Cunningham JR, Adelson DW, Jones MG, McMahon SB, et al. Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(12):4469-77.
163. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Current opinion in neurobiology*. 2000;10(3):381-91.
164. Rosenthal A. Multicomponent receptor for the GDNF/neurturin protein family. *Neural Notes*. 1997;3:3-7.
165. Sah DW, Ossipo MH, Porreca F. Neurotrophic factors as novel therapeutics for neuropathic pain. *Nature reviews Drug discovery*. 2003;2(6):460-72.
166. Woolf CJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP, Crilly P, Winter J. Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neuroscience*. 1994;62(2):327-31.
167. Vallejo R, Tilley DM, Vogel L, Benyamin R. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2010;10(3):167-84.

168. Cohen S, Alper CM, Doyle WJ, Adler N, Treanor JJ, Turner RB. Objective and subjective socioeconomic status and susceptibility to the common cold. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association.* 2008;27(2):268-74.
169. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and behavior.* 2003;43(1):2-15.
170. Kinnunen ML, Kaprio J, Pulkkinen L. Allostatic load of men and women in early middle age. *Journal of Individual Differences.* 2005;26(1):20-8.
171. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher, S.; Reason, J., editors. *Handbook of Life Stress, Cognition and Health.* John Wiley & Sons; New York 1988:629-49.
172. Schulkin J, McEwen BS, Gold PW. Allostasis, amygdala, and anticipatory angst. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 1994;18(3):385-96.
173. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro R. Pain in the brain: are hormones to blame? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM.* 2003;14(1):20-7.
174. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews.* 2007;87(3):873-904.





## 7 ARTIGO

### **A validated biomarker index to identify chronic pain**

**Name of department where the work was conducted:** Pain and Palliative Care Service at HCPA/UFRGS.

Alícia Deitos MSc, Jairo Alberto Dussán-Sarria MD<sup>1,3</sup>, Kapczinski F<sup>5</sup>, MD, PhD, Andressa de Souza MSc, Liciane Medeiros MSc, Maria da Graça Tarragô MD, Francisléa Sehn MSc<sup>1</sup>, Mônica Chassot MSc<sup>1</sup>, Simone Zanette MD, MsC,<sup>1</sup> André Shwetter MD,<sup>3</sup> Felipe Fregni MD, PhD<sup>6</sup>, Iraci L.S. Torres, PharmD, PhD<sup>1,3,4</sup>, PhD, Wolnei Caumo MD, PhD<sup>2,3,4</sup>

*Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS.)<sup>1</sup>*

*Pain and Palliative Care Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).<sup>2</sup>*

*Laboratory of Pain & Neuromodulation at HCPA/UFRGS.<sup>3</sup>*

*Associate Professor, Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Brazil.<sup>4</sup>*

*Bipolar Disorders Program & INCT Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2350 Ramiro Barcelos St, 90035-003, Porto Alegre, Brazil.<sup>5</sup>*

*Laboratory of Neuromodulation, Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Spaulding Rehabilitation Hospital & Massachusetts General Hospital; Associate Professor of Physical Medicine & Rehabilitation and Associate Professor of Neurology Harvard Medical School.<sup>6</sup>*

**\* Corresponding author**

*Wolnei Caumo MD, PhD*

*Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

*Laboratory of Pain & Neuromodulation.*

*Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-003*

*Bairro Rio Branco - Porto Alegre - RS – Phone (51) 3359.8083*

*E-mail: [caumo@cpovo.net](mailto:caumo@cpovo.net)*

**ABSTRACT**

There is paucity of integrative biomarkers in chronic pain. To assess BDNF, IL-6, IL-10 and TNF as candidates, comparisons of their concentrations in patients with chronic tension-type headache (CTTH), fibromyalgia, osteoarthritis (OA), endometriosis, myofascial pain syndrome (MPS) and subjects without pain (Controls) were done in a cross sectional study. Global Index (GI) integrating sociodemographic, medical and emotional characteristics; and Index of Biomarkers in Chronic Pain (IBCP) was created using Principal Components Analysis. Indexes and biomarkers' performance diagnosing chronic pain, its severity and specific conditions were studied using receiver operative characteristics analysis (ROC). One hundred and forty nine women aging 19-75 were recruited. GI was the best identifying chronic pain (sensitivity 99.15%, specificity 90.63%) and pain intensity (sensitivity 75%, specificity 72.97%). For chronic pain BDNF was superior (sensitivity 100%, specificity 34.38%) than IBCP (sensitivity 100%, specificity 3.3%), however IBCP was better (sensitivity 100%, specificity 13.51%) than BDNF in the discrimination of pain intensity. The best index to discriminated chronic pain and its intensity for specific diagnosis was GI. The BDNF discriminates subjects with chronic pain and its intensity, but it is non-specific.

**Key Words:** Biomarker; BDNF; cytokine; chronic pain.

## INTRODUCTION

Chronic pain can be defined as the one that persists for three months or more as continuous or intermittent, could be presented as discomfort, and is associated with frequent seeking for treatment or analgesics use.<sup>41, 59</sup> It can occur in response to a complex interplay of environmental and genetic factors that end up altering biologic and psychological regulatory systems. Chronic pain prevalence estimates are variable, for chronic non-cancerous pain in the primary care setting it has been estimated to range from 5% to 33%,<sup>52</sup> for chronic musculoskeletal pain it was described ranging from 14.1% to 85.5% in the Brazil.<sup>43</sup>

From a neurobiological perspective the acute pain may be viewed as a multidimensional neural signal capable of eliciting an adaptive reaction. Such as other negative emotions (e.g., sadness, anger, and fear) the pain tends to activate a common suite of responses comprising altered neurologic, endocrine, autonomic and immune activity.<sup>11, 32, 44</sup> On the other hand, chronic pain is an expression of maladaptive plasticity in the nociceptive system, involving changes that constitute a pathological neurologic state.<sup>4, 13</sup> The neuronal circuits involved in its processing have been identified (i.e., hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex) but the complex neuroendocrine, immune, and autonomic responses are still need to be further detailed.<sup>2, 8, 11, 14, 27, 65</sup> Current understanding indicates that the confluence of altered sympathetic activation, insufficient corticosteroid signaling with excessive immune and inflammatory activity contributes to the etiopathogenesis and perpetuation of chronic pain.<sup>11, 31, 32, 35, 44, 53</sup>

Organisms are continually exposed to internal and environmental challenges. The systemic reaction elicited by such stimuli is known as *allostasis*,<sup>38</sup> which is currently understood as a protective and adaptive response. When a deviation from physiologic parameters (i.e., *allostatic load*) is sustained or persistently repeated the biologic burden<sup>39</sup> might surpass the buffer capacity of the organisms inducing a maladaptive response across

regulatory systems. Augmented levels of *allostatic load* have been associated with higher prevalence of pain symptoms.<sup>58</sup>

Animal models have shown that stressful experiences can induce reversible changes in behavior and brain structures<sup>40</sup>. Likewise, resilience played a major role in adaptation to changing environments and transformation of neuronal architecture and behavior<sup>37</sup>. A corollary of this phenomenon can be observed in anxiety and depressive disorders, in which the failure to show resilience, as a feature of maladaptation, is accompanied by alterations in the body via the autonomic, neuroendocrine, and immune systems. Mediators of these systems operate in a nonlinear, interactive network regulating each other according to factors such as concentration, anatomic location and sequential pattern<sup>36, 51</sup>. Some of the molecules proposed as mediators in chronic pain are related to hypertrophy of microglia and astrocytes, occurring with concomitant increased production of neurotrophins and other inflammatory cytokines.<sup>19</sup>

Although we have seen an impressive increase in the literature concerning the mechanisms involved in musculoskeletal chronic pain and endometriosis, there is paucity of approaches attempting to assess them in an integrative way capable of capturing their complexity. Identification of markers to understand and reflect such intricate process would be promising for the diagnosis of chronic pain, and highly valuable in clinical and research scenarios. These markers might improve the precision when diagnosing chronic pain, and ameliorate the development and assessment of new interventions.

Evaluation of biomarkers as diagnostic tools demands description of their ability to detect the disease and its severity. In order to assess the first *en-bloc* set of biomarkers associated with chronic pain the following strategies were used. First, peripheral biomarkers (i.e., serum BDNF, IL-6, IL-10 and TNF) in patients with chronic pain (irrespective of clinical diagnosis), fibromyalgia, myofascial pain syndrome (MPS), osteoarthritis (OA), chronic

tension-type headache (CTTH), endometriosis and control subjects were described. Then, biomarkers' discerning properties to identify the different entities and pain severities were evaluated using nonparametric Receiver Operative Characteristics (ROC) analysis. Finally, a composite factor including socio-demographic profile, health status, lifestyles habits, psycho-emotional burden and biological markers (TNF, IL-6, IL-10 and BDNF) was built and its discerning proprieties were assessed, too.

## **METHODS**

The protocol was approved by the institutional ethics committee, application n<sup>o</sup>.1005-55 - Postgraduate Research Group at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Recruiting strategies included direct contact with patients of the institutional chronic pain clinic, referrals from primary care units and media advertisement. Diagnoses of musculoskeletal pain were confirmed by a pain clinician with more than 15 years of experience as a chronic pain clinic faculty (Dr. Caumo). Patients complaining of pelvic pain were recruited from the gynecology outpatient clinic at the HCPA. Endometriosis diagnoses were confirmed by laparoscopy performed by the same gynecologist.

Exclusion criteria were: failure to understand Brazilian Portuguese, illiteracy, inability to assist all clinical evaluations, oncologic conditions, uterine fibroids (myomas), ovarian cysts, inflammatory pelvic disease, pregnancy, kidney or hepatic insufficiency, and regular intake of antidepressants or anticonvulsants not suitable for discontinuation fifteen days prior to the start of the study.

Inclusion criteria for patients required clinical diagnoses performed according to international criteria as follows:

- a) MPS included those who experienced limitations in their routine activities due to MPS several times week during the last three months and who attended a primary care unit.

The limitations related to pain were assessed using yes/no type questions for each item as follows: during the last three months, did the pain interfere several times a week or daily with your (i) work, (ii) enjoyable activities, (iii) responsibilities at home, (iv) relationships, (v) personal goals, (vi) thinking clearly, and problem solving, concentrating, or memory during the last three months? The inclusion criterion was to have a positive answer for one or more of these questions and to meet the criteria for MPS diagnosis as confirmed by an independent examiner. The criteria for MPS were regional pain, normal neurologic examination, the presence of TrPs, taut bands, tender points, and pain characterized as "dull," "achy," or "deep". Additionally, palpable nodules, pain that is exacerbated by stress, decreased range of motion, and ropiness in the muscle were essential to or associated with MPS diagnosis<sup>17, 24, 45, 56</sup>. To distinguish neuropathic pain from ongoing nociception, the Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4) was administered to all patients. Only those with a neuropathic component (score equal or higher than 4) were included<sup>9</sup>.

- b)** CTTH followed the International Headache Society criteria.<sup>60</sup> Participants had to experience non-pulsating, mild to moderate bilateral headaches not aggravated by walking up stairs or other physical activities, and should have duration of at least 30 minutes a day, during more than 180 days in the last year. In addition, these headaches could not be accompanied by nausea, vomiting, phonophobia or photophobia.
- c)** Fibromyalgia was diagnosed according to the American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia.<sup>63</sup>
- d)** OA diagnosis was performed according to clinical and radiographic criteria of the American College of Rheumatology<sup>1</sup>, including those with Kellgren/Lawrence scale grades 2–4,<sup>50</sup> and with functional restriction.

- e) Endometriosis diagnosis was confirmed by laparoscopy performed by the same gynecologist. Chronic pelvic pain (CPP) was defined as pelvic pain and/or dyspareunia of moderate to severe intensity lasting more than 6 months<sup>15</sup>, eliciting pain of intensity equal to or higher than 4 in a categorical scale (0 to 10) that requires regular analgesic use.<sup>47</sup> Non-gynecologic causes of pelvic pain were studied and discarded using medical records, physical examination and laboratory exams when appropriate.
- f) Inclusion of control subjects required answering a questionnaire about with painful conditions (either acute or chronic); using analgesics (more than twice a month in the last three months), corticosteroids, suffering rheumatologic diseases, with history of psychiatric disorders, alcohol or substance abuse in the past 6 months, neuropsychiatric co-morbidities or active use of central nervous system medications. If patients answered affirmatively any of the previous questions they were excluded. Then, a structured interview to assess health status, medication and drugs use was performed.

### ***Pain assessment***

Pain intensity was measured using the 10 cm visual analogue scale (VAS), which ranged from no pain (zero) to worst pain possible (10 cm). Patients were asked about the pain experienced most time of the days in the last three months. Patients were classify as experiencing “none or mild pain” if VAS was equal or lower than 40 mm, or “moderate to intense pain” above that cutoff.<sup>12</sup>

### **Psychological symptoms**

Depressive symptoms among patients with fibromyalgia, CTTH and endometriosis were assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). According to their HDRS score patients were classified as having mild (scores 11 to 17) or moderate to severe (scores equal or higher to 18) depression symptoms.<sup>46, 48</sup> Patients with MPS and OA were assessed for depression using the Beck Depression Inventory (BDI).<sup>22</sup> According to their BDI score patients were classify as having mild (scores 0 to 18) or moderate to severe (scores higher than 18) depression symptoms.<sup>6</sup> The previous categorization of depressive symptoms was employed when performing creating the factors involved in the Principal Component Analysis (PCA) as explained further in the text.

Pain Catastrophizing Scale adapted and validated for the Brazilian population (B-PCS) is a self-administered questionnaire involving 13 items to assess extent of patients' catastrophizing thoughts and behaviors.<sup>54</sup> The questionnaire is completed in relation to the patients' thoughts and feelings when they are in pain. It comprises three subscales (helplessness, magnification, and rumination) with scores that are summed to achieve a total ranging from 0 to 52. It was used as a continuous variable when constructing the factors involved in the PCA as explained further in the text.

Demographic characteristics, past medical history, regular medication use and recreational drugs consumption were assessed by questionnaires. Analgesics intake was considered regular if it occurred at least three times per week during the last three months.

### **BDNF, TNF, IL-6 and IL-10 serum levels**

Blood samples were centrifuged in plastic tubes for 10 min at 5000×g at 4°C. Serum was obtained and frozen at -80°C until assays were performed. Serum biomarkers concentrations were determined using BDNF (Chemicon/Millipore, catalog no. CYT306,



lower detection limit of the kit = 7.8 pg/mL), TNF (Invitrogen, catalog no. KHC3011, lower detection limit of the kit = 1.7 pg/mL), IL-6 (IBL International, catalog no. BE53061, lower detection limit of the kit = 0.92 pg/mL) and IL-10 (Invitrogen, catalog no. KHC0101, lower detection limit of the kit = 1 pg/mL) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, according to manufacturer's instructions.

### **Indexes of allostatic load**

To study the relationship between *allostatic load* and chronic pain four factors were initially constructed using PCA. *Factor 1* was comprised socio-demographic parameters (*i.e.* age, education level and body mass index). *Factor 2* was constituted by presence of chronic disease, active use of central nervous system medications, history of neuropsychiatric disorders, smoking and alcohol consumption characteristics. *Factor 3* was constructed using emotional aspects related to pain (depressive symptoms categorized as mild or moderate to intense according to the scale performed, either BDI or HDRS), the influence of pain symptoms on sleeping habits (in the last three months how many times per week did the pain interrupted her sleep), and catastrophism related to pain (assessed by the B-PCS). *Factor 4* was constituted by serum biomarkers (*i.e.* TNF, IL-6, IL-10 and BDNF) and was called Index of biomarkers in chronic pain (IBCP). Finally, the *global index factor* was built combining Factor 1 to 4.

### **Statistical analysis**

Comparisons were done using either one-way ANOVA or Kruskal Wallis according to the distribution (parametric or non-parametric, respectively). All *post-hoc* multiple comparisons were adjusted using Bonferroni's correction. After verifying adequacy with Bartlett's test, Primary component analysis (PCA) was used to study the weights of each

serum biomarker to differentiate controls from those with chronic pain. *Factor 4* was compared among patients and controls using the Mann–Whitney test.

ROC analyses were done to study the operative performance of the factors when identifying pathologic states and severity of pain. Values offering the highest accuracy were chosen as cutoffs. Then, sensitivity and specificity of the *Global Index Factor* and IBCP were compared at their best cutoff value. Operative characteristics analysis (ROC) was used to study properties of serum biomarkers when distinguish subjects with chronic pain from controls, pain severity levels (mild or moderate to intense), and to choose an optimal cutoff value for screening purposes. Statistical significance was set at the 0.05 value of *P*, 2-tailed. Data were analyzed using SPSS version 11.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL) and Stata Statistical Software: Release 12 (StataCorp 2011).

## RESULTS

Overall, 117 patients and 32 controls were enrolled in the study (See **Table 1**). OA patients were the oldest; followed by MPS patients who were older than CTTH and endometriosis patients. Fibromyalgia patients had more “moderate to severe” depressive symptoms. Patients with endometriosis experienced lower pain in the VAS than the other patients. Significant differences were observed in the distribution of alcohol consumption, frequency of analgesics use, and other chronic diseases before appearance of pain, hypertension, diabetes mellitus, psychiatric disorders and depressive symptoms. There were no differences in the distribution of weight, height, education (years), smoking or ischemic heart disease.

Serum concentrations of TNF, IL-10, IL-6 and BDNF in our sample are presented in **Table 2**. In comparison to controls CTTH, MPS, fibromyalgia and Endometriosis patients had higher BDNF levels; CTTH had lower L-10 levels and fibromyalgia and MPS had higher

IL-10 levels; endometrioses patients had lower TNF levels and fibromyalgia had higher TNF levels. PCA showed that the IBCP explained 33% of the variance in the model, capturing the interplay of a neurotrophin (Brain-Derived Neurotrophic Factor) and inflammatory markers (interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor) correlated to chronic pain. Differences between IBCP were significant. Also, IBCP in CTTH was different to the rest of the conditions; in fibromyalgia IBCP was not different from endometriosis, OA or MPS; endometriosis IBCP was only different to MPS; OA IBCP was only different to MPS.

ROC analysis, sensitivity, specificity and confidence intervals at the cutoff with the best accuracy are presented in **Table 3**. The Global Index Factor showed superior performance when compared to the IBCP for the diagnosis of chronic pain (**Figure 2, A**), CTTH, fibromyalgia, OA, MPS and endometriosis. The ability to differentiate pain intensity for both global index factor and IBCP was acceptable, but the former was still superior (**Figure 2, B**). Biomarkers alone tended to have an inferior performance than the global index when identifying chronic pain, except for the BDNF that reached  $AUC = 0.79$  (**Figure 3, A**). When  $BDNF \geq 6.58$  it has an accuracy of 85.91% (sensitivity = 100%, specificity = 34.38%) to detect chronic pain. BDNF is as acceptable as IBCP detecting moderate to severe pain, and slightly superior to the rest of the biomarkers alone (**Figure 3, B**).

## DISCUSSION

This is the first *en-bloc* set of biomarkers demonstrated to be associated with chronic pain. These findings highlight the relationship between peripheral biomarkers and chronic pain in different conditions, particularly emphasized in fibromyalgia. In the chronic pain sample, only BDNF was statistically different from controls (**Table 2**), presenting with the higher factorial load among serum biomarkers (**Figure 1**), and superiority to the IBCP when

detecting chronic pain and moderate to severe pain. These data suggest that BDNF might be a biomarker useful in chronic pain diagnosis and severity of pain study.

Even though it has been suggested that the information given by any individual biomarker would have a small effect size diagnosing complex disorders, here it was observed that the IBCP was not necessarily better than the biomarker (i.e., BDNF) alone. Such finding would advise in favor of deciding carefully which molecule to choose when building models to help in the diagnosis or follow up for conditions involving chronic pain.

The BDNF is involved in spinal plasticity and central sensitization, playing a critical role in the development of persistent pain.<sup>18, 26, 33, 34</sup> Accordingly, findings in the sample with chronic pain were in agreement with previous reports that serum concentrations of BDNF were increased in fibromyalgia.<sup>30</sup> Besides, this study also examined it (along with other biomarkers) in other chronic pain conditions. In this context, although the BDNF is not a specific biomarker in pain, its profile might provide major insights to improve chronic pain diagnosis and management. In as much as chronic pain is a complex disorder and that its diagnosis involves clinical and psychological characteristics, this report provides the performance of biomarkers as potential additional tools for diagnostic purposes.

The findings presented here also show the association between cytokines (i.e., IL-6, IL-10 and TNF), chronic pain and its intensity. Such relationship is consistent with the evidence regarding the pro-inflammatory role of the cytokines in some types of chronic pain, most notably fibromyalgia.<sup>5, 66</sup> TNF has been described as involved in the initiation and progression of OA<sup>20, 61</sup>. IL-6 has been related to endometriosis<sup>7</sup>; to intercellular signaling in MPS<sup>55</sup>; and CTHH.<sup>28</sup> In the inflammatory phenomena, IL-10 had been described as one of the most powerful endogenous counter-regulators of pro-inflammatory cytokines. Its action is proposed to take place in the nervous system<sup>42</sup> suppressing glial activation<sup>49</sup>. Taking into account that the role of cytokines in pain has been typically assessed using controls; in the

present study comparisons were made with patients suffering different pain intensities (mild vs. moderate to severe), too.

Growing evidence indicate that cytokines are released by activated glial cells, interacting with specific pre- and post- synaptic receptors in neurons located at the dorsal horn. There, cationic channels are activated increasing post-synaptic neuronal excitability.<sup>10</sup> This central effect is corroborated by neurons and glia that produce autocrine and paracrine cytokines mediating production and release of more polymorphonuclear cells (PMNs). Hence, contributing to driving and a positive feedback loop of central inflammation that exacerbates, and maintains chronic pain.<sup>62</sup> Thus, the better understanding of the role of cytokines in different pain conditions might help in the development of antagonists or anti-inflammatory cytokines, potentially capable of breaking the hyper excitability cycle of sensorial neurons.

In the sample studied the best operative performance was provided by the index comprising most of the information regarding the characteristic of the subjects (i.e., Global Index Factor). At the cutoff of -0.97 the Global Index Factor had an accuracy of 97%, sensitivity of 99.15% and specificity of 90.63 with AUC=0.99 to diagnose a chronic pain condition, making it an appealing factor to implement clinically. At the same cutoff it performed equally remarkable to diagnose CTTH, and with other cutoff values it kept its shining performance to diagnose the other conditions studied. On the other hand, when diagnosing pain intensity its accuracy goes down to 74% at cutoff of -0.02, sensitivity 75% and specificity 72.97%, both still acceptable.

Both, BDNF and IBCP behaved similarly acceptable. Cutoff  $\geq 6.58$  provides BDNF accuracy of 85.91%, sensitivity of 100% and specificity of 34.38% to detect chronic pain, clearly superior to IBCP accuracy of 79%, sensitivity of 100% and specificity of 3.13% for the same task. Also, both present low specificity, which is biologically plausible since several other concomitant conditions (i.e., depression,<sup>21, 25</sup> antidepressant treatment,<sup>3, 64</sup> bipolar

disorder <sup>16)</sup> might cause perturbations in serum BDNF. However, its good sensitivity suggests them could be aggregated in chronic pain diagnosis to identify patients with chronic pain and its severity.

Since biomarkers to define the conditions studied are inexistent, the gold standard to define the disorders studied were the clinical diagnoses as defined in the methodology section. As expected from this cross-sectional design, risks and causal relationship for developing the conditions or elevation of biomarkers are not plausible to be estimated. However, the relationship between allostatic load and pain symptoms is consistent with previous evidence, supporting that psychological and behavioral stressors contribute to chronic pain. <sup>23, 29</sup>

As previously suggested, these indexes might be used as tools to approach patients with chronic pain conditions in a personalized, more comprehensive way. As clinical tools, they could potentially be employed to follow the course and outcome of the disorders studied, fitting the criteria of a biomarker provided by Ilina Singh and Nikolas Rose (2009). <sup>57</sup> If adequate, the use of indexes as biomarkers in the future could also aid elucidating the type, timing and course of interventions, and allowing disorders to be better characterized based on physiological criteria. Finally, these findings might open the possibility for new therapies targeting cytokines- and neurotrophin-regulated signaling pathways, a promising direction for treatment of chronic pain.

### **Declaration of interests**

The authors declare that there are no financial or other relationships that might lead to conflicts of interest.

### **Competing Interest Statement**

**The present research was supported by the following Brazilian agencies:**

**The institution (HCPA, UFRGS) receive support the following governamental Brazilian agencies:** FAPERGS; CNPq and CAPES

**Research grand:** CNPq (Dr. I.L.S. Torres, Dr. W. Caumo, Andressa de Souza); *Committee for the Development of Higher Education Personnel – CAPES - (grants to Alícia Deitos, Liciane Medeiros)*

**Assistance administrative and material support:** Postgraduate Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

*Postgraduate Program in Medical Sciences at the School of Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul (material support);*  
*International Cooperation Program – CAPES (n°023/11).*

## REFERENCES

1. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis and rheumatism*. 29:1039-1049, 1986
2. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Progress in neurobiology*. 87:81-97, 2009
3. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 29:261-265, 2005
4. Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PloS one*. 6:e26010, 2011
5. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clinical and experimental rheumatology*. 25:225-230, 2007
6. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*. 8:499-505, 1988
7. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod*. 17:426-431, 2002
8. Borsook D, Becerra L, Carlezon WA, Jr., et al. Reward-aversion circuitry in analgesia and pain: implications for psychiatric disorders. *Eur J Pain*. 11:7-20, 2007
9. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 114:29-36, 2005
10. Cao H, Zhang YQ. Spinal glial activation contributes to pathological pain states. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 32:972-983, 2008
11. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 9:122-145, 2008
12. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain*. 72:95-97, 1997



13. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annual review of neuroscience*. 32:1-32, 2009
14. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure & function*. 213:93-118, 2008
15. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bergamini V, Berlanda N, Carmignani L. Long-term follow-up after conservative surgery for bladder endometriosis. *Fertility and sterility*. 83:1729-1733, 2005
16. Fernandes BS, Gama CS, Cereser KM, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *Journal of psychiatric research*. 45:995-1004, 2011
17. Fischer AA. Pressure threshold meter: its use for quantification of tender spots. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 67:836-838, 1986
18. Garraway SM, Petruska JC, Mendell LM. BDNF sensitizes the response of lamina II neurons to high threshold primary afferent inputs. *The European journal of neuroscience*. 18:2467-2476, 2003
19. Geng SJ, Liao FF, Dang WH, et al. Contribution of the spinal cord BDNF to the development of neuropathic pain by activation of the NR2B-containing NMDA receptors in rats with spinal nerve ligation. *Experimental neurology*. 222:256-266, 2010
20. Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clinical orthopaedics and related research*. S27-36, 2004
21. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 255:381-386, 2005
22. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 29:453-457, 1996
23. Gureje O, Simon GE, Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain*. 92:195-200, 2001
24. Harden RN, Bruehl SP, Gass S, Niemiec C, Barbick B. Signs and symptoms of the myofascial pain syndrome: a national survey of pain management providers. *The Clinical journal of pain*. 16:64-72, 2000
25. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological psychiatry*. 57:1068-1072, 2005

26. Kerr BJ, Bradbury EJ, Bennett DL, et al. Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 19:5138-5148, 1999
27. Klossika I, Flor H, Kamping S, et al. Emotional modulation of pain: a clinical perspective. *Pain*. 124:264-268, 2006
28. Kocer A, Kocer E, Memisogullari R, Domac FM, Yuksel H. Interleukin-6 levels in tension headache patients. *The Clinical journal of pain*. 26:690-693, 2010
29. Kroenke K, Price RK. Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Archives of internal medicine*. 153:2474-2480, 1993
30. Laske C, Stransky E, Eschweiler GW, et al. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *Journal of psychiatric research*. 41:600-605, 2007
31. Loevinger BL, Muller D, Alonso C, Coe CL. Metabolic syndrome in women with chronic pain. *Metabolism: clinical and experimental*. 56:87-93, 2007
32. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 14:5291-5338, 2009
33. Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I, et al. Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 96:9385-9390, 1999
34. Marcol W, Kotulska K, Larysz-Brysz M, Kowalik JL. BDNF contributes to animal model neuropathic pain after peripheral nerve transection. *Neurosurgical review*. 30:235-243; discussion 243, 2007
35. McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthritis research & therapy*. 7:R992-R1000, 2005
36. McEwen BS. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load. *Metabolism: clinical and experimental*. 55:S20-23, 2006
37. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*. 87:873-904, 2007
38. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1186:190-222, 2010
39. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 896:30-47, 1999

40. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and behavior*. 43:2-15, 2003
41. McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, Williams AC. Systematic review of outpatient services for chronic pain control. *Health Technol Assess*. 1:i-iv, 1-135, 1997
42. Milligan ED, Penzkover KR, Soderquist RG, Mahoney MJ. Spinal interleukin-10 therapy to treat peripheral neuropathic pain. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 15:520-526; discussion 526, 2012
43. Miranda VS, Decarvalho VB, Machado LA, Dias JM. Prevalence of chronic musculoskeletal disorders in elderly Brazilians: a systematic review of the literature. *BMC musculoskeletal disorders*. 13:82, 2012
44. Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain research reviews*. 51:240-264, 2006
45. Myburgh C, Lauridsen HH, Larsen AH, Hartvigsen J. Standardized manual palpation of myofascial trigger points in relation to neck/shoulder pain; the influence of clinical experience on inter-examiner reproducibility. *Manual therapy*. 16:136-140, 2011
46. Okuda A, Suzuki T, Kishi T, et al. Duration of untreated illness and antidepressant fluvoxamine response in major depressive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 64:268-273, 2010
47. Palos GR, Mendoza TR, Mobley GM, Cantor SB, Cleeland CS. Asking the community about cutpoints used to describe mild, moderate, and severe pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 7:49-56, 2006
48. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. *Archives of general psychiatry*. 56:829-835, 1999
49. Plunkett JA, Yu CG, Easton JM, Bethea JR, Yezierski RP. Effects of interleukin-10 (IL-10) on pain behavior and gene expression following excitotoxic spinal cord injury in the rat. *Experimental neurology*. 168:144-154, 2001
50. Ravaud P, Auleley GR, Amor B, Dougados M. Radiographic assessment of progression in knee osteoarthritis. *Rheumatol Eur*. 24:129-131., 1995
51. Reid MC. What can population-based studies tell us about pain in the last years of life? *Annals of internal medicine*. 153:612-613, 2010
52. Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG. Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *Journal of general internal medicine*. 17:173-179, 2002
53. Ren K, Dubner R. Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity. *Current opinion in anaesthesiology*. 21:570-579, 2008

54. Sehn F, Chachamovich E, Vidor LP, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. *Pain Med.* 13:1425-1435, 2012
55. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 89:16-23, 2008
56. Simons DG, Dommerholt J. Myofascial pain syndromes: Trigger points. *J Musculoskeletal Pain.* 13:39-48, 2005
57. Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. *Nature.* 460:202-207, 2009
58. Slade GD, Sanders AE, By K. Role of allostatic load in sociodemographic patterns of pain prevalence in the U.S. population. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society.* 13:666-675, 2012
59. Smith BH, Hopton JL, Chambers WA. Chronic pain in primary care. *Family practice.* 16:475-482, 1999
60. Society HCSotIH. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia.* 24:1-160, 2004
61. Waetzig GH, Rosenstiel P, Arlt A, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor-1 induces apoptosis via reverse TNF signaling and autocrine transforming growth factor-beta1. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 19:91-93, 2005
62. Watkins LR, Hutchinson MR, Ledebner A, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Maier SF. Norman Cousins Lecture. Glia as the "bad guys": implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain, behavior, and immunity.* 21:131-146, 2007
63. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism.* 33:160-172, 1990
64. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, et al. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 31:1034-1037, 2007
65. Yoshino A, Okamoto Y, Onoda K, et al. Sadness enhances the experience of pain via neural activation in the anterior cingulate cortex and amygdala: an fMRI study. *NeuroImage.* 50:1194-1201, 2010
66. Zhang Z, Cherryholmes G, Mao A, et al. High plasma levels of MCP-1 and eotaxin provide evidence for an immunological basis of fibromyalgia. *Exp Biol Med (Maywood).* 233:1171-1180, 2008

**Table 1.** Characteristics of sample (n=149).

Characteristics	Control (n=32)	MPS (n=18)	Fibromyalgia (n=22)	CTTH (n=23)	OA (n=23)	Endometriosis (n=31)
Age (years)	44.1 (12.3)	46.1(12.9)	44.7(7.6)	36.9(8.9)	64.8(7.9)	37.1 (6.1)
Weight (kg)	69.5(13.9)	61.8(8.8)	66.0(9.8)	64.6(11.4)	72.6(14.3)	69.2(12.5)
Height (m)	1.64(0.07)	1.65(0.26)	1.60 (0.06)	1.54(0.34)	1.60 (0.07)	1.45 (0.49)
Education (years)	6.56 (3.8)	12.44(4.5)	10.04(4.6)	15.26(3.5)	11.3(5.3)	10.35(3.8)
Number of days analgesics were used per week in the last three months ( $\geq 4$ times / $<4$ times)	0/32	17/1	22/0	23/0	21/2	27/4
Smoking (yes/no)	2/30	0/18	2/20	1/22	0/23	5/26
Alcohol consumption (yes/no)	12/20	9/9	5/17	0/23	5/18	6/25
Other chronic diseases before appearance of pain (yes/no)	9/23	9/9	5/17	4/19	17/6	11/20
Hypertension (yes/no)	9/23	5/13	2/20	0/23	13/10	2/29
Ischemic heart disease (yes/no)	0/32	0/18	0/22	0/23	0/23	0/31
Congestive Heart Failure (yes/no)	0/32	1/17	0/22	0/23	0/23	0/32
Diabetes mellitus (yes/no)	0/32	1/17	0/22	0/23	4/19	0/32
Diagnosis of psychiatric disorders (yes/no)	0/32	9/9	10/12	6/17	3/20	5/26
Active use of Central nervous system medication (yes/no)	0/32	5/13	12/10	5/18	9/14	6/25
Pain on visual analogue scale (0 to100) mm		6.11(3.0)	6.05(2.9)	6.13(1.6)	5.17(2.4)	3.76(2.2)
Depressive symptoms on BDI		14(10.99)	NA	NA	9.43 (7.02)	NA
Depressive symptoms on HDRS		NA	19.9(4.5)	7.17(3.5)	NA	16.7(8.4)
Moderate-Severe/Mild Depressive symptoms		4/14	14/8	0/23	1/22	12/19

No assessed (NA).

**Table 2.** Concentration of serum biomarkers (n=149).

	<b>TNF</b>	<b>IL10</b>	<b>IL6</b>	<b>BDNF</b>
<b>Controls (n=32)</b>				
Mean (SD)	18.71 (6.19)	2.70 (3.20)	1.15 (0.92)	14.28 (11.38)
Median (Q <sub>25-75</sub> )	19.91 (15.32 -22.06)	2.20 (1.12 -2.81)	1.00 (0.46 -1.46)	9.78 (4.43 – 22.67)
<b>Chronic pain (n=117)</b>				
Mean (SD)	17.62 (7.73)	3.32 (4.27)	1.48 (2.04)	36.93 (26.71) §
Median (Q <sub>25-75</sub> )	16.65 (11-24.39)	2.45 (1.25-4.01)	1.05 (0.55-1.47)	23.89 (18.41-52.11)
<b>CTTH (n=23)</b>				
Mean (SD)	22.58 (5.33)	1.27 (1.18) §	1.18 (1.35)	35.93 (25.43) §
Median (Q <sub>25-75</sub> )	24.39 (16.57-26.35)	1.01 (0.42-1.73)	0.67 (0.44-1.10)	27.92 (19.39-40.58)
<b>Fibromyalgia (n=22)</b>				
Mean	21.88 (8.80) §	5.99 (7.12) §	1.26 (0.50)	77.35 (17.66) §
Median (Q <sub>25-75</sub> )	24.17 (14.61 – 29.83)	3.89 (3.53-4.25)	1.29 (1.01-1.47)	74.56 (62.7-92.33)
<b>Endometriosis (n=31)</b>				
Mean	11.02 (4.90) §	2.90 (1.18)	1.07 (0.44)	24.21 (9.80) §
Median (Q <sub>25-75</sub> )	9.71 (7.06-14.00)	2.93 (2.08-3.62)	1.18 (0.73-1.41)	21.66 (17.58-29.33)
<b>Osteoarthritis (n=23)</b>				
Mean	17.70 (7.47)	2.63 (5.30)	2.78 (3.96)	19.02 (6.73)
Median (Q <sub>25-75</sub> )	16.86 (12.37-19.51)	1.25 (0.30-1.96)	0.93 (0.59-2.59)	19.91 (13.49-22.16)
<b>Myofascial Pain syndrome (n=18)</b>				
Mean	17.31 (4.93)	4.33 (1.97) §	1.25 (1.47)	33.61 (23.71) §
Median (Q <sub>25-75</sub> )	16.96 (14.00-18.9)	5.30 (2.32-5.77)	0.85 (0.25-1.62)	20.7 (18.41-21.67)

§Indicates significant difference to control, after correction for multiple comparisons.

**Table 3.** Receiver Operative Characteristics of the Global Index Factor and the Index of Biomarkers in Chronic Pain. Sensitivity, Specificity and Confidence Intervals at the cutoff with the best Accuracy are presented (n=149).

	AUC	95%CI	Cutoff	Accuracy	Sensitivity (%)	95%CI	Specificity (%)	95%CI
<b>CHRONIC PAIN</b>								
<b>Global Index</b>								
Patients vs. Control	0.99	0.96 to 0.99	-0.94	0.97	99.15	0.95 to 1.00	90.63	0.84 to 0.95
Pain level - Mild (n=37) vs. moderate to intense (n=80)	0.76	0.67 to 0.83	-0.02	0.74	75.00	0.64 to 0.84	72.97	0.61 to 0.82
<b>IBCP</b>								
Patients vs. control	0.63	0.55 to 0.71	-1.18	0.79	100.00	0.97 to 1.00	3.13	0.01 to 0.09
Pain level - Mild (n=37) vs. moderate to intense (n=80)	0.70	0.61 to 0.78	-1.08	0.73	100.00	0.96 to 1.00	13.51	0.07 to 0.23
<b>CHRONIC TENSIONAL HEADACHE</b>								
<b>Global Index</b>								
Patients vs. control	0.99	0.97 to 1.00	-0.94	0.94	100.00	0.85 to 1.00	90.63	0.72 to 0.99
Pain level - Mild (n=3) vs. moderate to intense (n=20)	0.87	0.64 to 1.00	-0.63	0.91	95.00	0.75 to 1.00	66.67	0.41 to 0.85
<b>IBCP</b>								
Patients vs. control	0.70	0.56 to 0.84	0.12	0.73	43.48	0.23 to 0.66	93.75	0.78 to 0.99
Pain level - Mild (n=3) vs. moderate to intense (n=20)	0.78	0.55 to 1.00	-0.76	0.87	100.00	0.83 to 1.00	0.00	0.00 to 0.17
<b>FIBROMYALGIA</b>								
<b>Global Index</b>								
Patients vs. control	0.99	0.99 to 1.00	-0.64	0.98	100.00	0.84 to 1.00	96.88	0.76 to 0.99
Pain level - Mild (n=1) vs. moderate to intense (n=20)	0.90	NA	-0.64	0.95	100.00	0.83 to 1.00	0.00	0.00 to 0.17
<b>IBCP</b>								
Patients vs. control	0.99	0.97 to 1.00	0.19	0.96	100.00	0.85 to 1.00	93.75	0.77 to 0.99
Pain level - Mild (n=2) vs. moderate to intense (n=20)	0.45	0.00 to 0.97	0.19	0.91	100.00	0.83 to 1.00	0.00	0.00 to 0.17
<b>OSTEOARTHRITIS</b>								
<b>Global Index</b>								
Patients vs. control	0.99	0.99 to 1.00	-0.72	0.94	100.00	0.85 to 1.00	90.63	0.72 to 0.99
Pain level - Mild (n=10) vs. moderate to intense (n=13)	0.63	0.39 to 0.88	-0.18	0.65	92.31	0.64 to 0.99	30.00	0.09 to 0.61
<b>IBCP</b>								
Patients vs. control	0.48	0.32 to 0.64	0.37	0.65	21.74	0.08 to 0.44	96.88	0.78 to 0.99
Pain level - Mild (n=10) vs. moderate to intense (n=13)	0.62	0.36 to 0.87	-0.68	0.69	76.92	0.46 to 0.95	60.00	0.32 to 0.86
<b>MYOFASCIAL PAIN SYNDROME</b>								
<b>Global Index</b>								
Patients vs. control	0.98	0.94 to 1.00	-0.80	0.92	94.44	0.73 to 0.99	90.63	0.65 to 0.99
Pain level - Mild (n=6) vs. moderate to intense (n=12)	0.92	0.75 to 1.00	-0.52	0.94	100.00	0.74 to 1.00	83.33	0.52 to 0.98
<b>IBCP</b>								
Patients vs. control	0.76	0.62 to 0.89	-0.38	0.68	100.00	0.82 to 1.00	50.00	0.26 to 0.74
Pain level - Mild (n=6) vs. moderate to intense (n=12)	0.64	0.34 to 0.94	-0.29	0.72	91.67	0.62 to 0.99	33.33	0.09 to 0.65
<b>ENDOMETRIOSIS</b>								

**Global Index**

Patients vs. control	1.00	1.00 to 1.00	-0.58	1.00	100.00	0.89 to 1.00	100.00	0.89 to 1.00
Pain level - Mild (n=16) vs. moderate to intense (n=15)	0.83	0.68 to 0.98	-0.008	0.81	86.67	0.60 to 0.98	75.00	0.45 to 0.92

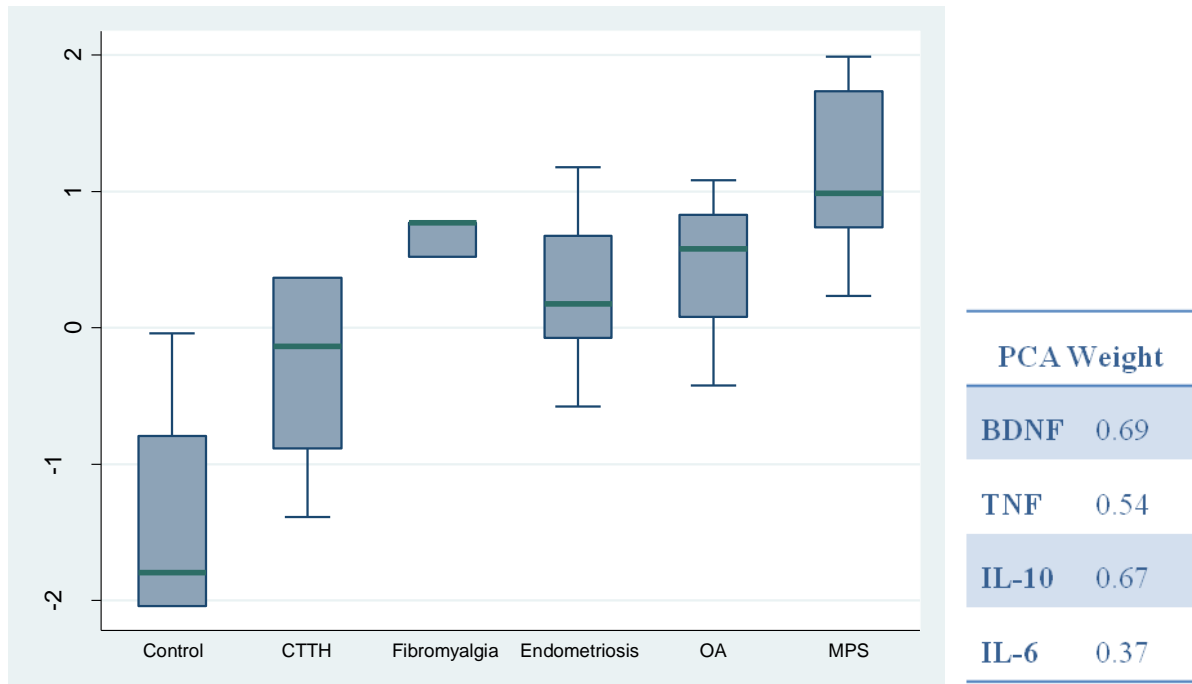
**IBCP**

Patients vs. control	0.38	0.24 to 0.52	-1.18	0.51	100.00	0.89 to 1.00	3.13	0.001 to 0.17
Pain level - Mild (n=16) vs. moderate to intense (n=16)	0.59	0.38 to 0.80	-1.04	0.61	100.00	0.89 to 1.00	25.00	0.12 to 0.45

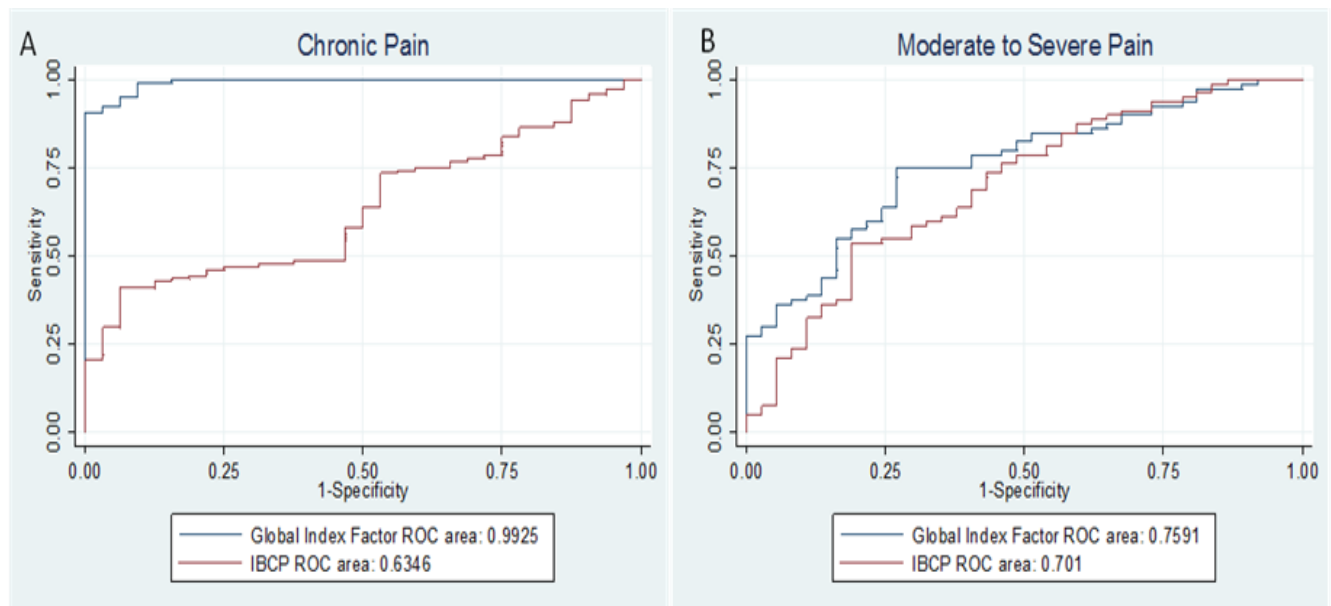
---

Abbreviations: AUC: Area Under the Curve;  
CI: Confidence Interval.

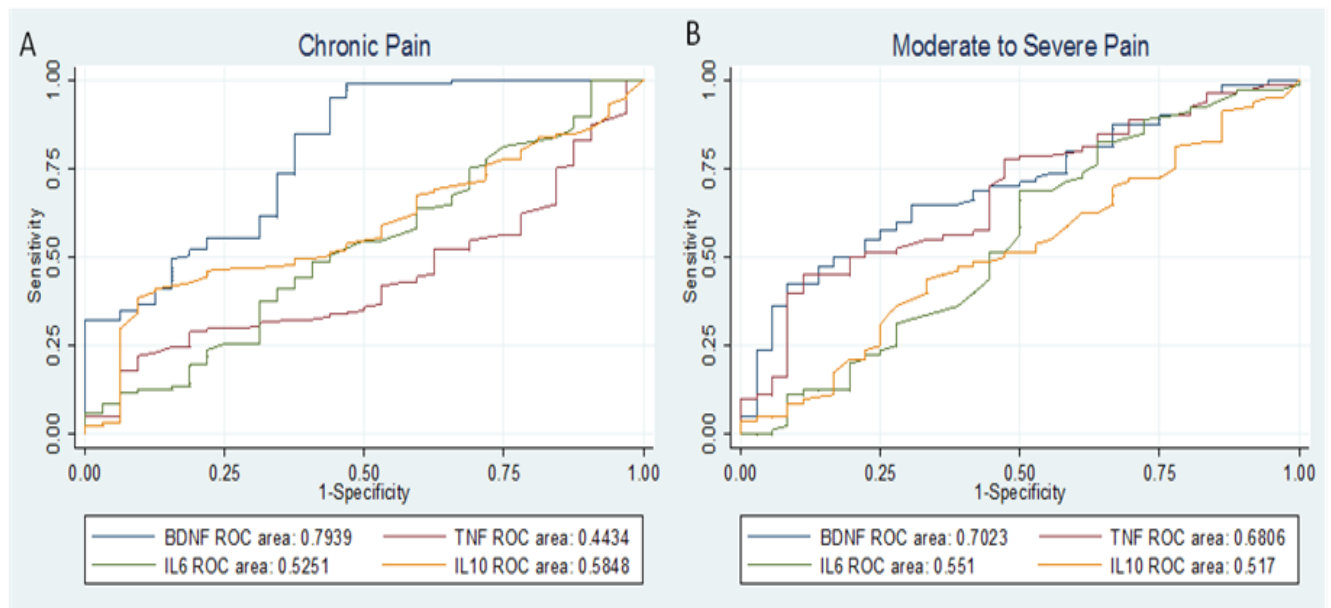




**Figure 1.** IBCP distribution among different chronic pain conditions. Biomarkers weight in the IBCP.



**Figure 2.** Receiver Operative Characteristics Curves of the independent serum biomarkers.



**Figure 3.** Receiver Operative Characteristics Curves of the Global Index Factor and Index of Biomarkers in Chronic Pain to detect A. Chronic Pain and B. Moderate to Severe Pain.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dor crônica é um processo extremamente complexo que afeta aproximadamente 1,5 bilhão de pessoas em todo o mundo, causando grande impacto econômico e de saúde à comunidade global. A sinalização pró-inflamatória central imune contribui significativamente para o início e a manutenção de níveis elevados de dor. Sendo assim, a relação da dor e de mediadores químicos liberados em tecidos lesionados ou doentes se torna um alvo interessante de investigações. Mecanismos neurais e inflamatórios distintos e sistemas anti e pró-nociceptivos são sugeridos na percepção da dor aguda e crônica. Assim, a investigação de alguns desses mecanismos no presente trabalho buscou oferecer contribuições para a abordagem de diferentes aspectos implicados nessa experiência. A dor crônica e o sistema imunológico se autorregulam, no entanto, os mecanismos pelos quais as citocinas induzem dor não estão totalmente elucidados.

As linhas de pesquisa multidisciplinares que vêm sendo desenvolvidas pelo grupo de Dor e Neuromodulação estão envolvidas no estudo de mecanismos de neuroplasticidade, com ênfase no estudo da dor. O presente estudo assim como outros em curso em nosso laboratório focam na fisiopatologia, no diagnóstico e na terapêutica, com o intuito de gerar conhecimento para alicerçar novas políticas de assistência no manejo da dor aguda e crônica, assim como integrar diferentes saberes para a investigação diagnóstica e terapêutica, colaborando, assim, para a concretização da aplicação do conhecimento aos pacientes e criando uma estrutura funcional para que o conhecimento gerado seja transferido aos pacientes e à sociedade.

A sensação de dor aguda é fundamental para a sobrevivência, porém, quando se torna crônica, perde esta característica. A dor é uma experiência subjetiva, associada a um conjunto de fatores emocionais, motivacionais e culturais. Desta forma sua quantificação é de extrema dificuldade, porém a sua mensuração é essencial para a avaliação e consequente tratamento dos seus efeitos. Assim, o conhecimento de marcadores periféricos implicados no tipo e na severidade da dor crônica musculoesquelética pode gerar evidências acuradas, fidedignas e suficientes para detectar a presença e a intensidade da dor, abrindo portas para estudos que os avaliem, no curso da doença e após tratamento, para consequente proposição de medidas terapêuticas mais eficazes e seguimento clínico mais objetivo.

Nosso estudo demonstrou que o melhor índice para diagnosticar a presença de dor crônica, assim como para discriminar a intensidade da dor foi o ICG. Este índice global, bem como o BDNF, fornece satisfatória discriminação para identificar pacientes com dor crônica de controles e pacientes com diferentes intensidades dor. No entanto, O BDNF sérico é pouco

específico. No global, estes índices de biomarcadores abrem a possibilidade para que se executem futuros estudos destinados ao aprimoramento diagnóstico e terapêutico de condições que cursam com dor crônica. Considerando-se que se trata de uma patologia complexa, e que no cenário clínico o diagnóstico é feito considerando um conjunto de sinais e sintomas, assim como aspectos psicoafetivos vinculado a dor, o presente achado sugere que estes marcadores biológicos podem constituir ferramenta adicional neste processo. Também, os nossos achados suportam o que se define como um biomarcador, isto é, uma molécula ou conjunto de moléculas e ou parâmetros clínicos que distinguem a intensidade e tipos de patologias de etiologias distintas, neste contexto, a dor crônica. No global, a detecção destes biomarcadores agregados a características clínicas e sintomas psicoafetivos permite que se crie uma abordagem mais personalizada voltada ao diagnóstico e tratamento da dor crônica.

## 9 ANEXOS

## ANEXO A - Questionário demográfico

DOR E NEUROMODULAÇÃO – HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



## QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO

Fone Residencial: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_  
 Email: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Situação funcional:  Ativa  Desempregada  Em benefício

End.Comercial: \_\_\_\_\_  
 Fone Comercial: \_\_\_\_\_

End. Parente \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

**Caso não possa ser encontrado falar com (recado):**

Nome: \_\_\_\_\_ Relacionamento: \_\_\_\_\_  
 Residência: \_\_\_\_\_

1. Idade: \_\_\_\_\_ 2. Peso (Kg): \_\_\_\_\_  
 3. Altura (cm): \_\_\_\_\_  
 4. Estado civil: (1) vive sozinho(a) (2) casado(a)/amigado(a)/vive com companheiro(a)  
 5. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino  
 6. Escolaridade (anos de estudo): \_\_\_\_\_  
 7. Turno de atividade: (1) M (2) T (3) N  
 8. Fuma? (1) Sim (2) Não

Se sim, Quantos cigarros por dia? \_\_\_\_\_ **(NÚMERO DE CIGARROS, NÃO CARTEIRAS)**  
 (4) Ex-fumante - Há quanto tempo? \_\_\_\_\_  
 9. Você já usou alguma destas substâncias?

**SE RESPOSTA POSITIVA, PROSSEGUE AS PERGUNTAS ABAIXO:**

	DROGA	Sim	Não	Frequência de uso	Duração de uso:
9.1	Alcool				
9.2	Maconha				
9.3	Haxixe				
9.4	Cocaína				
9.5	Crack				
9.6	Alucinógenos <b>(LSD, chá de cogumelo)</b>				
9.7	Solventes voláteis <b>(Cola, Loló, Lança-perfume)</b>				



## ANEXO B - Questionário demográfico (continuação)

10	<b>Você tem alguma doença diagnosticada?</b>	(1) Sim	(2) Não
	<b>Doença</b>	(1) Sim	(2) Não
10.1	Hipertensão		
10.2	Infarto		
10.3	Insuficiência cardíaca		
10.4	Diabetes		
10.5	Doença da tireóide		
10.6	Epilepsia		
10.7	Asma		
10.8	Insuficiência renal/diálise		
10.9	Outras (ESPECIFIQUE)		
<b>Perguntas sobre Ansiedade e Depressão</b>			
11	Tem diagnóstico de doença dos nervos (realizado por médicos)	(1) Sim	(2) Não
12	Qual o diagnóstico?		
13	Há quanto tempo tem o diagnóstico?(MESES):		
14	Usa remédio para os nervos?	(1) Sim	(2) Não
15	Se usa qual (is)	(1) Antidepressivo tricíclico (2) Antidepressivo serotoninérgico (3) Inibidor da MAO (4) Buspirona	(5) Benzodiazepínico (6) Carbamazepina (7) Fenobarbital (8) Ácido valpróico
<b>Perguntas sobre Dor</b>			
16	Quando foi a primeira vez que você notou a presença dessa dor (dor mais importante)?	(1) nas últimas duas semanas (2) dois a três meses (3) a partir de 3 a 6 meses (4) a partir de 6 meses a 1 ano	(5) a partir de 1 a 2 anos (6) a partir 2 a 5 anos (7) Há mais de 5 anos (8) Não se aplica
17	Toma algum remédio para dor?	(1) Sim	(2) Não
		Medicamento	Quantidade
			Frequência
			%Alívio da dor
18	Você já procurou um serviço de emergência devido a essa dor?	(1) Sim	(2) Não
20	Você já foi hospitalizado devido à essa dor?	(1) Sim	(2) Não
21	Em que hora do dia a sua dor é pior?	(1) Início da manhã (2) Final da manhã (3) Início da tarde (4) Final da tarde	(5) À noite (6) Durante o sono (7) Não varia (8) Varia, mas não tem hora
22	A dor lhe atrapalha para iniciar o sono?	(1) todas as noite (2) quase todas as noites	(3) algumas noites (4) nunca
23	A dor lhe acorda durante a noite?	(1) todas as noite (2) quase todas as noites	(3) algumas noites (4) nunca

## ANEXO C – VAS

DOR E NEUROMODULAÇÃO – HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_



**Data:** \_\_\_\_\_ **Dia acompanhamento pesquisa:** \_\_\_\_\_

**DIÁRIO DE SONO E DOR**

Avalie o grau **MAXIMO** de dor e desconforto **QUE SENTIU NAS ÚLTIMAS 24h.**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
.5	1.5	2.5	3.5	4.5	5.5	6.5	7.5	8.5	9.5	

**SEM DOR/  
CONFORTÁVEL** **MUITISSIMA DOR/  
MUITISSIMO  
DESCONFORTÁVEL**

1. Nas ultimas 24horas, em que hora sua dor foi pior? \_\_\_\_\_

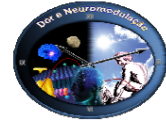
2. Tomou medicação para dor?  
 Sim  Não, A que horas? \_\_\_\_\_ Medicação: \_\_\_\_\_  
 Dosagem? \_\_\_\_\_

## ANEXO D - BECK

DOR E NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_

**BDI – Inventário de Depressão de Beck**

Instruções: Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido. Tome o cuidado de ler todas as afirmações antes de fazer a sua escolha.

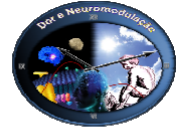
<p><b>1.</b></p> <p>0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p><b>2.</b></p> <p>0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p><b>3.</b></p> <p>0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso</p> <p><b>4.</b></p> <p>0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p><b>5.</b></p> <p>0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado às vezes. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p><b>6.</b></p> <p>0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p> <p><b>7.</b></p> <p>0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p>	<p><b>8.</b></p> <p>0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p><b>9.</b></p> <p>0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p><b>10.</b></p> <p>0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.</p> <p><b>11.</b></p> <p>0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo. 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.</p> <p><b>12.</b></p> <p>0 Não perdi o interesse nas outras pessoas. 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas. 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas. 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.</p> <p><b>13.</b></p> <p>0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época. 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## ANEXO E – BECK (continuação)

**DOR E NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)**

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



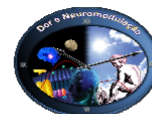
- 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.  
3 Não consigo mais tomar decisões.
- 14.**  
0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.  
1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.  
2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.  
3 Considero-me feio.
- 15.**  
0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.  
1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.  
2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.  
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
- 16.**  
0 Durmo tão bem quanto de hábito.  
1 Não durmo tão bem quanto costumava.  
2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.  
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 17.**  
0 Não fico mais cansado que de hábito.  
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.  
2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.  
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18.**  
0 Meu apetite não está pior do que de hábito.  
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.  
2 Meu apetite está muito pior agora.  
3 Não tenho mais nenhum apetite.
- 19.**  
0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.  
1 Perdi mais de 2,5 Kg.  
2 Perdi mais de 5,0 Kg.  
3 Perdi mais de 7,5 Kg.
- 20.**  
0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.  
1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no

- estômago ou prisão de ventre.  
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.  
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21.**  
0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.  
1 Estou menos interessado por sexo que costumava.  
2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.  
3 Perdi completamente o interesse por sexo

## ANEXO F – Escala de depressão de Hamilton

DOR E NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



## Escala de Depressão de Hamilton

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado.

1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade).

0. Ausente

1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. SENTIMENTOS DE CULPA

0. Ausente

1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
2. Idéias de culpa ou rumação sobre erros passados ou más ações.
3. A doença atual é um castigo.
4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. SUICÍDIO

0. Ausente.

1. Sente que a vida não vale a pena.
2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
3. Idéias ou gestos suicidas.
4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).

4. INSÔNIA INICIAL

0. Sem dificuldades para conciliar o sono.

1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0. Sem dificuldades.

1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar).

6. INSÔNIA TARDIA

0. Sem dificuldades.

1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7. TRABALHO E ATIVIDADES

0. Sem dificuldades.

1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.

2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).

3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).

4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

0. Pensamento e fala normais.

1. Leve retardo à entrevista.
2. Retardo óbvio à entrevista.
3. Entrevista difícil.
4. Estupor completo.

9. AGITAÇÃO

0. Nenhuma.

1. Inquietude.
2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.
4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Sem dificuldade.

1. Tensão e irritabilidade subjetivas.
2. Preocupação com trivialidades.
3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
4. Medos expressos sem serem inquiridos.

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

**Gastrointestinais:** boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

**Cardiovasculares:** palpitações, cefaléia;

**Respiratórios:** hiperventilação, suspiros;

**Freqüência urinária;**

**Sudorese**

- |            |                  |             |
|------------|------------------|-------------|
| 0. Ausente | 1. Leve          | 2. Moderada |
| 3. Grave   | 4. Incapacitante |             |

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

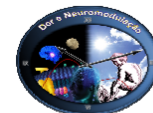
0. Nenhum

1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen

## ANEXO G – Escala de depressão de Hamilton (continuação)

DOR E NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



1. Pior de manhã.
2. Pior à tarde.

2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

## 13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0. Nenhum

1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.
2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

## 14. SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0. Ausentes
1. Leves
2. Intensos

## 15. HIPOCONDRIA

0. Ausente

1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
2. Preocupação com a saúde
3. Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc.
4. Idéias delirantes hipocondríacas.

## 16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

A. Quando avaliada pela história clínica

0. Sem perda de peso.

1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.
2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
3. Não avaliada.

B. Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
2. Mais de 1 Kg de perda por semana.
3. Não avaliada.

## 17. CONSCIÊNCIA

0. Reconhece que está deprimido e doente.

1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
2. Nega estar doente.

## 18. VARIAÇÃO DIURNA

A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

0. Nenhuma

B. Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

0. Nenhuma.

1. Leve
2. Grave

NOTA: Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

## 19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE

Tais como: sensações de irrealidade, idéias nilistas

0. Ausente

1. Leve.
2. Moderadas.
3. Graves.
4. Incapacitantes.

## 20. SINTOMAS PARANÓIDES

0. Nenhum.

1. Desconfiança.
2. Idéias de referência.
3. Delírio de referência e perseguição.

## 21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

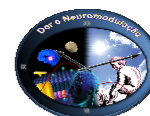
0. Nenhum.

1. Leves.
2. Graves.

**SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTEM: CONTAGEM TOTAL \_\_\_\_\_ (0-62)**

## ANEXO H- Escala de Pensamento Catastrófico sobre a Dor

DOR E NEUROMODULAÇÃO – HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)



Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_

**Escala de Pensamento Catastrófico sobre a Dor**

**Instruções:**

Listamos 13 declarações que descrevem diferentes pensamentos e sentimentos que podem lhe aparecer na cabeça quando sente dor. Indique o *GRAU* destes pensamentos e sentimentos quando está com dor

1	A preocupação durante todo o tempo com a duração da dor é	0 Mínima	1 leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
2	O sentimento de não poder prosseguir (continuar) é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
3	O sentimento que a dor é terrível e que não vai melhorar é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
4	O sentimento que a dor é horrível e que você não vai resistir é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
5	O pensamento de não poder mais estar com alguém é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
6	O medo que a dor pode se tornar ainda pior é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
7	O pensamento sobre outros episódios de dor é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
8	O desejo profundo que a dor desapareça é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
9	O sentimento de não conseguir tirar a dor do pensamento é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
10	O pensamento que ainda poderá doer mais é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
11	O pensamento que a dor é grave porque ela não quer parar é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
12	O pensamento de que não há nada para fazer para diminuir a intensidade da dor é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
13	A preocupação que alguma coisa ruim pode acontecer por causa da dor é	0 Mínima	1 leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa