LOUANA CASSIANO DA SILVA LIMA

TESE DE DOUTORADO

CONCENTRAÇÕES DE OCITOCINA, VASOPRESSINA E ÓXIDO NÍTRICO NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO DE MULHERES COM MIGRÂNEA E FIBROMIALGIA

RECIFE

2017

LOUANA CASSIANO DA SILVA LIMA

TESE DE DOUTORADO

CONCENTRAÇÕES DE OCITOCINA, VASOPRESSINA E ÓXIDO NÍTRICO NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO DE MULHERES COM MIGRÂNEA E FIBROMIALGIA

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

RECIFE

2017

Catalogação na fonte:

Bibliotecária Liliane Campos Gonzaga de Noronha, CRB4-1702

L732c Lima, Louana Cassiano da Silva.

Concentrações de ocitocina, vasopressina e óxido nítrico no líquido cefalorraquidiano de mulheres com Migrânea e Fibromialgia / Louana Cassiano da Silva Lima. – Recife, 2017.

82 f.: il.; fig.; tab.; 30 cm.

Orientador: Marcelo Moraes Valença

Tese (doutorado) – UFPE. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Recife, 2017.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Neuropsiquiatria. 2. Ocitocina 3. Vasopressina. 4. Oxido Nítrico. 5. Migrânea. 6. Fibromialgia. 7. Líquido cefalorraquidiano. I. Valença, Marcelo Moraes. (Orientador). II. Título

616.8 CDD (22.ed.) UFPE (BC2017/003)

LOUANA CASSIANO DA SILVA LIMA

CONCENTRAÇÕES DE OCITOCINA, VASOPRESSINA E ÓXIDO NÍTRICO NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO DE MULHERES COM MIGRÂNEA E COM FIBROMIALGIA

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Neuropsicopatologia.

Aprovada em 23/02/2017

BANCA EXAMINADORA

_____
Prof[a]. Dr[a]. Daniella Araújo de Oliveira
Universidade Federal de Pernambuco

_____
Prof. Dr. Valdenilson Ribeiro Ribas
Faculdade dos Guararapes

_____
Prof[a]. Dr[a]. Ana Cláudia Carvalho
Universidade Federal de Pernambuco

_____
Prof. Dr. Joaquim José de Souza Costa Neto
Universidade Federal de Pernambuco

_____
Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ana e Cassiano, por ser o alicerce de tudo em minha vida, por me proporcionarem tudo de melhor que estivesse ao alcance, por abraçarem meus sonhos tornando-os seus. Não teria conseguido sem vocês.

Ao meu marido, Eduardo, por ser meu ombro amigo, por ser meu protetor, por acreditar em mim mais que eu mesma, por me encorajar a encarar os desafios, por sempre me fazer enxergar as dificuldades de um modo mais suave. Seu apoio foi fundamental para essa jornada. Amo você.

A minha pequenininha, minha Elis, que me permite diariamente ser a pessoa mais feliz e completa que existe. Mamãe ama tanto que nem sabe falar, só sabe sentir.

Ao meu orientador, Dr. Marcelo Valença, que durante meus momentos de desespero, sempre me fez enxergar o quanto sou felizarda por tudo o que tenho que sempre faz questão de dizer que o mais importante de tudo é ser feliz. Levo essa lição de felicidade sempre comigo. Muito obrigada.

Aos colegas que estiveram juntos nessa jornada, alguns desde o mestrado, que tornaram essa fase mais alegre e divertida.

Dani! O que dizer dessa pessoa de estatura pequena, mas de coração gigante? Tenho uma profunda admiração por você. Uma profissional excepcional que é um espelho para mim. Obrigada por tudo!

A Dra. Ana Caetano, por permitir meu acesso ao bloco cirúrgico para coleta de material.

Dr. Antunes-Rodrigues, que gentilmente cedeu o laboratório para análise do material.

Solange e Fátima, por todo o trabalho prestado durante o doutorado.

A todas as pacientes que se dispureram a participar da pesquisa

A Facepe, pela concessão da bolsa.

Resumo

LIMA, L.C.S. Concentrações de ocitocina, vasopressina e óxido nítrico no líquido cefalorraquidiano de mulheres com migrânea e fibromialgia. 2017. 81 f. Tese (Doutorado em Neuropsicopatologia). Universidade Federal de Pernambuco. Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença.

Introdução: Ocitocina, vasopressina e óxido nítrico são substâncias envolvidas na modulação da dor. Migrânea e fibromialgia são doenças que compartilham mecanismos fisiopatológicos semelhantes e tem a dor como principal característica, apresentando o envolvimento de muitas substâncias na origem do quadro álgico. **Objetivo**: dosar as concentrações de ocitocina, vasopressina e óxido nítrico no LCR de mulheres com migrânea e fibromialgia e correlacionar os níveis com: intensidade da dor de cabeça, impacto da cefaleia, sintomatologia de depressão e de ansiedade, níveis de estresse, qualidade do sono e fadiga. **Método**: amostra composta por 33 mulheres, as quais foram submetidas a coleta de LCR durante procedimento de raquianestesia com posterior análise pela técnica de radioimunoensaio. Além da coleta do LCR também foi solicitado que respondessem a questionários referentes ao impacto da cefaleia, depressão, ansiedade, estresse, fagida e qualidade de sono. As mulheres foram divididas em grupos de acordo com a presença de migrânea, de acordo com os critérios da ICHD-III e com a presença de fibromialgia, de acordo com os critérios da ACR (2010). **Resultados**: não foram encontradas diferenças estatísticas entre as concentrações das substâncias e os grupos de mulheres que não apresentavam dor, mulheres apenas com migrânea e mulheres com migrânea associada à fibromialgia, bem como também não houve correlação entre estas e intensidade da dor de cabeça, impacto da cefaleia, sintomatologia depressiva e ansiosa, fadiga, estresse e qualidade de sono. **Conclusão**: apesar de não ser evidenciada relação entre as concentrações liquóricas de ocitocina, vasopressina e óxido nítrico em mulheres com migrânea e com fibromialgia, não existem estudos envolvendo a análise dessas substâncias no LCR de humanos, sendo este um estudo pioneiro no que diz respeito a coletar substâncias envolvidas na modulação da dor no próprio SNC.

Palavras-chave: Ocitocina, vasopressina, óxido nítrico; migrânea, fibromialgia líquido cefalorraquidiano

Abstract

LIMA, L.C.S. Oxytocin, vasopressin and nitric oxide levels in cerebrospinal fluid in women with migraine and fibromyalgia. 2017. 81 f. Tese (Doutorado em Neuropsicopatologia). Federal University of Pernambuco. Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença.

Introduction: Oxytocin, vasopressin and nitric oxide are substances involved in pain modulation. Migraine and fibromyalgia share similar pathophysiological mechanisms and have pain as the main characteristic, like involvement of many substances in the origin of pain. **Objective**: To measure oxytocin, vasopressin and nitric oxide levels in the CSF of women with migraine and/or fibromyalgia and to correlate its between: headache severity, headache impact, depression and anxiety symptoms, stress levels, sleep quality and fatigue. **Method**: Thirty-three 33 women composed the sample. CSF was collected during spinal anesthesia, and then these samples were analyzed by radioimmunoassay technique. These women were asked to answer questionnaires about the impact of headache, depression, anxiety, stress, fatigue, and quality of sleep. The women were divided into groups according to the presence of migraine according to the ICHD-III criteria and the presence of fibromyalgia according to the ACR (2010) criteria. **Results:** There was no difference between oxytocin and nitric oxide levels and the group of women with no pain, with only migraine and with migraine + FM. There was no correlation between oxytocin and nitric oxide levels and intensity of headache, impact of headache, depressive and anxious symptomatology, fatigue, stress and quality of sleep. **Conclusion:** Although no correlation were found between oxytocin, vasopressin and nitric oxide levels in women with migraine and fibromyalgia, there are no studies involving the analysis of these substances in human CSF, which is a pioneering study with regard to collect substances involved in CNS pain modulation.

Key words: Oxytocin, vasopressin, nitric oxide; migraine, fibromyalgia, cerebrospinal fluid

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentrações de ocitocina e óxido nítrico no LCR de mulheres sem e com cefaleia, cefaleia não migranosa e migranosa e migrânea apenas e migrânea e fibromialgia..... 43

Tabela 2 - Caracterização da amostra divida nos grupos a serem estudados de acordo com os escores obtidos nos questionários HIT-6, HADS, escala de estresse percebido, escala de gravidade da fadiga, escala de sonolência de Epworth e índice de qualidade de sono de Pittsburgh..... 44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição das mulheres de acordo com história de cefaleia ao longo da vida, tipo de cefaleia e presença de fibromialgia. 42

Figura 2 - Correlação entre concentrações de ocitocina e óxido nítrico e intensidade da dor de cabeça 45

Figura 3 - Correlação entre concentrações de ocitocina e óxido nítrico e escore da sintomatologia de depressão na HADS..... 45

Figura 4 - Correlação entre concentração de ocitocina e óxido nítrico escores da sintomatologia de ansiedade na HADS..... 46

Figura 5 - Correlação entre concentração de ocitocina e óxido nítrico escores da escala de estresse percebido..... 46

Figura 6 - Correlação entre concentração de ocitocina e óxido nítrico escores da escala de gravidade da fadiga..... 47

Figura 7 - Correlação entre concentração de ocitocina e óxido nítrico escores da escala de sonolência de Epworth..... 47

Figura 8 - Correlação entre concentração de ocitocina e óxido nítrico escores do índice de qualidade do sono de Pittsburgh..... 48

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

a.C.	antes de Cristo
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ACR	American College of Rheumatology
AMPA	alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CGRP	Peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CSF	Cerebrospinal fluid
FM	Fibromialgia
GDNF	Fator neurotrófico derivado de células da glia
HADS	Escala Hospitalar de ansiedade e depressão
HIT	Teste de impacto da cefaleia
ICHD-3	*International Classification of Headache Disorders, Third Edition*
IHS	*International Headache Society*
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MEAP	Met-Encefalina-Arg-Phe
NGF	Fator de crescimento nervoso
NMDA	N-metil D-aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PSS	*Perceived stress scale*
SNA	Sistema nervosa autônomo
SNC	Sistema nervosa central

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO……12
2 REVISÃO DA LITERATURA……....15
3 OBJETIVOS.....…….....31
3.1 Objetivo geral.....31
3.2 Objetivos específicos.....31
4 MÉTODOS ……..……33
4.1 Amostra ……..…....33
4.2 Instrumentos da pesquisa 33
4.3 Análise laboratotial ……..38
4.4 Considerações éticas ……..39
4.5 Análise estatística ……39
5 RESULTADOS……42
6 DISCUSSÃO...……50
7 CONCLUSÃO ……55
REFERÊNCIAS ……56
APÊNCIDE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....66
APÊNDICE B – Questionário para triagem da cefaleia.....68
APÊNDICE C – Questionário para triagem da fibromialgia.....70
ANEXO A – Teste de impacto da cefaleia 71
ANEXO B – Escala hospitalar de ansiedade e depressão.....72
ANEXO C – Escala de estresse percebido.....73
Anexo D – Escala de gravidade da fadiga 74
ANEXO E – Escala de sonolência de Epworth.....76
ANEXO F – Índice de qualidade do sono de Pittsburgh.....78.
ANEXO G – Artigo de revisão.....81

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma síndrome de etiologia incerta que cursa com dor crônica e hiperalgesia, acometendo mais comumente o sexo feminino (WOLFE *et al.*, 1990). Seu diagnóstico é clínico e, de acordo com o *American College of Rheumatology* (ACR), para que um indivíduo seja diagnosticado como tendo fibromialgia deverá apresentar dor generalizada, fadiga, sono não reparador e sintomas cognitivos e somáticos por um período superior a três meses (WOLFE *et al.*, 2010).

Depressão, ansiedade, síndrome da fadiga crônica, síndrome do intestino irritável e cefaleia são algumas das comorbidades da fibromialgia (RIBEIRO; BATTISTELLA, 2002). A prevalência de cefaleia na fibromialgia varia, segundo a literatura, entre 35% a 88%, sendo a migrânea o subtipo mais frequente, com prevalência variando de 45% a 80% (STUGINSKI-BARBOSA; DACH; SPECIALI, 2007). Em sentido oposto é observado que um terço dos pacientes com cefaleia apresenta fibromialgia (STUGINSKI-BARBOSA; DACH; SPECIALI, 2007).

Migrânea e fibromialgia são duas doenças que apresentam sinais e sintomas comuns, bem como mecanismos fisiopatológicos semelhantes. Estudos sugerem que a fibromialgia tenha origem no sistema nervoso central.. Níveis anormais de neurotransmissores (RUSSELL *et al*., 1992; PERES *et al*., 2004), neuropeptídios (VAEROY *et al*., 1988; BARANIUK *et al*., 2008), alterações no eixo hipófise-hipotálamo-adrenal e no sistema nervoso autônomo (SNA) (ADLER;GEENEN, 2005) e alterações morfológicas na substância cinzenta do cérebro (ROBINSON *et al*., 2011) são alguns aspectos que apontam acometimento da função cerebral na fibromialgia.

Mediante situações de estresse, há um aumento da secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e da vasopressina, que agem regulando a secreção hipofisária do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e consequentemente do cortisol, preparando o organismo para condições de fuga ou de luta. Na migrânea e na fibromialgia, a dor talvez represente um sinal de alerta, de modo que nessas duas doenças são encontrados níveis séricos

mais elevados do ACTH, cortisol, ocitocina, adrenalina e β-endorfina (LÓPEZ-JIMENEZ *et al*., 1989; LIM *et al*., 2011).

Ocitocina e vasopressina estão envolvidas na modulação da dor, podendo ser observadas como substâncias protetoras contra a dor. Estudo utilizando injeções intraventriculares de ocitocina e vasopressina em ratos demonstrou aumento do limiar nociceptivo e, em sentido oposto, estímulos nociceptivos alteraram suas concentrações no cérebro (YANG *et al*., 2011). Mulheres com fibromialgia apresentam baixas concentrações séricas de ocitocina, e essas concentrações tendem a ser ainda menores quando a fibromialgia está associada à sintomatologia depressiva (ANDENBERG; UVNÃS-MOBERG, 2000).

O óxido nítrico é responsável por regular vasodilatação, por dar respostas imunes e também tem função de neurotransmissor. Essa substância se mostrou um importante transmissor nas vias dolorosas na medula e a sensibilização dessas vias pode ser causada pela ativação da óxido nítrico sintetase (ASHINA *et al*., 1999). Desta forma, o óxido nítrico pode ser observado como uma substância que induz a dor. Pacientes com fibromialgia apresentam maior atividade da óxido nítrico sintetase e esta apresenta correlação positiva com história de migrânea (ÇIMEN *et al*., 2009).

Na literatura encontramos que migrânea e fibromialgia estão relacionadas quanto à fisiopatologia e que existe uma relação de continuidade entre elas. Alguns estudos mostram essa relação por meio de dosagens séricas, no entanto pouco foi encontrado a respeito das dosagens liquóricas dessas substâncias. Diante das associações entre migrânea e fibromialgia houve o interesse em se estudar as concentrações de ocitocina, vasopressina e óxido nítrico em pacientes que sofrem com migrânea, fibromialgia ou migrânea associada com a fibromialgia, visando compreender suas funções na sintomatologia dessas doenças.

HIPÓTESE

Mulheres com migrânea e fibromialgia apresentam líquido cefalorraquidiano (LCR) com menores concentrações de ocitocina e vasopressina e maiores concentrações de óxido nítrico.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

Migrânea e fibromialgia são duas condições clínicas que cursam com dor, por vezes incapacitante, e que apresentam uma série de sinais e sintomas que podem ser decorrentes de aspectos fisiopatológicos semelhantes, como mecanismos envolvidos no controle da dor e alterações no sistema neuroendócrino (VALENÇA *et al*., 2009).

Ambas as condições acometem mais mulheres, e se associam a depressão, ansiedade, má qualidade de sono, altos níveis de estresse, pior qualidade de vida e fadiga (TOMMASO *et al*., 2009).

A associação entre as duas doenças vem sendo estudada e alguns pontos em comum já foram encontrados: alteração no processamento central de estímulos sensoriais, disfunção hipotalâmica, atrofia cortical, estresse como fator desencadeante (VALENÇA *et al*., 2009). Além disso, ainda se estuda a possibilidade de essas doenças representarem uma condição clínica única, denominada fibromigrânea, que representaria o final de um espectro iniciado com a migrânea episódica (SILVA-LIMA *et al*., 2011).

Migrânea

A migrânea é um tipo de cefaleia primária que acomete cerca de 10% da população em geral, sendo as mulheres mais afetadas que os homens (STOVNER *et al*., 2007; SCHRAMM *et al*., 2013). De acordo com o Relatório Mundial de Saúde (2001), publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a migrânea encontra-se posicionada na 19º colocação entre as principais causas de incapacidade, sendo ela responsável por 1,4% do tempo de vida perdido devido a uma incapacidade (OMS, 2001).

De acordo com o ICHD-3, versão beta, o quadro clínico da migrânea é caracterizado por dor de cabeça, muitas vezes unilateral, de caráter pulsátil, intensidade de moderada a grave, exacerbada por exercícios físicos e pode ainda apresentar náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia (OLESEN *et al*., 2013).

Indícios arqueológicos sugerem que a cefaleia seja tão antiga quanto o homem. A migrânea é relatada desde a pré-história, quando se acreditava que ela seria consequência dos maus espíritos que se apossavam do corpo das pessoas e que a trepanação seria a solução para a libertação desses espíritos, livrando, assim o indivíduo da dor. Durante a Idade Antiga, em torno do ano de 1500 a.C. os papiros de Ebers descreveram a doença da “metade da cabeça”, que era uma cefaleia unilateral acompanhada por vômitos. Ainda nesse tempo, Hipócrates diferenciou tipos de dores de cabeça e descreveu aspectos como a aura visual e a melhora da dor após o vômito (BAPTISTA *et al*., 2003). Na Idade Média, Aegineta descreveu dores que ocorriam na metade da cabeça e foram por ele denominadas de hemicrania, e mencionou também alguns fatores desencadeantes desta dor de cabeça, como luzes brilhantes, barulhos, odores fortes. Thomas Willis, um médico inglês, na Idade Moderna, foi o primeiro a fazer correlação entre a distensão dos vasos sanguíneos e a dor que ocorre na migrânea (PEARCE, 1986). Em tempos mais atuais, o neurofisiologista Aristides Leão (1944) relatou a depressão alastrante cortical, que é uma onda de despolarização que se propaga pelo córtex cerebral com baixa velocidade, e esse mecanismo foi relacionado ao fenômeno da aura migranosa.

Apesar de ser relatada há muito tempo, a fisiopatogenia da migrânea ainda é incerta e ao longo do tempo, muitas teorias surgiram para explicar essa doença.

Teoria vascular

No final dos anos 30 surgiu a primeira teoria a respeito da fisiopatologia da migrânea e esta foi atribuída a comprometimentos vasculares (PERES, 2005). Por muitos anos as cefaleias foram divididas em vasculares e não vasculares, uma divisão vista hoje como inapropriada, apesar de haver envolvimento vascular na migrânea, pois origem da doença não é primariamente vascular, e sim cerebral (VINCENT, 1998).

Inicialmente, foi atribuído a mecanismos vasculares de vasodilatação e vasoconstricção o surgimento da dor e da aura migranosa, respectivamente. Posteriormente demonstrou-se um fluxo sanguíneo cerebral reduzido durante a

aura, parecendo que essa hipoperfusão se iniciava no polo occipital e avançava progressivamente para outras áreas do cérebro. Esse fenômeno recebeu o nome de hipoperfusão (oligoemia) alastrante (OLESEN; LARSEN; LAURITZEN, 1981).

O modo como a hipoperfusão se espalhava pelo córtex cerebral fez pensar que deveria haver algum mecanismo neuronal envolvido nesse fenômeno, não sendo apenas um fenômeno vascular, uma vez que essa hipoperfusão não respeitava a anatomia dos territórios vasculares. Por ser a velocidade de propagação da hipoperfusão, muito semelhante à velocidade da depressão alastrante de Leão, postulou-se que a hipoperfusão seja uma repercussão hemodinâmica associada ou secundária à depressão alastrante (VINCENT, 1998).

Fenômeno da depressão alastrante

Estudos do neurofisiologista brasileiro, Aristides Leão (1944), levaram a descrição do fenômeno por ele denominado depressão alastrante cortical. Tal fenômeno consiste em uma depressão da atividade elétrica cerebral que, quando induzida por meio experimental, propagava-se pelo córtex cerebral em todas as direções numa velocidade muito baixa, de aproximadamente 3 a 4 mm/min.

Estímulo elétrico tetânico, estímulos mecânicos como pressão ou punção no cortéx, pH alcalino, baixa osmolaridade e estímulos químicos com íons potássio ou glutamato são fatores desencadeantes da depressão alastrante (SOMJEN, 2001).

Fotofobia, fonofobia e osmofobia, podem estar presentes durante uma crise de migrânea, e estudos eletrofisiológicos demonstraram que essas condições estariam relacionadas com uma hiperxcitabilidade cortical (AMBROSINI *et al*., 2003; PERES, 2005).

Apesar de a depressão alastrante ser um dos possíveis mecanismos que explica a aura migranosa, sua ligação com a gênese da migrânea ainda é muito controversa, devido à falta de demonstração inquestionável de sua existência em humanos, *in vivo* (LAURITZEN, 1994; NOZARI, *et al*., 2010). Porém demonstrou-se evidência da existência de depressão alastrante em um

paciente em estado de coma após um trauma crânio encefálico (MAYEVSKY *et al*., 1996).

Teoria trigêmino-vascular

Em meados dos anos 80 surgiu o primeiro estudo que relacionava a interação entre neurônios e vasos sanguíneos à origem da migrânea. Dessa interação, ressaltando-se ainda a influência de neurotransmissores e neuromoduladores, surgiu a teoria trigêmino-vascular para a origem da migrânea (MOSKOVITZ, 1984). Este estudo se baseou no fato de que substâncias neurotransmissoras e neuromoduladoras que estariam envolvidas na fisiopatologia da cefaleia também estariam envolvidas em mecanismos inflamatórios ao redor do vaso sanguíneo, e eram mediadas por estímulos neurogênicos conduzidos pelo ramo oftálmico do trigêmeo.

A dor de cabeça, segundo essa teoria, seria resultante da interação entre a ativação de nociceptores de estruturas intracranianas e uma redução do funcionamento do das vias endógenas de controle da dor. Assim, estímulos como alterações de níveis hormonais, estresse, ingestão de alguns alimentos ou álcool, jejum, provocariam a ativação da crise migranosa, no tronco cerebral, por meio da ativação de fibras trigeminais, que levariam à liberação dos peptídeos vasoativos em terminações nervosas sensoriais (CICIARELLI, 2005).

Fibras nervosas presentes nas paredes dos vasos cranianos contêm substâncias neurotransmissoras vasoativas que são liberadas durante a passagem do estímulo nervoso. Estes neurotransmissores interagem com substâncias de efeito vasorregulador encontradas no sangue e atuam mutuamente na regulação do tônus vascular (VINCENT, 1998).

Nos vasos encontramos as fibras simpáticas, que se originam nos gânglio cervical superior e contêm neurotransmissores vasoconstrictores como a noradrenalina e o neuropeptídeo Y, as fibras parassimpáticas, originadas no gânglio esfenopalatino e que contém neurotransmissores vasodilatadores como a acetilcolina e ainda encontramos as fibras tipo C amielínicas originadas de trigêmeo, que contêm neurotransmissores e neuromoduladores como a

substância P e o peptídeo relacionados ao gene da calcitonina (CGRP), ambos os vasodilatadores (SPECIALI, 2011).

Sugere-se que a migrânea curse com hiperexcitabilidade do córtex cerebral, o que torna susceptível o surgimento da depressão alastrante (WELCH *et al*., 1990) e posteriormente a ativação do sistema trigêmino-vascular (CHARLES, 2009). Essa ativação trigeminal foi demonstrada pela expressão do pró-oncogene c-fos no núcleo do trigêmeo provocado pela passagem da depressão alastrante (MOSKOVITZ; NOZAKI; KRAIG, 1993).

Importância dos neurotransmissores e neuromoduladores

- **Glutamato**

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC), sendo um produto do ciclo de Krebs do metabolismo intermediário. Os receptores do glutamato são divididos em duas categorias. A primeira corresponde aos receptores ionotrópicos N-metil-D-aspartato (NMDA), a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato (AMPA) e Kainato, a segunda, os metabotrópicos, que envolvem a proteína G (CONN; PIN, 1997).

A remoção do glutamato do meio extracelular e da fenda sináptica se dá por meio de enzimas e transportadores do glutamato presentes nos neurônios e nas células da glia. Não existe um mecanismo específico para a sua remoção (DANBOLT, 2001). Quando os mecanismos de manutenção das concentrações fisiológicas de glutamato falham, os níveis desse neurotransmissor aumentam a ponto de poder causar morte celular por excitotoxidade (CHOI, 1992).

Crises prolongadas de migrânea levam ao surgimento da alodinia, sintoma decorrente da sensibilização secundária do sistema trigeminal (BURSTEIN, 2000). Caso o neurônio aferente primário seja repetitivamente estimulado, ocorre liberação contínua do glutamato na sinapse com o neurônio de segunda ordem, que irá eliminar os íons magnésio dos receptores NMDA fazendo com que o mesmo fique liberado para a entrada dos íons cálcio, levando a uma alteração da célula (CICIARELLI, 2005). Assim, pode-se dizer que o glutamato tem papel fundamental no mecanismo de da sensibilização central, que é tido como um dos mecanismos da migrânea (PERES, 2004).

- **Serotonina**

A serotonina é sintetizada a partir do aminoácido triptofano, encontrado em alimentos ricos em proteínas. Os corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos encontram-se dentro e ao redor dos núcleos da rafe e na linha média do tronco cerebral. Os receptores da serotonina, os 5-hidroxitriptamina (5-HT), são divididos em sete grupos (5-HT 1-7), sendo todos acoplados à proteína G com exceção do 5-HT 3, sendo cada receptor dividido em cinco subunidades, A, B, D, E e F (BONATE, 1991).

Um dos primeiros estudos que mostra a relação entre a serotonina e a fisiopatologia da migrânea foi realizado no início dos anos 60, quando foi demonstrado que migranosos apresentam maiores níveis urinários de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), que é um metabólito da serotonina (VINCENT, 1998).

Os principais locais onde a serotonina é encontrada no humano são nas células enterocromafins do trato gastrointestinal e nas plaquetas, sendo estas últimas as responsáveis por armazenar 99% da serotonina periférica por meio de recaptação pelos transportadores de membrana (BONATE, 1991; CELADA; MARTIN; ARTIGAS, 1994).

O armazenamento e os mecanismos de transporte da serotonina são altamente correlacionados tanto nas plaquetas, quanto nos neurônios serotoninérgicos, o que permitiu utilizar plaquetas como um modelo confiável do sistema serotoninérgico central (PLETSCHER; LAUBSCHER, 1980; DA PRADA, 1988).

Durante as crises de migrânea, os níveis de serotonina encontram-se consideravelmente diminuídos (FERRARI *et al*., 1989). Em associação a outros neurotransmissores, a serotonina teria papel fundamental nos sintomas de origem cerebral que precedem ou acompanham a migrânea, como por exemplo, alterações de humor, náuseas e vômitos (CICIARELLI, 2005).

- **Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)**

O CGRP é um peptídeo encontrado em regiões discretas dos SNC e sistema nervoso periférico e fibras nervosas que contém o peptídeo inervam

praticamente todos os sistemas corporais (VAN ROSSUM; HANISCH; QUIRON, 1997). Sabe-se que o CGRP regula sistema cardiovascular, media a inflamação neurogênica e modula as aferências nociceptivas (RADDANT; RUSSO, 2011).

O estudo da relação entre o CGRP e a migrânea é recente. A primeira pesquisa aconteceu em 1990, quando foram observados níveis sanguíneos elevados dessa substância durante crises de migrânea (GOADSBY; EDVINSSON; EKMAN, 1990). Após a observação dessa relação, outro estudo foi realizado mostrando que a injeção intravenosa de CGRP desencadeia cefaleia de intensidade moderada a grave (LASSEN *et al*., 2002).

Em condições normais, com níveis de CGRP dentro do esperado, os estímulos sensoriais não provocam reações anormais, porém, alguns fatores desencadeantes da migrânea podem elevar os níveis desse peptídeo e induzir um aumento de sensibilidade aos mesmos estímulos sensoriais (RUSSO, 2015).

O CGRP encontrado no sistema trigeminal tem papel na vasodilatação, inflamação neurogênica e sensibilização periférica que ocorre na migrânea, bem como poderia ter influência também sobre a fotofobia, a sensibilização central e a depressão alastrante cortical (RUSSO, 2015).

Fibromialgia

A fibromialgia acomete mais de 4% da população e é caracterizada por dor generalizada de caráter crônico (WOLFE *et al*., 1995; THOPSON; LETTICH; TAKESHITA, 2003). Ocorre mais comumente em mulheres, numa proporção de 4-9:1. A dor sentida por pacientes com fibromialgia causa uma importante incapacidade laboral semelhante aos pacientes com artrite reumatoide (RUSSELL *et al*., 1992).

No início do século XX, um neurologista chamado Gowers criou o termo fibrosite para um grupo de pacientes que se queixavam de dores musculares difusas (WESSELY; HOTOPF, 1999). A fibromialgia continuou sendo estudada, mas sem consenso entre os pesquisadores no que diz respeito a nomenclatura e a etiologia. Na década de 1970, criou-se o nome fibromialgia para

representar um grupo de pacientes que apresentava dor muscular generalizada sem causa definida. Em 1972, Smythe descreveu a dor generalizada e os *tender points* (INANICI; YUNUS, 2004). Em 1990, o ACR estabeleceu os primeiros critérios para classificação da fibromialgia, que envolviam dor corporal crônica e generalizada e presença de, pelo menos, 11 dos 18 tender points que haviam sido estabelecidos, e esses sintomas deveriam ter um tempo de duração superior à três meses (WOLFE *et al*., 1990).

Em 2010, de acordo com o ACR, os *tender points*, que eram a principal característica da doença, deixaram de fazer parte dos critérios de diagnóstico da doença. Atualmente, para se caracterizar um indivíduo com fibromialgia, o mesmo deverá relatar dor em pontos pré-estabelecidos, não havendo a necessidade de se fazer a dígito-pressão. Esses pontos dolorosos se referem ao índice da dor generalizada e devem ser assinalados de acordo com sintomatologia dolorosa apresentada nos últimos sete dias. Além do índice de dor, o paciente também terá uma pontuação referente aos sintomas encontrados, o que corresponde à escala de gravidade dos sintomas que, assim como o índice de dor, deve ser respondido de acordo com os sintomas apresentados nos últimos sete dias. Com relação à escala de gravidade dos sintomas, os itens avaliados correspondem a: fadiga, sono não reparador e sintomas cognitivos e somáticos. Tanto a dor quanto os demais sintomas devem se fazer presentes por um período superior a três meses (WOLFE *et al*., 2010).

A fibromialgia, por muito tempo, foi considerada uma alteração reumatológica, porém, os estudos vêm mostrando uma série de alterações no sistema nervoso dos pacientes, o que faz pensar na fibromialgia como sendo uma doença do encéfalo (VALENÇA *et al*., 2009). Seu mecanismo fisiopatológico ainda não está estabelecido, porém estudos apontam para anormalidades no processamento da dor nesses pacientes, bem como alterações no sistema nervoso (VALENÇA *et al*., 2009).

Processamento da dor na fibromialgia

Pacientes com fibromialgia apresentam sensibilidade aumentada, muitas vezes com sensação desagradável, a vários estímulos, como calor, frio,

estímulos mecânicos, ainda que esses sejam aplicados de maneira tênue. Geralmente, a resposta apresentada por esses indivíduos a esses estímulos é dolorosa, muito embora quando aplicados em indivíduos saudáveis, esses mesmos estímulos sejam inofensivos (BRADLEY, 2009). Uma possível resposta para esse aumento de sensibilidade à dor é o aumento das aferências sensitivas, mediadas por eventos do SNC que se assemelham ao que ocorre na sensibilização central, associada a uma função prejudicada do sistema endógeno de analgesia (BRADLEY, 2008; BRADLEY, 2009).

Há indício que pacientes com fibromialgia apresentem desequilíbrio entre mecanismos excitatórios e inibitórios do controle da dor, decorrente do comprometimento do sistema modulatório da dor no SNC. Este desequilíbrio leva a percepção inadequada tanto de estímulos ambientais quanto de estímulos internos (VALENÇA *et al*., 2009).

O óxido nítrico promove uma liberação exagerada de aminoácidos excitatórios e substância P dor terminais aferentes pré-sinápticos, o que torna os neurônios do corno dorsal da medula hiperexcitáveis. As células do corno dorsal da medula são ativadas pelo óxido nítrico, prostaglandinas, substância P, adenosina trifosfato e aminoácidos excitatórios. As células da glia, que anteriormente pensava-se não ter função sobre a sinalização da dor, liberam citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico, prostaglandinas, espécies de oxigênio reativo, adenosina trifosfato e aminoácidos excitatórios, como o glutamato, substância P e CGRP. Estas substâncias, além de aumentarem à liberação de aminoácidos excitatórios e substância P nas fibras A e C, que fazem sinapse no corno dorsal da medula, aumentam ou prolongam a hiperexcitabilidade dos neurônios de segunda ordem no corno posterior da medula, o que leva a estados de dor. O aumento ou prolongação da excitabilidade nesses neurônios é considerado como o grande responsável pelo baixo limiar de dor e relato de alta intensidade de dor nas pessoas com síndromes de dor neuropática (BRADLEY, 2008).

Sistema neuroendócrino e fibromialgia

Em situações de estresse, o sistema neuroendócrino, junto com o sistema nervoso autônomo, prepara o organismo para condições de fugir ou lutar, é ativado a fim de suprimir quadros álgicos (VALENÇA *et al*., 2009).

Existem evidências que mostram que, na fibromialgia, há disfunção do hipotálamo, principalmente acometendo o eixo hipófise-hipotálamo-adrenal (MACEDO *et al*., 2008). A resposta desse eixo a estímulos estressores leva a um aumento de neurotransmissores e neuropeptídios. Pacientes com fibromialgia apresentavam níveis menores de aminas biogênicas no líquido cefalorraquidiano (RUSSELL *et al*., 1992) além de níveis elevados de glutamato (LEGANGNEUX *et al*., 2001; PERES *et al*., 2004; SARCHIELLI *et al*., 2007).

Substância P, β endorfinas, dinorfina A, MEAP, serotonina, norepinefrina, dopamina, homocisteína, NGF, nociceptina, glutamato, GDNF, somatostatina, BDNF e hipocretina são substâncias que se encontram com níveis alterados no LCR de pacientes com fibromialgia (SILVA-LIMA; VALENÇA, 2015).

Indivíduos com fibromialgia apresentam pouca tolerância para estímulos auditivos e olfatórios (McDERMID; ROLLMAN; McCAIN, 1996). A percepção aumentada de estímulos desagradáveis sugere que as respostas neurais para estímulos aferentes estejam aumentadas na fibromialgia, o que caracteriza a alodinia. Essa alteração da percepção levou a se sugerir que na fibromialgia existe uma disfunção do sistema endógeno de proteção (VALENÇA *et al*., 2009).

Estresse e fibromialgia

Sugere-se que a fibromialgia pode surgir a partir de estresse agudo, pode ser secundária a doença de caráter mais grave ou ainda ser decorrente de outras condições de dor (PERES; GONÇALVES; PERES, 2009). Esses gatilhos que podem estar envolvidos na fisiopatologia da fibromialgia incluem traumas ou injúrias mecânicos/físicos (doença aguda, injúria física, cirurgia, acidente automobilístico) e estressores psicossociais (estresse crônico, trauma emocional, abuso emocional, físico ou sexual) (BRADLEY, 2008).

Assim sendo, tanto o estresse físico como o psicossocial podem desencadear o desenvolvimento de dor corporal crônica e generalizada, até bem pouco tempo considerada um dos critérios de classificação para a fibromialgia (BRADLEY, 2008). Estressores psicossociais também podem afetar a intensidade da dor associada à fibromialgia, pois é visto que alguns pacientes frequentemente relatam que suas dores aumentam quando os mesmos são expostos a estressores psicossociais (BRADLEY, 2008).

Muitos pacientes relatam que o início dos sintomas dolorosos ocorreu após um grande estresse fisiológico ou psicológico. Estudo envolvendo 77 pacientes com fibromialgia observou que mais da metade apresentava níveis significativos de sintomas de transtorno do estresse pós-traumático (COHEN, 2002). Outro estudo avaliou 55 homens que participaram de combates militares e tiveram o desenvolvimento do transtorno de estresse pós-traumático, e observou-se que quase metade deles tinha o diagnóstico de fibromialgia (AMITAL, 2006). Alguns achados sugerem que experiências traumáticas graves na infância podem servir como fator de disfunção neuroendócrina em adultos que tem fibromialgia. Essas informações levam a pensar na fibromialgia como uma doença relacionada ao estresse (WEISSBECKER, 2006).

Sistema nervoso autônomo

As anormalidades do SNA podem contribuir para o aumento da dor e outros problemas clínicos associados à fibromialgia por meio de alterações nas respostas fisiológicas necessárias para manter a forma eficaz do estresse e inibição da dor (BRADLEY, 2009).

As alterações no SNA incluem vasoconstricção micro circulatória e hipotensão ortostática. A dificuldade em manter os níveis de pressão sanguínea contribui para alguns sintomas desagradáveis frequentemente associados à fibromialgia, como fadiga e tontura, bem como afeta as respostas fisiológicas dos estressores (BRADLEY, 2008).

Alterações morfológicas no cérebro

Estudos mostram que existe uma associação entre dor e alterações morfológicas do cérebro, apontando para redução do volume da substância

cinzenta naqueles que sofrem com dor crônica (WOOD, 2010). A perda de substância cinzenta é proporcional ao tempo de expressão da sintomatologia da fibromialgia e essa perda ocorre principalmente em áreas associadas à modulação da dor e do estresse como o cíngulo, a ínsula, o córtex fronto-medial, o giro parahipocampal e o tálamo. Assim reforça-se a ideia de que a fibromialgia é uma doença relacionada ao estresse e também à sensibilização das vias da dor no SNC (VALENÇA *et al*., 2009).

Mecanismos fisiopatológicos da dor e sensibilização central

Em modelos clássicos de dor, os estímulos dolorosos são captados pelas fibras aferentes primárias do tipo A e C e transmitidos ao corno dorsal da medula, onde são liberados aminoácidos excitatórios e substância P, que irão ativar os neurônios de segunda ordem e esses, em seguida, levarão o estímulo para o cérebro pelo trato espinotalâmico, espinorreticular, espinomesencefálico e sistema espinopontoamigdaliano. Esses estímulos, antes de atingirem as regiões cerebrais, como o tálamo, o córtex somatossensorial insular e o cíngulo anterior, são modulados por vias inibitórias descendentes do tronco encefálico que liberam neurotransmissores como a noradrenalina, serotonina e endorfinas (BRADLEY, 2009). Outros neurônios emitem projeções para as regiões do hipotálamo, formação reticular, substância cinzenta periaquedutal, núcleo medial e intratalâmico e estruturas encefálicas responsáveis pelas respostas neuroendócrinas e emocionais da dor (BRADLEY, 2008).

Diante de uma exposição intensa e prolongada a estímulos dolorosos, há um aumento dos sinais aferentes, acarretando no aumento da liberação de aminoácidos excitatórios e substância P (BRADLEY, 2009). A presença intensa do glutamato, principal aminoácido excitatório, faz com que haja influxo de íons cálcio, de modo a ativar a óxido nítrico sintetase e aumentar a produção de óxido nítrico, que irá se difundir para fora do neurônio de segunda ordem tornando-o hiperexcitável (BRADLEY, 2009). Essa estimulação persistente dos nociceptores gera dor espontânea, redução do limiar álgico e hiperalgesia (ROCHA *et al*., 2007).

Os sistemas modulatórios da dor parecem estar prejudicados nos pacientes com FM, causando um desequilíbrio entre os mecanismos

excitatórios e inibitórios da dor (CICIARELLI, 2005). A sensibilização central dos neurônios nociceptivos no corno dorsal da medula, devido à ativação dos receptores de NMDA, que desencadeará a dor, por meio do desequilíbrio entre impulsos inibidores e facilitadores nos tratos descendentes do tronco encefálico para o corno dorsal da medula aparece ser a causa da hipersensibilidade à dor (ROCHA *et al*., 2007). O glutamato parece estar relacionado à depressão alastrante, a ativação trigeminovascular e a sensibilização central (VALENÇA *et al*., 2009).

Algumas substâncias relacionadas à dor, seja no seu desencadeamento, seja na sua modulação, parecem estar ligadas às condições de dor crônica, como migrânea e fibromialgia. Algumas delas já foram mensuradas no plasma, mas as medidas mais relacionadas ao SNC, como seus níveis no LCR, ainda não foram realizadas. Ocitocina, vasopressina e óxido nítrico são substância que, de alguma maneira, participam dos mecanismos da dor.

Ocitocina

A ocitocina é um nonapeptídeo, constituído pelos aminoácidos Cis-Tir-Ile-Gln-Asn-Cis-Pro-Leu-GliNH_2, produzido pelo hipotálamo e armazenado pela neurohipófise com peso molecular de 1007 KDa. Possui uma vida média na circulação sanguínea de aproximadamente 5-10 minutos. É sintetizado sob a forma de pró-ocitofisina, primariamente pelos neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo e armazenado na neurohipófise. Quando os impulsos nervosos chegam aos núcleos paraventriculares, o hormônio é imediatamente liberado a partir dos grânulos de secreção nas terminações nervosas pelo mecanismo de exocitose, sendo absorvido para dentro dos capilares adjacentes. Dentre suas funções destacam-se a contração uterina durante o trabalho de parto, a ejeção do leite durante o reflexo de lactação, regulação cardiovascular, atividade sexual, aprendizado e memória (WANG *et al*., 2013).

Há muito tempo os efeitos analgésicos da ocitocina vem sendo investigados, seja em humanos, seja em modelos experimentais. Estudos ainda divergem com relação a analgesia por meio da administração de

ocitocina (GUR; OKTAYOGLU, 2008; SCHWEINHARDT, P.; SAURO, K.M.; BUSHNELL, 2008; TOMMASO *et al*., 2009).

A ocitocina presente no SNC relaciona-se à modulação da dor (WANG et al., 2013) e tem capacidade de bloquear a atividade nociceptiva das fibras Aδ e fibras C, sem interferir na atividade das fibras não nociceptivas (ROJAS-PILONI, 2007; HOBO, 2012).

Havendo o bloqueio da atividade das fibras Aδ e C, é de se esperar que ocorra uma interferência na sintomatologia dolorosa tanto da migrânea quanto da fibromialgia, ou ainda que esse bloqueio seja decorrente de concentrações de ocitocina alteradas no sistema nervoso central, já que essa substância é liberada mediante condições dolorosas que podem ser interpretadas pelo organismo como um sinal de alerta.

Vasopressina

A vasopressina, também conhecida como hormônio antidiurético, é uma substância muito parecida com a ocitocina. Também é um nonapeptídeo constituído pelos aminoácidos Cis-Tir-Fen-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-GliNH_2 e tem peso molecular de 1084 DKa. É sintetizado sob a forma de pró-pressofisina, primariamente nos neurônios do núcleo supra-óptico do hipotálamo e armazenado na neurohipófise. Assim como ocorre com a ocitocina, a liberação da vasopressina também ocorre por meio de exocitose, após a descarga de impulsos nos núcleos supra-ópticos. A principal função desse hormônio está relacionada à diminuição da diurese (LUDWIG; LENG, 2006).

Assim como a ocitocina, a vasopressina também atua como modulador da nocicepção. Estudos realizados com seres humanos mostram que a liberação da vasopressina ocorre mediante a estreita regulação de opioides, o que poderia sugerir que a vasopressina tenha um papel analgésico (MILLAN; SCHMAUSS; MILLAN *et al*., 1984).

Óxido nítrico

É sintetizado a partir da L-arginina, por meio da óxido nítrico sintetase, principalmente nos gânglios da raiz dorsal da medula. Essa substância tem um

importante papel na ligação entre os tecidos nervosos periféricos e o SNC, onde se incluem as vias nociceptivas (CARVALHO; LEMÔNICA, 1998).

O óxido nítrico tem importante papel em processos bioquímicos, como vasodilatação e respostas imunológicas, e ainda tem função de neurotransmissor (MONCADA; PALMER; HIGGS, 1991). Estudos em modelos animais sugerem que o óxido nítrico é um importante transmissor das vias dolorosas na medula espinhal e que essas vias podem ser sensibilizadas pela ativação da óxido nítrico sintetase e sugerem ainda que inibidores da óxido nítrico sintetase reduzem a sensibilização central nos modelos de dor persistente (ASHINA *et al*., 1999).

Estudo em mulheres com fibromialgia e observou intensa atividade da óxido nítrico sintetase e pouca atividade da enzima arginase (ÇIMEN, 2009). O aumento da síntese de óxido nítrico está associado à intensidade da dor sentida pelos pacientes com fibromialgia e a atividade excitatória também é um fator desencadeante da síntese de óxido nítrico. Tais fatos parecem ser fundamentais para o desenvolvimento da hiperalgesia que se associa a condições de dor crônica, como a fibromialgia e a migrânea (LARSON, 2000).

A dor é a principal característica tanto da migrânea quanto da fibromialgia. Muitas substâncias parecem estar envolvidas na origem da dor nessas duas condições. Sabe-se que a ocitocina tem papel de amenizar condições álgicas e que o óxido nítrico tem papel oposto. Diante dessa relação das substâncias com a dor, houve o interesse de se investigar seus papéis com relação à sintomatologia dolorosa em ambas as doenças por meio da análise de suas concentrações no LCR.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Dosar as concentrações de ocitocina, vasopressina e óxido nítrico no LCR de mulheres com migrânea, fibromialgia ou ambas.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar as concentrações da ocitocina, da vasopressina e do óxido nítrico entre mulheres que apresentem apenas migrânea, apenas fibromialgia ou ambas.
- Correlacionar as contrações da ocitocina, da vasopressina e do óxido nítrico com a sintomatologia envolvida em ambas as doenças, depressão, ansiedade, alterações do sono, estresse e fadiga.

MÉTODOS

4 MÉTODOS

A tese é composta por duas partes envolvendo pacientes com migrânea, fibromialgia ou ambas. O estudo inicial consiste em mensurar concentrações de ocitocina, vasopressina e óxido nítrico no LCR. O segundo consiste na caracterização do impacto da cefaleia, depressão, ansiedade, alterações no sono, estresse e fadiga, sintomas comuns a migrânea e fibromialgia e a correlação com as substâncias pesquisadas.

Amostra

A amostra foi composta por 33 mulheres. A idade variou entre 29 e 65 anos com média de 43 anos. Essas mulheres encontravam-se internadas para realização de cirurgias ginecológicas de eleição. O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de maio/2014 a agosto/2016. Todas são informadas sobre todo o procedimento da pesquisa que foi realizado em três etapas:

- *Primeira etapa (avaliação clínica):* todas as participantes responderam a questionários referentes à presença de dor de cabeça, presença de dor corporal e características dessas dores; depressão e ansiedade; percepção de estresse; gravidade da fadiga; alterações do sono e sonolência diurna.
- *Segunda etapa (coleta de material):* participaram desta etapa apenas as mulheres que estavam internadas no referido hospital para a realização de procedimento cirúrgico de eleição, sendo coletado um ml de LCR durante o procedimento de raquianestesia.
- *Terceira etapa (análise hormonal)*: análise das concentrações hormonais.

Foram convidadas a participar da pesquisa 54 mulheres, porém após a explicação do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A), 13 delas se mostraram contrárias à coleta de material e oito não aceitaram responder aos questionários.

Instrumentos da pesquisa

- Questionário para triagem de migrânea (Apêncice B)

As pacientes responderam a um questionário baseado nos critérios da ICHD-3 para classificação da migrânea (OLESEN *et al*., 2013). O questionário continham perguntas a respeito episódios de cefaleia, intensidade, localização, duração e sintomas mais comuns encontrados na migrânea.

Critérios para migrânea de acordo com IHS

A. Pelo menos cinco episódios de cefaleia preenchendo os critérios de B a D.

B. Episódios de cefaleia com duração de 4 a 72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso)

C. A cefaleia tem, pelo menos, duas das quatro características seguintes:

    1. Localização unilateral
    2. Pulsátil
    3. Dor moderada ou grave
    4. Agravamento por atividade física de rotina ou seu evitamento (por exemplo, caminhar ou subir escadas)

D. Durante a cefaleia, pelo menos, um dos seguintes:

    1. Náuseas e/ou vômitos
    2. Fotofobia e fonofobia

- Questionário para triagem da fibromialgia (Apêndice C)

Este questionário baseou-se nos critérios do ACR (2010), onde constavam questões referentes presença de dor generalizada ocorrida nos últimos sete dias e presença de sintomatologia somática graduada de 0 (ausência) a 3 (sintomas percebido de forma mais intensa) (WOLFE *et al*., 2010). Também foi realizada a contagem dos *tender points* e investigação de

dor corporal crônica e difusa de acordo com o preconizado pelo ACR (1990) (WOLFE *et al*., 1990).

Critérios para diagnóstico da fibromialgia de acordo com o ACR (2010)

1. Índice de dor generalizada

Refere-se à presença de dor nos últimos sete dias nas seguintes áreas: mandíbula, ombro, braço, antebraço, quadril, coxa, perna, região cervical, torácica anterior e posterior, lombar e abdomem. Deve ser somado o total de áreas dolorosas.

2. Escala de gravidade dos sintomas

Refere-se intensidade dos seguintes sintomas sentidos nos últimos sete dias: fadiga, sono não reparador, sintomas cognitivos, sintomas somáticos. Esses sintomas serão graduados de 0 a 3, sendo 0 correspondente a não sensação e 3 uma sensação muito forte.

Para que um paciente seja diagnosticado com fibromialgia ele deve ter um índice de dor generalizada com um total de áreas dolorosas maior ou igual a sete, associado a um somatório da escala de gravidade dos sintomas maior ou igual a cinco, ou ainda, ter deve ter um índice de dor generalizada com um total de áreas dolorosas entre três e cinco, associado a um somatório da escala de gravidade dos sintomas maior ou igual a nove.

Critérios para diagnóstico da fibromialgia de acordo com o ACR (1990)

1. Dor em pelo menos 11 dos 18 *tender points* pré-estabelecidos
2. História de dor difusa há pelo menos três meses, envolvendo os quatro quadrantes corporais (ambos os hemicorpos e metade superior e inferior do corpo).

Os *tender points* se localizam nas áreas de inserção muscular e quando palpados desencadeiam dor. Para que seja considerado positivo, um tender point deve desencadear a dor quando é feita uma dígito-pressão de 4 kgf. Esses pontos são encontrados, bilateralmente, nos seguintes locais:

1) Suboccipital – na inserção do músculo suboccipital;

2) Cervical baixo – no terço inferior do músculo esternocleidomastóideo, correspondendo ao ligamento intertransverso de C5-C7;

3) Trapézio – ponto médio da borda superior;

4) Supra-espinhoso – acima da espinha da escápula e próximo a borda medial, na origem do músculo supra-espinhoso;

5) Segunda junção costocondral – lateral à junção, na origem do músculo peitoral maior;

6) Epicôndilo lateral – 2 cm distal ao epicôndilo;

7) Glúteo – no quadrante superior externo da nádega, na porção anterior do músculo glúteo médio;

8) Trocantérico – posterior à iminência do trocânter;

9) Joelho – no coxim adiposo, na linha medial do joelho.

- Questionário sobre o impacto da cefaleia - HIT-6 (*Headache Impact Test*^{TM}) (Anexo A)

O HIT é um instrumento utilizado para quantificar o impacto causado pela cefaleia nas habilidades dos indivíduos, sempre se referindo ao último mês. HIT-6 é o nome dado à versão do HIT, sendo composto por seis questões, o que torna o teste mais fácil de ser aplicado, apresentando as mesmas consistência e sensibilidade do HIT padrão (KOSINSKI *et al*., 2003).

- Escala hospitalar de depressão e ansiedade – HADS (Anexo B)

Inicialmente esta escala foi desenvolvida como meio de identificação de sintomas de depressão e ansiedade em pacientes sem alterações psiquiátricas que estivessem internados e posteriormente começou a ser utilizada em outros tipos de pacientes. É um instrumento composto de 14 perguntas, sete referentes à depressão e sete referentes à ansiedade. Uma das vantagens de

se utilizar esta escala é que os sintomas de distúrbios somáticos foram excluídos do questionário a fim de se evitarem vieses com relação à ansiedade ou a depressão que poderiam ser decorrentes do próprio internamento (MARCOLINO *et al*., 2007).

- Escala de estresse percebido (Anexo C)

Desenvolvida a fim de se mensurar o grau que os indivíduos percebem as situações como estressantes, a fim de que seja avaliada o quanto imprevisível, incontrolada e sobrecarregada é a vida do entrevistado (COHEN; KARMACK; MERMELSTEINM, 1983). Existem três versões para essa escala, com 14, 10 e 4 questões, sendo esta última utilizada em pesquisas por telefone. A versão a ser utilizada na presente pesquisa foi a 14, composta por 14 itens (LUFT *et al*., 2007).

- Escala de gravidade da fadiga (Anexo D)

É um instrumento composto por nove itens. Em cada item o indivíduo de responder de 1 a 7 para as afirmativas em relação à fadiga, sendo 1 correspondente a “discordo totalmente” e 7 a “concordo totalmente”. O escore superior a 28 é considerado indicativo da presença de fadiga (KRUPP *et al*., 1989). Este questionário foi traduzido para o português do Brasil e validado para a população brasileira (MENDES *et al*., 2008).

- Escala de sonolência de Epworth (Anexo E)

Esta escala foi desenvolvida após observações referentes à natureza e à ocorrência de sonolência diurna. Trata-se de uma escala que a probabilidade de adormecer em situações que envolvem atividades diárias, sugerindo a possibilidade de algum distúrbio do sono (insônia, sonambulismo, etc.) que durante a noite impede o paciente de ter um sono tranquilo, reparador e consequentemente provoca sonolência durante o dia (JOHNS, 1991).

Este questionário foi traduzido para o português do Brasil e validado para a população brasileira. É composto por oito questões que avaliam a possibilidade de dormir em cada uma das circunstâncias mencionadas. A cada questão será atribuída uma valor de 0 a 3. O escore total do questionário varia

de 0 a 24 pontos. Escores superiores a 10 sugerem sonolência diurna excessiva, sendo passível de investigação (JOHNS, 2009).

- Índice de qualidade de sono de Pittsburgh (Anexo F)

Foi desenvolvido com o objetivo de fornecer uma medida qualidade do sono, tomando por base o último mês e fornece o índice de gravidade e natureza do transtorno do sono (BUYSEE *et al*., 1989). É composto por 19 questões para serem respondidas pelo próprio paciente, juntamente com seu companheiro de quarto, caso exista. As questões são agrupadas em 7 componentes: qualidade subjetiva do sono, latência para o sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, transtornos do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunção diurna. Os pesos são distribuídos nos peso de 0 a 3 e as pontuações variam de 0 a 21, considerando que quanto maior o valor do escore total, menor será a qualidade do sono do indivíduo (BUYSEE *et al*., 1989).

Análise laboratorial

A coleta do material foi realizada por um médico residente, sob a supervisão de um médico anestesistas. O LCR foi coletado por meio de gotejamento a fim de minimizar chance de cefaleia pós-punção dural. O material foi acondicionado em ependorfs de 1,5 ml e congelado logo após a coleta em um freezer -30°C, recebendo como identificação a mesma numeração atribuída ao questionário.

Toda a análise laboratorial foi realizada no Laboratório de Neuroendocrinologia do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. As dosagens hormonais foram realizadas por radioimunoensaios específicos. Para cada hormônio, as amostras foram realizadas em um único ensaio ou em duplicata. Nos ensaios foram utilizados antissoros de coelho (antiOT ou antiAVP), peptídeo padrão para a marcação ^{125}I e anti-soro de cabra anti-IgG de coelho.

Para a determinação das concentrações de ocitocina e vasopressina utilizaram-se os tampões Na2HPO4 (0,062M) e Na2EDTA (0,013M) com 0,5% BSA em pH 7,5 e o peptídeo marcado com I125 foi de fonte comercial (DupontCo., Boston, MA, USA). A dose mínima para detecção foi de 0,04 pg/ml.

As concentrações do óxido nítrico foram mensuradas pela quantidade de nitrato, obtida pela técnica de quimiluminescência NO/ozônio. Os procedimentos foram realizados utilizando-se 20µL de LCR, os quais foram desproteinizados por incubação com 40µL de etanol 95% a 4°C por 30 minutos e, centrifugados por 5 minutos a 5000g. Amostras do sobrenadante (10µL) foram injetadas em um vaso de reação contendo um agente redutor (0,8% de cloreto de vanádio em HCl 1N a 95°C) que converte o nitrato em NO, em quantidades equimolares. O NO é aspirado, usando o gás hélio para a câmara de quimiluminescência do aparelho Sievers NO Analysis (Sievers 280 NOA, Sievers, Boulder, CO, EUA). A detecção do NO decorre de sua reação com o ozônio, emitindo luz vermelha. O fóton emitido é detectado e convertido em sinal elétrico.

Considerações éticas

Todas as participantes receberam informações detalhadas a respeito dos objetivos e condução da pesquisa, tendo as dúvidas esclarecidas. A aceitação em participar da pesquisa foi livre e o consentimento foi dado de forma escrita. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), sob CAAE 088725113.2.0000.5208 de acordo com a resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Análise estatística

Utilizou-se o programa GraphPad Prisma versão 5.0. Os dados serão mostrados como média±desvio padrão. O teste Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar o tipo de distribuição das variáveis estudadas. Quando as variáveis apresentavam uma distribuição normal utilizamos os testes paramétricos (teste t de Student), no caso contrário foi utilizado o teste não

paramétrico Mann-Whitney para comparações entre dois grupos, e os testes Anova e Kruskal-Wallis, respectivamente, para comparações de mais de dois grupos. As análises de correlação foram realizadas com os coeficientes de correlação de Pearson ou de Spearmam, para distribuições paramétricas e não paramétricas, respectivamente. Na análise das variáveis categóricas aplicamos o qui-quadrado ($\chi 2$) ou teste exato de Fisher, conforme a frequência esperada nas células. O nível de significância considerado como diferente estatisticamente foi $p<0,05$.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

A população do estudo foi composta por 33 mulheres, com idade variando entre 29 e 65 anos com média de 43,1±9,7 anos. A distribuição dos grupos foi realizada de acordo com a presença de história de cefaleia ao longo da vida, na presença da cefaleia, se esta é do tipo migranosa, e presença de fibromialgia. Conforme demonstrado da Figura 1, história de dor de cabeça ao longo da vida foi relatada por 28 mulheres, das quais 23 apresentavam cefaleia do tipo migranosa. Associação entre migrânea e fibromialgia foi encontrada em 11 mulheres. Não foram encontrados casos de mulheres que tivessem apenas a fibromialgia.

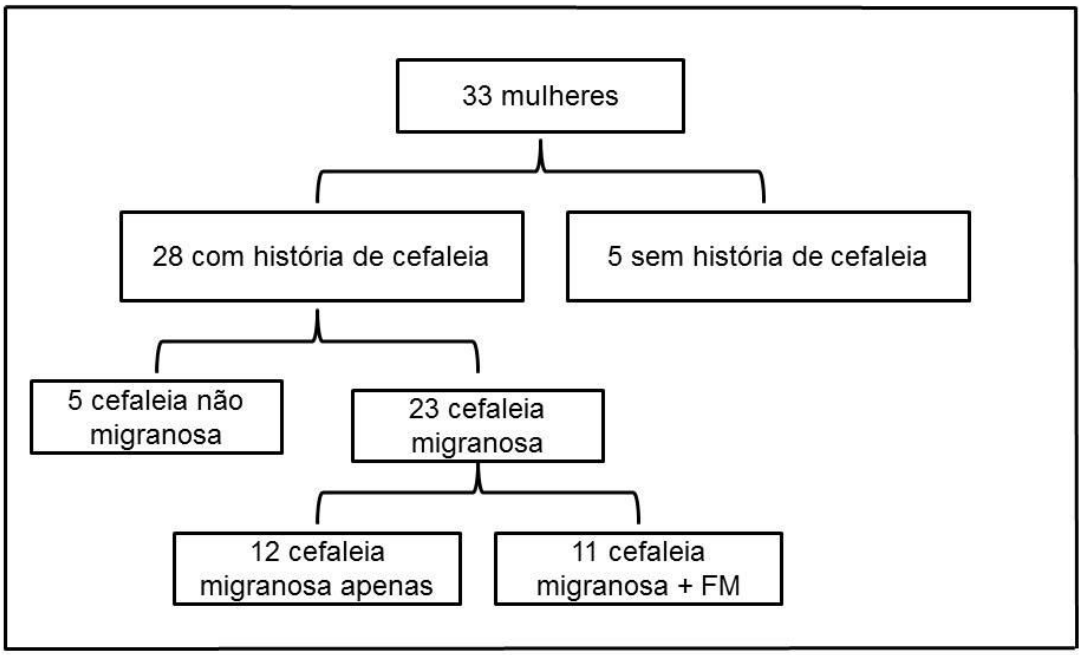


Figura 1. Distribuição das mulheres de acordo com história de cefaleia ao longo da vida, tipo de cefaleia e presença de fibromialgia.

Os níveis hormonais de ocitocina, vasopressina e óxido nítrico foram dosados, porém as concentrações da vasopressina foram inferiores a sensibilidade do teste. Dessa forma, a Tabela 1 mostra as concentrações médias de ocitocina e óxido nítrico nos diferentes grupos.

Tabela 1. Concentrações de ocitocina e óxido nítrico no LCR de mulheres sem e com cefaleia, cefaleia não migranosa e migranosa e migrânea apenas e migrânea+FM

	Concentração de ocitocina	**p***	**Concentração de óxido nítrico**	**p***
Sem cefaleia (n=5)	0,54±0,42	0,74	26,73±17,51	0,7
Com cefaleia (n=28)	0,66±0,14		20,46±5,7	
Não migrânea (n=5)	0,78±0,4	0,64	12,11±2,7	0,85
Migrânea (n=23)	0,64±0,15		22,29±6,9	
Migrânea apenas (n=12)	0,69±0,24	0,69	11,9±1,9	0,92
Migrânea+FM (n=11)	0,58±0,2		33,6±13,7	

FM fibromialgia
P* 0,05 teste exato de Fisher

A Tabela 2 mostra a distribuição dos grupos no que diz respeito aos escores obtidos nos questionários que avaliaram impacto da cefaleia, ansiedade, depressão, estresse, fadiga, sonolência e qualidade de sono.

Nas Figuras 2 a 8 estão representadas as correlações entre ocitocina e óxido nítrico e intensidade da dor de cabeça, avaliação dos sintomas de depressão e ansiedade, percepção do estresse, gravidade da fadiga, sonolência diurna e qualidade do sono, respectivamente.

Tabela 2. Caracterização da amostra divida nos grupos a serem estudados de acordo com os escores obtidos nos questionários HIT-6, HADS, escala de estresse percebido, escala de gravidade da fadiga, escala de sonolência de Epworth e índice de qualidade de sono de Pittsburgh

Variáveis	Sem história de cefaleia n=5	Cefaleia não migranosa n=5	Migrânea apenas n=14	Migrânea e fibromialgia n=9
Impacto da cefaleia HIT-6				
Nenhum impacto (36-49)				
Algum impacto (50-55)	-	3	-	-
Impacto substancial	-		4	-
(56-59)	-	1	2	-
Impacto grave				
(60-78)	-	1	8	9
Escala HADS ansiedade				
Improvável (0-7)	4	3	6	3
Possível (8-11)	1	-	1	3
Provável (12-21)	-	2	7	3
Escala HADS depressão				
Improvável (0-7)	5	4	7	4
Possível (8-11)	-	1	3	3
Provável (12-21)	-	-	4	2
Escala de estresse percebido				
Score ≤28	3	1	5	2
Score >28	2	4	9	7
Escala de gravidade da fadiga				
Sem fadiga (≤28)	5	4	8	1
Com fadiga (>28)	-	1	6	8
Escala de sonolência de Epworth				
Sonolência esperada	5	4	6	6
Sonolência excessiva	-	1	8	3
(>10)				
Escala de qualidade de sono de Pittsburgh				
Bom	4	1	1	-
Ruim	1	2	8	6
Distúrbio de sono	-	2	5	3

HIT-6 - Teste de impacto da cefaleia; HADS - Escala Hospitalar de depressão e ansiedade

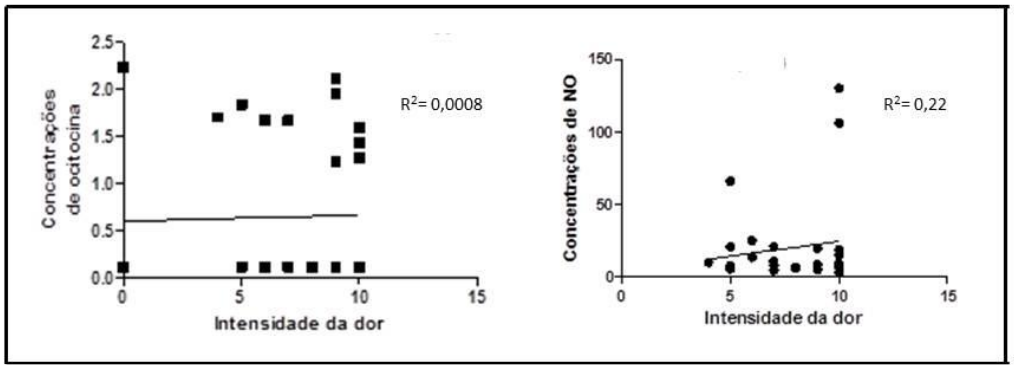


Figura 2. Correlação entre concentrações de ocitocina e intensidade da dor de cabeça (esquerda). Correlação entre concentrações de NO e intensidade da dor de cabeça (direita). NO (óxido nítrico). R2 (coeficiente de correlação de Spearmam).

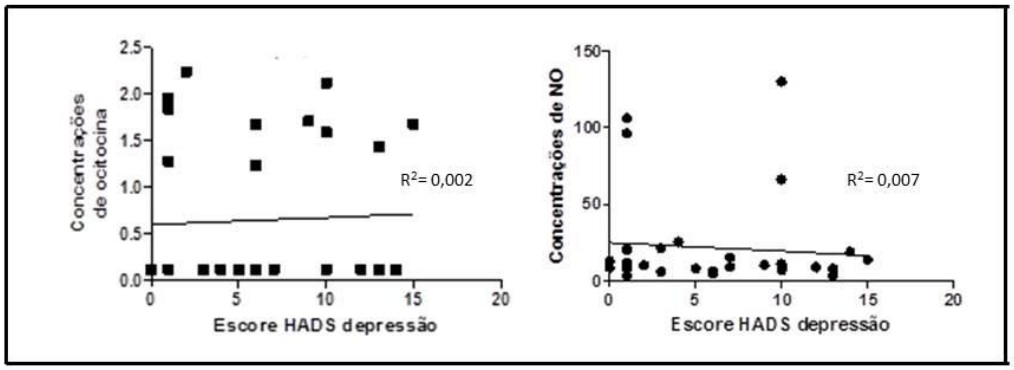


Figura 3. Correlação entre concentrações de ocitocina e escore da sintomatologia de depressão na HADS (esquerda). Correlação entre concentrações de NO e escore da sintomatologia de depressão na HADS (direita). HADS (escala hospitalar de depressão e ansiedade) NO (óxido nítrico). R2 (coeficiente de correlação de Spearmam).

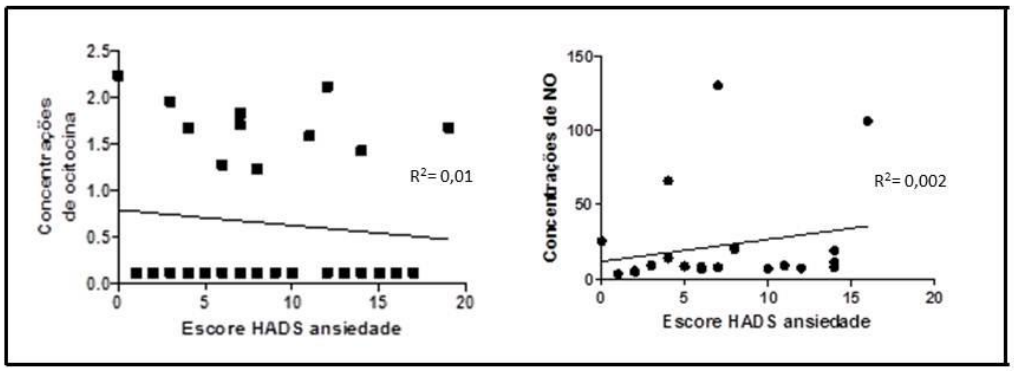


Figura 4. Correlação entre concentrações de ocitocina e escores da sintomatologia de ansiedade da escala HADS (esquerda). Correlação entre concentrações de NO e escore da sintomatologia de ansiedade da escala HADS (direita). HADS (Escala hospitalar de depressão e ansiedade). NO (óxido nítrico). R2 (coeficiente de correlação de Spearmam).

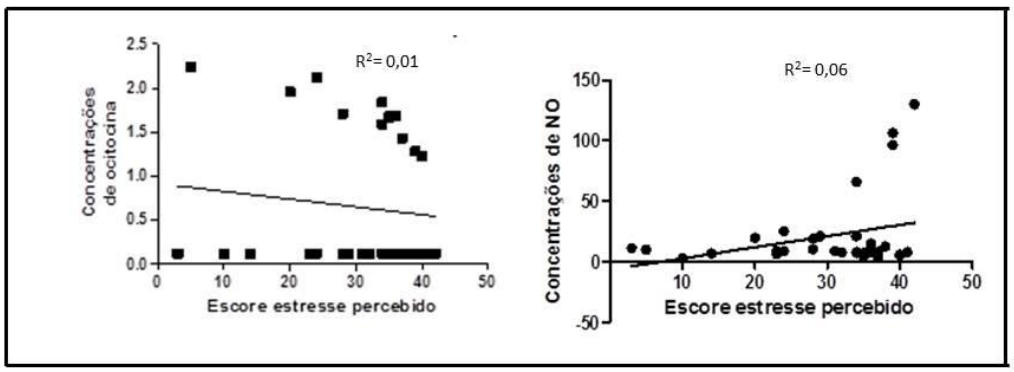


Figura 5. Correlação entre concentrações de ocitocina e escores da escala de estresse percebido (esquerda). Correlação entre concentrações de NO e escores da escala de estresse percebido (direita). NO (óxido nítrico). R2 (coeficiente de correlação de Spearmam).

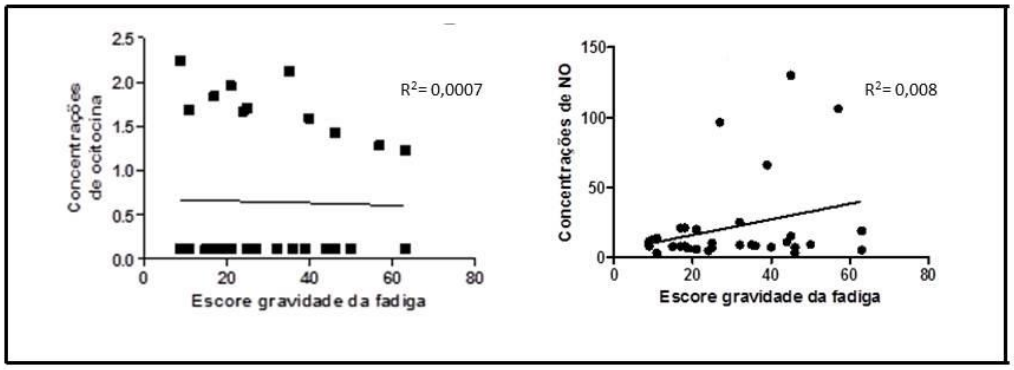


Figura 6. Correlação entre concentrações de ocitocina e escores da escala de gravidade da fadiga (esquerda). Correlação entre concentrações de NO e escore da escala de gravidade da fadiga (direita). NO (óxido nítrico). R2 (coeficiente de correlação de Spearmam).

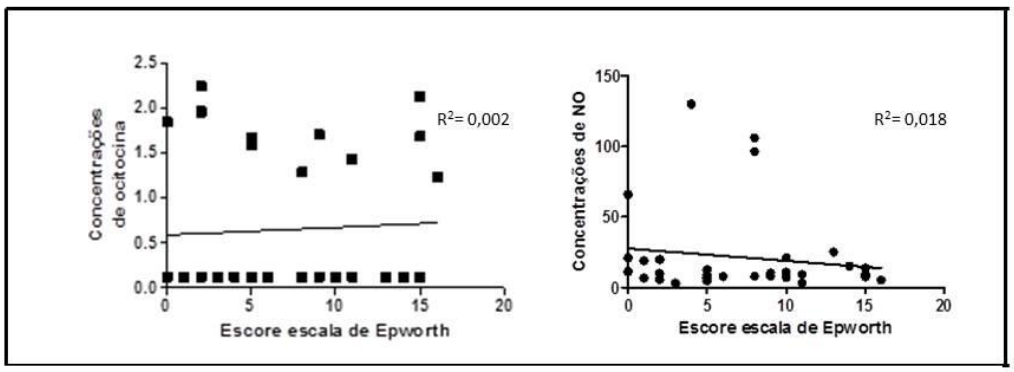


Figura 7. Correlação entre concentrações de ocitocina e escores da escala de sonolência de Epworth (esquerda). Correlação entre concentrações de NO e escore da escala de sonolência de Epworth. NO (óxido nítrico). R2 (coeficiente de correlação de Spearmam).

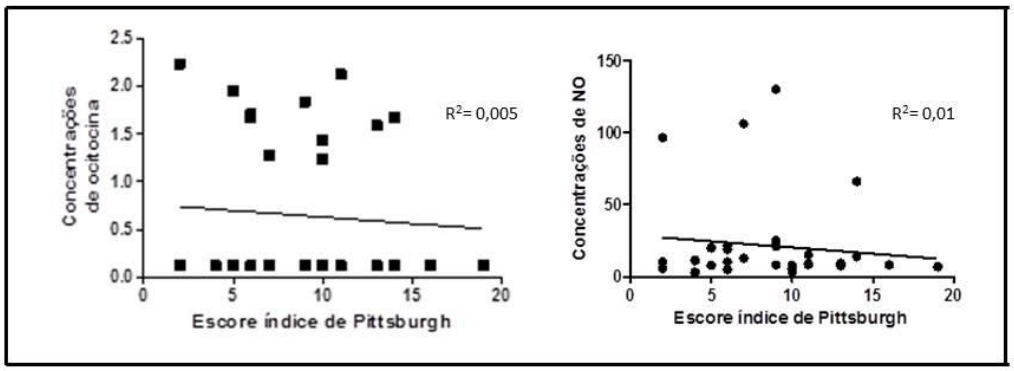


Figura 8. Correlação entre concentrações de ocitocina e escores do índice de qualidade de sono de Pittsburgh (esquerda). Correlação entre concentrações de NO e escore do índice de qualidade de sono de Pittsburgh (direita). NO (óxido nítrico). R2 (coeficiente de correlação de Spearmam).

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Ocitocina e óxido nítrico são duas substâncias envolvidas em condições álgicas. A ocitocina atua inibindo situações dolorosas e o óxido nítrico atua gerando sintomas de dor. As duas doenças investigadas neste trabalho apresentam a dor como uma das principais características. A hipótese do trabalho sugeriu que mulheres com migrânea e fibromialgia apresentariam LCR com menores concentrações de ocitocina e vasopressina e maiores concentrações de óxido nítrico e que essas concentrações poderiam justificar a condição dolorosa decorrente dessas doenças. Apesar de este estudo não ter encontrado diferença estatística entre as concentrações das substâncias e os grupos de mulheres que não apresentavam dor, mulheres apenas com migrânea e mulheres com migrânea associada à fibromialgia, foi possível observar que concentrações liquóricas de ocitocina eram menores no grupo que tinham migrânea e quando esta estava associada à fibromialgia, os valores eram ainda menores e também foi possível observar que as concentrações liquóricas de NO eram maiores no grupo que apresentavam migrânea e era ainda maior no caso de migrânea e fibromialgia juntas.

Em virtude do seu caráter antiálgico, esperava-se que os níveis de ocitocina estivessem baixos em pessoas que tivessem essas condições clínicas, uma vez que menores níveis de ocitocina poderiam acarretar em aumento da percepção de estímulos nociceptivos levando os indivíduos a ter experiência de dores de grande intensidade.

Várias substâncias já foram dosadas no LCR de pessoas que tem migrânea e fibromialgia, como por exemplo, glutamato, substância P, serotonina, somatostatina, entre outras (SILVA-LIMA; VALENÇA, 2015). Porém não foram encontrados estudos que envolvessem concentrações liquóricas de ocitocina em pacientes que tivessem migrânea ou fibromialgia. Os estudos que envolviam essas doenças e analisaram concentrações de ocitocina realizaram coleta de outros fluidos corporais que não o LCR.

O fato de o presente estudo ter escolhido a utilização do LCR consistiu na tentativa de coletar uma substância em local mais próximo de sua produção, visto que em outros locais, a tendência é que esta concentração diminua.

A análise das concentrações de ocitocina em outros líquidos corporais mostrou que as concentrações de ocitocina se mostram menores em pacientes com migrânea (PHILLIPS *et al*., 2006) e com fibromialgia (MAMELI *et al*., 2014), bem como em outras condições que desencadeiam dores crônicas (MADRAZO *et al*., 1987; YANG, 1994).

Além da sintomatologia dolorosa, também não foram observadas correlações entre a concentração de ocitocina e os escores que avaliavam a sintomatologia depressiva e ansiosa, assim como os escores que avaliaram fadiga, níveis de estresse e sonolência diurna e qualidade de sono.

Estudo envolvendo mulheres com fibromialgia demonstrou que as concentrações plasmáticas de ocitocina não diferiram entre o grupo controle e o grupo fibromialgia, porém observaram concentrações de ocitocina menores nos pacientes que tinham sintomatologia depressiva, assim como naqueles que apresentavam maiores escores de dor e elevados níveis de estresse. Além disso, também foi observada uma correlação negativa entre os escores de sintomas depressivos e ansiosos e as concentrações de ocitocina (ANDENBERG; UVNÃS-MOBERG, 2000).

Com relação às concentrações de ocitocina em pacientes com dor de cabeça, estudo envolvendo mulheres migranosas demonstrou que as concentrações urinárias dessa substância não diferiam em relação às mulheres sem história de cefaleia (POOLE; LIGHTMAN, 1988). Outro estudo envolvendo pacientes com cefaleias primárias demonstrou maiores concentrações de ocitocina no LCR nos indivíduos que tinham dor de cabeça, porém estes estavam recebendo ocitocina intranasal como forma de tratamento para a dor (WANG *et al*., 2013).

O óxido nítrico, que tem funções de alterar o tônus vascular, regulação de fluxo sanguíneo, também tem importante papel de modular a dor (KIGWELL, 2000). Devido a este modulação da dor, tivemos como hipótese

que as concentrações estariam elevadas em indivíduos com migrânea e fibromialgia. Porém, assim como na ocitocina, as concentrações liquóricas do óxido nítrico não apresentaram valor estatístico significante, embora estivessem mais elevadas nas mulheres com migrânea e migrânea associada à fibromialgia e também não foram evidenciadas relações entre a concentração de óxido nítrico e os escores que avaliavam a sintomatologia depressiva e ansiosa, assim como os escores que avaliaram fadiga, níveis de estresse e qualidade de sono.

Estudo envolvendo pacientes com fibromialgia mostrou que a atividade da enzima arginase, responsável por metabolizar a arginina, o precursor do óxido nítrico, era diminuída, enquanto a atividade da óxido nítrico sintetase era aumentada, tanto nos pacientes com fibromialgia quanto naqueles que tinham história de migrânea, o que sugeriu uma ligação entre as substâncias e algumas características clínicas da fibromialgia (ÇIMEN *et al*., 2009). Estudos ainda divergem com relação às concentrações de óxido nítrico em condições de dor (BRADLEY *et al*., 2000; OZGOCMEN, 2006).

Apesar de não termos encontrados resultados que apresentassem valor estatístico, este trabalho trás uma nova perspectiva sobre a forma de se estudar substâncias que se relacionem com a dor. A possibilidade de se coletar material no sistema nervoso central nos aproxima dos valores mais fieis das substâncias, minimizando perdas que ocorrem durante a difusão pelo corpo. Tanto a migrânea quanto a fibromialgia são doença de diagnósticos clínicos. Ainda não existem marcadores que permitam seus diagnósticos laboratoriais. A análise de substâncias relacionadas ao surgimento ou ao controle da dor poderia representar o início desse tipo de estudo.

Este trabalho apresentou limitações que podem justificar a não obtenção dos resultados esperados. O tamanho da população é um deles. Foi analisado o LCR de 33 mulheres. O seguimento do estudo com o aumento desta amostra pode embasar melhor o trabalho de modo a vir demonstrar a resposta esperada. Com relação a não correlação com os sintomas investigados por meio de questionários, podem existir questionários que sejam mais sensíveis aos aspectos analisados.

Apesar dos aspectos citados aspectos, o trabalho traz importantes pontos a serem analisados, como a busca por substâncias no sistema nervoso central a fim de observar suas concentrações o mais próximo possível do local de produção.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Este trabalho não encontrou diferença entre as concentrações liquóricas de ocitocina, vasopressina e óxido nítrico em mulheres sem história de dor de cabeça, com migrânea e com migrânea e fibromialgia, bem como não houve correlação entre estas substâncias e sintomatologia envolvida em ambas as doenças, depressão, ansiedade, alterações do sono, estresse e fadiga.

Não existem estudos que avaliem as concentrações liquóricas dessas substâncias em pacientes com migrânea e fibromialgia, de modo que, mesmo sem a obtenção de resultados com valor estatístico, este trabalho contribui com a comunidade científica por ser o primeiro a utilizar tais substâncias coletadas diretamente em estrutura do sistema nervoso central.

REFERÊNCIAS

ADLER, G.K.; GEENEN R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonimic nervous system functioning in fibromyalgia. **Rheum Dis Clin N Am**, v. 31, n. 1, p. 187-202, fev. 2005.

AMBROSINI, A.; NOORDHOUT, A.M.; SANDOR, P.S.; SCHOENEN, J. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. **Cephalalgia**, v. 23, Supp 1, p. 13-31, abr. 2003.

AMITAL, D.; FOSTICK, L.; POLLIACK, M.L.; SEGEV, S.; ZOHAR, J.; RUBINOW, A. *et al*. Post-traumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia syndrome: are they different entities? **J Psychosom Res**, v. 61, n. 5, p. 663-69, nov. 2006.

ANDENBERG, U.M.; UVNÃS-MOBERG, K. Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia syndrome patients. **Z Rheumatol**, v. 59, n. 6, p. 373-79, dez. 2000.

ASHINA, M.; BENDTSEN, L.; JENSEN, L.; LASSEN, L.H.; SAKAI F.; OLESEN, J. Possible mechanism of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. **Brain**, v. 122, n. 9, p. 1629-35, set. 1999.

BAPTISTA, C.M.M.; MENEGHELLI, U.G.; BORDINI, C.A.; SPECIALI, J.G. Cefaleia no Egito antigo. **Headache Medicine**, v. 6, n. 2, p. 53-55, abr./mai./jun. 2003.

BONATE, P.L. Serotonin receptor subtypes: functional, physiological, and clinical correlates. **Clin Neuropharmacol**, v. 14, n. 1, p. 1-16, 1991.

BRADLEY, L.A; WEIGENT, D.A.; SOTOLONGO, A.; ALORCON, G.S.; ARNOLD, R.E.; CIANFRINI, L.R. Blood serum levels of nitric oxide are elevated in women with fibromyalgia: possible contributions to central and peripheral sensitization. **Arthritis Rheum**, v. 43, p. 173, 2000.

BRADLEY, L.A. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. **J Clin Psychiatry**, v. 69, Suppl 2, p. 6-13, 2008.

BRADLEY, L.A. Pathophysiology of fibromyalgia. **Am J Med**, v.22, n. 12, Suppl, p. S22-S30, dez. 2009.

BURSTEIN, R.; YARNITSKY, D.; GOOR-ARYEH, I.; RANSIL, B.J.; BAJWA, Z.H. An association between migraine and cutaneous allodynia. **Ann Neurol**, v. 47, n. 5, p. 614-24, mai. 2000.

BUYSEE, D.J.; REYNOLDS, C.F.; MONK, T.H.; BERMAN, S.R.; KUPFER, D.J. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatr Res**, v. 28, n. 2, p. 193-213, mai. 1989.

CARVALHO, W.A.; LEMÔNICA, L. Mecanismos centrais de transmissão e de modulação da dor. Atualização terapêutica. **Rev Bras Anestesiol**, v. 48, n. 3, p. 221-40, mai./jun. 1998.

CELADA, P.; MARTIN, F.; ARTIGAS, F. Effects of chronic treatment with dexfenfluramine on serotonin in rat blood, brain and lung tissue. **Life Sci**, v. 55, n. 15, p. 1237-43, 1994.

CHARLES, A. Advances in the basic and clinical science of migraine. **Ann Neurol**, v. 65, n. 5, p. 491-98, mai. 2009.

CHOI, D.W. Excitotoxic cell death. **J Neurobiol**, v.23, n.9, p.1261-76, 1992.

CICIARELLI, M.C. Neurobiologia da migrânea. **Migrâneas e cefaleias**, v. 8, n. 4, p. 107-13, out./nov./dez., 2005

ÇIMEN, O.B.; ÇIMEN, M.Y.; YAPICI, Y.; CAMDEVIREN, H. Arginase, NOS activities, and clinical features in fibromyalgia patients. **Pain Medicine**, v. 10, n. 5, p. 813-18, jul./ago. 2009.

COHEN, S.; KARMACK, T.; MERMELSTEINM, R. A global measure of perceived stress. **J Health Soc Behav**, v. 24, n. 4, p. 385-96, dez. 1983.

COHEN, H.; NEUMANN, L.; HAIMAN, Y., MATAR, M.A.; PRES, J.; BUSKYLA, D. Prevalence of post- traumatic stress stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? **Semin Arthritis Rheum**, v. 32, n. 1, p. 38-50, ago. 2002.

CONN, P.J.; PIN, J.P. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. **Ann Rev Pharmacol Toxicology**, v. 37, p. 205-37, 1997.

DANBOLT, N.C. Glutamate uptake. **Prog Neurobiol**, v. 65, n. 1, p. 1-105, 2001.

GOADSBY, P.J.; EDVINSSON, L.; EKMAN, R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. **Ann Neurol**, v. 28, n. 2, p. 183-87, ago. 1990.

GUR, A.; OKTAYOGLU, P. Central nervous system abnormalities in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new concepts in treatment. **Curr Pharm Des**, v. 14, n. 13, p. 1274-94, dez. 2008.

HOBO, S.; HAYASHIDA, K.; EISENACH, J.C. Oxytocin inhibits the membrane despolarization-induced increase in intracellular calcium in capsaicin sensitivity sensory neurons: a peripheral mechanism of analgesic action. **Anesth Analg**, v. 114, n. 2, p. 442-49, fev. 2012.

INANICI, F.; YUNUS, M.B. History of fibromyalgia: past to present. **Curr Pain Headache Rep**, v. 8, n. 5, p. 369-78, out. 2004.

JOHNS, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, n. 6, p. 540-45, 1991.

JOHNS, M.W. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and Epworth sleepiness test: failure of the MSLT as a gold standard. **J Sleep Res**, v. 9, n. 1, p. 5-11, 2009.

KIGWELL, B.A. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. **Faseb J**, v. 14, n. 12, p. 1685-96, 2000.

KOSINSKI, M.; BAYLISS, M.S.; BIORNER, J.B.; WARE JR, J.E.; GARBER, W.H. *et al*. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. **Qual Life Res**, v. 12, n. 8, p. 963-74, dez. 2003.

KRUPP, L.B.; LA ROCCA, N.G.; MUIR-NASH, J.; STEINBERG, A.D. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Arch Neurol**, v. 46, n. 10, p. 1121-23, out. 1989.

LARSON, A.A.; GIOVENGO, S.L.; RUSSELL, I.J., MICHAELK, J.E. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. **Pain**, v. 87, n. 2, p. 201-11, ago. 2000.

LASSEN, L.H.; HADERSLEV, P.A.; JACOBSEN, V.B.; IVERSEN, H.K.; SPERLING, B.; OLESEN, J. CGRP may play a causative role in migraine. **Cephalalgia**, v.22, n.1, p.54-61, fev. 2002.

LAURITZEN, M. Pathophysioloy of the migraine aura. **Brain**, v. 117, n. 1, p. 199-210, 1994.

LEÃO, A.A.P. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. **J Neurophysiol**, v. 10, n. 6, p. 409-414, 1944.

LEGANGNEUX, E.; MORA, J.J.; SPREUX-VAROQUAUX, O.; THORIN, I.; HERROU, M.; ALVADO, G. *et al*. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H] imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. **Rheumatology**, v. 40, n. 3, p. 290-96, 2001.

LÓPEZ-JIMENEZ, M.; VALENÇA, M.M.; MOREIRA, A.C.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Ether and immobilization stress effects on pituitary adrenal function in hemidecorticate rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 22, n. 6, p. 779-82, 1989.

LUDWIG, M.; LENG, G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviors. **Nat Rev Neurosci**, v. 7, n. 2, p. 126-136, fev. 2006.

LUFT, C.B.; SANCHES, S.O.; MAZO, G.Z.; ANDRADE, A. Brazilian version of the perceived stress scale: translation and validation for the elderly. **Rev Saúde Pública**, v. 41, n. 4, p. 606-15, ago. 2007.

MACEDO, J.A; HESSE, J.; TURNER, J.D., MEYER, J., HELLHAMMER, D.H., MULLER, C.P. Glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia patientes: decreased expression of corticosteroid receptors and glucorticoid-induced leucine zipper. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 6, p. 799-809, jul. 2008.

MADRAZO, I; FRANCO-BOURLAND, R.E.; LEÓN-MEZA V.M.; MENA, I. Intraventricular somatostatin-14, arginine vasopressin, and oxytocin: analgesic effect in a patient with intractable cancer pain. **Appl Neurophysiol**, v. 50, n. 1-6, p. 427-31, 1987.

MAMELI,S.; PIUSANU, G.M.; SARDO, S.; MARCHI, A.; PILI, A. CARBONI, M. *et al*. Oxytocyn nasal spary in fibromyalgic patientes. Rheumatology International, v. 34, n. 8, p. 1047-52, 2014

MARCOLINO, J.A.M.; MATHIAS, L.A.; PICCININI FILHO, L.; GUARATINI, A.A.; SUZUKI, F.M.; ALLI, L.A. Hospital anxiety and depression scale: a study on the validation of the criteria and reliability on preoperative patients. **Rev Bras Anestesiol**, v. 57, n. 1, p. 52-62, fev. 2007.

MAYEVSKY, A.; DORON, A.; MANOR, T.; MEILIN, S.; ZARCHIN, N.; OUAKNINE, E. Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multi parametric monitoring system. **Brain Res**, v. 740, n. 1-2, p. 268:74, nov. 1996.

McDERMID, A.J.; ROLLMAN, G.B.; McCAIN, G.A. Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. **Pain**, v. 66, n. 2-3, p. 133-44, ago. 1996.

MENDES, M.F.; PAVAN, K.; MARANGONI B.E.M.; SCHIMDT, K.B. Adaptação transcultural da escala de gravidade da fadiga para a língua portuguesa. **Med Reabil**, v. 27, n. 3, p. 69-71, 2008.

MILLAN, M.J.; SCHMAUSS, C.; MILLAN, M.H.; HERZ, A. Vasopressin and oxytocin in the rat spinal cord: analyses of their role in the control of nociception. **Brain Res**, v. 309, n. 2, p. 382-83, set. 1984.

MONCADA, S.; PALMER, R.M.J.; HIGGS, E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. **Pharmacol Rev**, v. 43, n. 2, p. 109-42, jun. 1991.

MOSKOVITZ, M.A. The neurobiology of vascular head pain. **Ann Neurol**, v. 16, n. 2, p. 145-59, ago. 1984.

MOSKOVITZ, M.A.; NOZAKI, K.; KRAIG, R.P. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivy within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanism. **J Neurosci**, v. 13, n. 3, p. 1167-77, mar. 1993.

NOZARI, A.; DILEKOZ, E.; SUKHOTINSKY, I.; STEIN, T.; EIKERMENN-HAERTER, K.; LIU, C. *et al*. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. **Ann Neurol**, v. 67, n. 2, p. 221-29, fev. 2010.

OLESEN, J.; LARSEN, B.; LAURITZEN, M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. **Ann Neurol**, v. 9, p. 344-52, 1981.

OLESEN, J.; BENDTSEN, L.; DODICK, D.; DUCROS, A.; EVERS, S.; FIRST, M. *et al*. Headache classification committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). **Cephalalgia**, v. 33, n. 9, p. 629-808, jul. 2013.

OZGOCMEN, S. New strategies in evaluation, of therapeutic efficacy in fibromyalgia syndrome. **Curr Pharm Des**, v. 12, p. 67-71, 2006.

PEARCE, J.M.S. Historical aspects of migraine. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 49, n. 10, p. 1097-1103, out. 1986.

PERES, M.F.; ZUKERMAN, E.; SENNE SOARES, C.A.; ALONSO, E.O.; SANTOS, B.F.; FAULHABER, M.H. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. **Cephalalgia**, v. 24, n. 9, p. 753-59, set. 2004.

PERES, M.F.P. Melatonina, aminoácidos e a fisiopatologia da enxaqueca: a ponta ou o fragmento de iceberg? **Migrâneas e Cefaleias**, v. 8, n. 1, p. 16-19, jan./fev./mar. 2005.

PERES, J.F.P.; GONÇALVES, A.L.; PERES, M.F.P. Psycological trauma in chronic pain: implications of PTSD for fibromyalgia and headache disorders. **Curr Pain Headache Rep**, v. 13, n. 5, p. 350-57, out. 2009.

PHILLIPS, W.J.; OSTROVSKY, O.; GALLI, R.L.; DICKEY, S. Relief of acute migraine headache with intravenous oxytocin: reporto f two cases. **J Pain** Palliat Care Pharmacother, v. 20, n. 3, p. 25-8, 2006.

PLETSCHER, A.; LAUBSCHER, A. Blood platelets as model for neurons: uses and limitations. **Journal of Neural Transmission**, Suppl 16, 1980

POOLE, C.J.M.; LIGHTMAN, S.L. Inhibition of vasopressin secretion during migraine. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 51, n. 11, p. 1441-4, nov. 1988.

PRADA, M.; CESURA, A.M.; LAUNAY, J.M.; RICHARDS J.G. Platelets as a model for neurons? **Experientia**, v. 44, n. 2, p. 115-26, fev. 1988.

RADDANT, A.C.; RUSSO, A.F. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. **Expert Rev Mol Med**, v. 13, n. 36, nov. 2011.

RIBEIRO, M.; BATTISTELLA, LR. Comorbidities in fibromyalgia. **Rev Bras Reumatol**, v. 42, n. 1, p. 1-7, jan./fev. 2002.

ROBINSON, M.E.; CRAGGS, J.G.; PRINCE, D.D.; PERLSTEIN, W.M.; STAUD, R. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. **J Pain**, v. 12, n. 4, p. 436-43, abr. 2011.

ROCHA, A.P.C.; KRAYCHETE, D.C.; LEMONICA, L.; CARVALHO, L.R.; BARROS, G.A.M.; GARCIA, J.B.S. *et al*. Dor: aspectos atuais de sensibilização periférica e central. **Rev Bras Anestesiol**, v. 57, n. 1, p. 94-105, jan./fev. 2007.

ROJAS-PILONI, G.; LÓPEZ-HIDALGO, M.; MARTINEZ-LORENZANA, G.; RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, J.; CONDÉS-LARA, M. GABA-mediated oxytocinergic inhibition in dorsal horn neurons by hypothalamic paraventricular nucleus stimulation. **Brain Res**, v. 1137, p. 69-77, mar. 2007.

RUSSELL, I.J.; VAEROY, H.; JAVORS, M.; NYBERG, F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 23, n. 5, p. 550-56, mai. 1992.

RUSSO, A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. **Ann Rev Pharmacol Toxicol**, v. 55, p. 533-52, 2015.

SARCHIELLI, P.; MANCINI, M.L.; FLORIDI, A.; COPPOLA, F.; ROSSI, C.; NARDI, K. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. **J Pain**, v. 8, v. 9, p. 737-45, set. 2007.

SCHRAMM, A.H.; OBERMANN, M.; KATSAVARA, Z.; DIENER, H.C.; MOEBUS, S.; YOON, M.S. Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. **J Headache Pain**, v. 14, n.1, p. 40, mai. 2013.

SCHWEINHARDT, P.; SAURO, K.M.; BUSHNELL, M.C. Fibromyalgia: a disorder of the brain? **Neuroscientst**, v. 14, n. 5, p. 415-21, out. 2008.

SILVA-LIMA, L.C.; OLIVEIRA, D.A.; MARTINS, H.A.L.; MEDEIROS, F.L.; ARAÚJO, L.C.L.; SERVA, W.A.D. *et al*. Fibromigrânea: uma nova denominação para uma velha doença? **Headache Medicine**, v.2, n.3, p.89-95, jul./ago./set. 2011.

SILVA-LIMA, L.C.; VALENÇA, M.M. Alterações no líquido cefalorraquidiano em pacientes com fibromialgia. **Headache Medicine**, v. 6, n. 1, p. 6-11, jan./fev./mar. 2015

SOMJEN, G.G. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. **Physiol Rev**, v. 81, n. 3, p. 1065-96, jul. 2001.

SPECIALI, J.G. Cefaleias. **Cienc cult**, v.63, n.2, abr. 2011.

STOVNER, L.J.; HAGEN, K.; JENSEN, R.; KATSARAVA, Z.; LITON, R.; SCHER, A. *et al*. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. **Cephalagia**, v. 27, n. 3, p. 193-210, mar. 2007.

STUGINSKI-BARBOSA, J.; DACH, F.; SPECIALI, J.G. Relationship between primary headache and fibromyalgia: literature review. **Rev Bras Reumatol**, v. 47, n. 2, p. 114-20, mar./abr. 2007.

THOMPSON, D.; LETTICH, L.; TAKESHITA, J. Fibromyalgia: an overview. **Curr Psychiatry Rep**, v. 5, n. 3, p. 211-17, jul. 2003.

TOMMASO, M.; SARDARO, M.; SERPINO, C.; CONSTANTINI, F.; VECCHIO, E.; PRUDENZANO, M.P. *et al*. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. **Cephalalgia**, v. 29, n. 4, p. 453-64, abr. 2009.

VAEROY, H.; HELLE, R.; FORRE, O.; KASS, E.; TERENIUS, L. Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). **J Rheumatol**, v. 15, n. 12, p. 1804-06, dez.1988.

VALENÇA, M.M.; MEDEIROS, F.L.; MARTINS, H.A.; MASSAUD, R.M.; PERES, M.F. Neuroendocrine dysfunction in fibromyalgia and migraine. **Curr Pain Headache Rep**, v. 13, n. 5, p. 358-364, out. 2009.

VAN ROSSUM, D.; HANISCH, U.K.; QUIRON, R. Neuroanatomical localization, pharmacological characterization and functions of CGRP, related peptides and their receptors. **Neurosci Biobehav**, v. 21, n. 5, p. 649-78, set. 1997.

VINCENT, M.B. Fisiopatologia da enxaqueca. **Arq Neuropsiquiatr**, v.56, n. 4, p. 841-51, 1998.

WANG, Y.L.; YUAN, Y.; YANG, J.; WANG, C.H.; PAN, Y.J., LU, L. *et al*. The interaction between the oxytocin and pain modulation in headache patients. **Neuropeptides**, v.47, p.93-97, 2013.

WEISSBECKER, I.; FLOYD, A.; DEDERT, F.; SALMON, P.; SEPHTON, S. Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 3, p. 312-24, abr. 2006.

WELCH, K.M.; D'ANDREA, G.; TEPLEY, N.; BARKLEY, G.; RAMADAN, N.M. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. **Neurol Clin**, v. 8, n. 4, p. 817-28, 1990.

WESSELY, S.; HOTOPF, M. Is fibromyalgia a distinct entity clinical? Historical and epidemiological evidence. **Baillière's Best Pratic Res Clin Rheumatol**, v. 13, n. 3, p. 427-36, set. 1999.

WOLFE, F.; SMYTHE, H.A.; YUNUS, M.B.; BENNETT, R.M.; BOMBARDIER, C.; GOLDENBERG, D.L., *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis Rheum**, v. 33, n. 2, p. 160-72, fev. 1990.

WOLFE, F.; ROSS, K.; ANDERSON, J.; RUSSELL, I.J.; HEBERT, L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. **Arthritis Rheum**, v. 38, n. 1, p. 19-28, jan. 1995.

WOLFE, F.; CLAUW, D.J.; FITZCHARLES, M.A.; GOLDENBERG, D.L.; KATZ, R.S.; MEASE, P., *et al*. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care Res**, v. 62, n. 5, p. 600-10, mai. 2010.

WOOD, P.B. Variations in brain gray matter associated with chronic pain. **Curr Rheumatol Rep**, v. 12, n. 6, p. 462-69, dez. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): The World Health Report, Geneva, 2001. Disponível em http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_ch2_en.pdf. Acessado em 7 de Julho de 2016.

YANG, J. Intrathecal administration of oxytocin induces analgesia in low back pain involving the endogenous opiate peptide system. **Spine**, v. 19, n. 8, p. 867-71, 1994.

YANG, J.; LI, P.; LIANG, J.Y.; PAN, Y.J.; YAN, X.Q.; YAN, F.L. *et al*. Oxytocin in the periaqueductal grey regulates nociception in the rat. **Regul Pept**, v. 169, n. 1-3, p. 39-42, ago. 2011.

APÊNDICE A

Termo de consentimento livre e esclarecido

Você está sendo convidado para participar da pesquisa "CONCENTRAÇÕES DE OCITOCINA, VASOPRESSINA E ÓXIDO NÍTRICO NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO E SUAS RELAÇÕES COM MIGRÂNEA E FIBROMIALGIA", e sua participação não é obrigatória. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou a instituição.

O objetivo deste estudo é analisar os níveis de ocitocina, vasopressina, peptídeo atrial natriurético e óxido nítrico no LCR de pacientes com migrânea e fibromialgia.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a questionários referentes à impacto da cefaleia em suas atividades de vida diária, depressão, ansiedade, qualidade do sono, fadiga e estresse. Além disso, coletaremos entre 1 e 2 ml de líquido cefalorraquidiano, que é um líquido que está presente no interior da coluna vertebral, durante o procedimento de raquianestesia, que é a anestesia que lhe será aplicada para que sua cirurgia seja realizada. A saída desse líquido de sua coluna já faz parte do procedimento da anestesia, para que o anestesista tenha a certeza de que a agulha com injetará o anestésico está colocada no local certo.

Os riscos dessa pesquisa se restringem ao constrangimento em responder aos questionários. Não será realizado nenhum procedimento adicional à raquianestesia. Caso aconteça dor de cabeça após a anestesia o anestesista lhe dará as recomendações necessárias, como: manter-se em repouso e deitado, aumentar sua ingesta de líquidos.

Quanto aos benefícios, caso você seja enquadrada no grupo das pessoas que tem dor de cabeça, você será encaminhada para ambulatório de cefaleia deste hospital. Caso você seja enquadrada no grupo de pessoas com fibromialgia, você será encaminhada para o ambulatório de reumatologia e para o ambulatório de fisioterapia reumatológica, também neste hospital, para que sejam acompanhadas e tratadas.

A sua identidade será guardada. As informações obtidas por meio desta pesquisa serão publicadas e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação uma vez que todo o material preenchido referente a você será identificado através de um número, não sendo necessário que o seu nome seja informado. Na pesquisa não constam recursos audiovisuais, mais uma vez preservando o seu anonimato. Todos os arquivos serão mantidos em sigilo e serão arquivados no endereço Rua 9 de Janeiro, 92A, Centro-Bezerros, sob responsabilidade da pesquisadora Louana Cassiano da Silva, por um período mínimo de 5 anos.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, e do Comitê de Ética em Pesquisa. Através desses telefones você poderá

tirar suas dúvidas relacionadas aos aspectos éticos desta pesquisa, agora ou a qualquer momento.

Louana Cassiano da Silva (Pesquisadora)

Rua 9 de Janeiro, 92 A Centro – Bezerros – PE

CEP: 55660-000

Fone: (81) 99323445

Email: louana_cs@hotmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa

Avenida da Engenharia s/n 1º. Andar Sala 4 – Cidade Universitária – Recife – PE

CEP: 50740-600

Fone/Fax: (81) 2126 8588

Email: cepccs@ufpe.br

Declaro que entendi os objetivos de minha participação e concordo, voluntariamente, em participar.

_____

Participante

_____

Pesquisador

_____

Testemunha 1

_____

Testemunha 2

Recife, _____ de _____ de 20___.

APÊNDICE B

Questionário para triagem da cefaleia

1. Você tem dor de cabeça? ( ) Sim ( ) Não
2. Desde quando você tem dor de cabeça?_____
3. Com que frequência você tem dor de cabeça?_____
4. Quando foi a última vez que teve dor de cabeça? _____
5. Sua dor de cabeça tem alguma relação com o período menstrual? ( ) Sim ( ) Não
6. Quanto tempo dura a sua dor de cabeça? (com ou sem uso de remédios) _____
7. Geralmente, como é a sua dor de cabeça? _____
8. Aponte em sua cabeça o local que incomoda quando você tem dor. _____
9. Geralmente sua cabeça dói de um lado apenas, ou dos dois lados? _____
10. De 0 a 10, qual a intensidade da sua dor de cabeça? _____
11. Sua dor de cabeça piopra com esforço físico? ( ) Sim ( ) Não
12. Sente náusea ou vomita quando está com dor de cabeça?( ) Sim( ) Não
13. Claridade lhe incomoda quando você está com dor de cabeça? ( )Sim ( ) Não
14. Barulho lhe incomoda quando você está com dor de cabeça?

( ) Sim ( ) Não

15. Cheiros lhe incomodam quando você está com dor de cabeça?

( ) Sim ( ) Não

APÊNDICE C

Questionário para triagem da fibromialgia

ACR 2010

ÍNDICE DE DOR GENERALIZADA
Marque com X as áreas onde teve dor nos últimos 7 dias - TOTAL DE ÁREAS DOLOROSAS: _____

ÁREA	SIM	NÃO
MANDÍBULA E		
OMBRO E		
BRAÇO E		
ANTEBRAÇO E		
QUADRIL E		
COXA E		
PERNA E		
CERVICAL		
TORAX		
ABDOME		

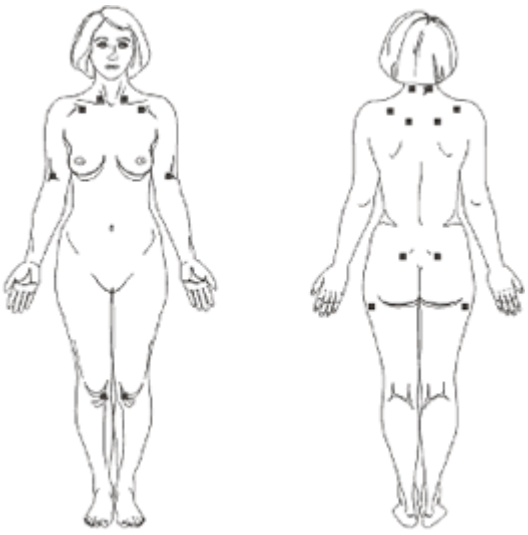
ÁREA	SIM	NÃO
MANDÍBULA D		
OMBRO D		
BRAÇO D		
ANTEBRAÇO D		
QUADRIL D		
COXA D		
PERNA D		
DORSO		
LOMBAR		

ESCALA DE GRAVIDADE DOS SINTOMAS
Marque a intensidade dos sintomas, conforme você estase sentindo nos últimos 07 dias

FADIGA (cansaço ao executar atividades)	0	1	2	3
SONO NÃO REPARADOR (acordar cansado)	0	1	2	3
SINTOMAS COGNITIVOS (dificuldade de memória, concentração , etc.)	0	1	2	3
SINTOMAS SOMÁTICOS (dor abdominal, dor de cabeça, dor muscular,dor nas juntas, etc.)	0	1	2	3

Índice de dor generalizada ≥ 7 + gravidade de sintomas ≥ 5 = FIBRO OU:
Índice de dor generalizada entre ≥ 3 e ≤ 6 + gravidade de sintomas ≥ 9 = FIBRO

ACR 1990



Total de tender points:____

Dor corporal generalizada superior a 3 meses?_____

ANEXO A

Teste de impacto da cefaleia

HIT-6™ TESTE DO IMPACTO DA DOR DE CABEÇA

Este questionário foi elaborado para lhe ajudar a descrever e informar a maneira como você se sente e o que não pode fazer por causa de suas dores de cabeça.

Para cada pergunta, por favor, faça um "X" no quadrado que corresponde à sua resposta.

1. Quando você tem dor de cabeça, com que freqüência a dor é forte?

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Com muita freqüência ☐ Sempre

2. Com que freqüência as dores de cabeça limitam sua capacidade de realizar suas atividades diárias habituais, incluindo cuidar da casa, trabalho, estudos, ou atividades sociais ?

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Com muita freqüência ☐ Sempre

3. Quando você tem dor de cabeça, com que freqüência você gostaria de poder se deitar para descansar?

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Com muita freqüência ☐ Sempre

4. Durante as últimas 4 semanas, com que freqüência você se sentiu cansado(a) demais para trabalhar ou para realizar suas atividades diárias, por causa de suas dores de cabeça?

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Com muita freqüência ☐ Sempre

5. Durante as últimas 4 semanas, com que freqüência você sentiu que não estava mais agüentando ou se sentiu irritado(a) por causa de suas dores de cabeça ?

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Com muita freqüência ☐ Sempre

6. Durante as últimas 4 semanas, com que freqüência suas dores de cabeça limitaram sua capacidade de se concentrar em seu trabalho ou em suas atividades diárias?

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Com muita freqüência ☐ Sempre

\+ \+ \+ \+

COLUNA 1 | COLUNA 2 (8 pontos cada) | COLUNA 3 (10 pontos cada) | COLUNA 4 (11 pontos cada) | COLUNA 5 (13 pontos cada)

Para calcular o seu resultado, some por colunas os pontos das respostas.

Por favor, mostre ao seu médico os resultados do seu teste (HIT-6).

Total de Pontos ☐

Quanto mais alto o total de pontos maior é o impacto da dor de cabeça em sua vida.

A faixa de pontos varia entre 36-78.

HIT-6™ Brazil Portuguese Version 1.1
©2001-2010 QualityMetric Incorporated. All Rights Reserved.

ANEXO B

Escala hospitalar de ansiedade e depressão

Quadro I — Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.
Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A (1) Eu me sinto tenso ou contraído:
3 ( ) A maior parte do tempo
2 ( ) Boa parte do tempo
1 ( ) De vez em quando
0 ( ) Nunca

D (2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:
0 ( ) Sim, do mesmo jeito que antes
1 ( ) Não tanto quanto antes
2 ( ) Só um pouco
3 ( ) Já não sinto mais prazer em nada

A (3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
3 ( ) Sim, e de um jeito muito forte
2 ( ) Sim, mas não tão forte
1 ( ) Um pouco, mas isso não me preocupa
0 ( ) Não sinto nada disso

D (4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
0 ( ) Do mesmo jeito que antes
1 ( ) Atualmente um pouco menos
2 ( ) Atualmente bem menos
3 ( ) Não consigo mais

A (5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:
3 ( ) A maior parte do tempo
2 ( ) Boa parte do tempo
1 ( ) De vez em quando
0 ( ) Raramente

D (6) Eu me sinto alegre:
0 ( ) A maior parte do tempo
1 ( ) Muitas vezes
2 ( ) Poucas vezes
3 ( ) Nunca

A (7) Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado:
0 ( ) Sim, quase sempre
1 ( ) Muitas vezes
2 ( ) Poucas vezes
3 ( ) Nunca

D (8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
3 ( ) Quase sempre
2 ( ) Muitas vezes
1 ( ) De vez em quando
0 ( ) Nunca

A (9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
0 ( ) Nunca
1 ( ) De vez em quando
2 ( ) Muitas vezes
3 ( ) Quase sempre

D (10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
3 ( ) Completamente
2 ( ) Não estou mais me cuidando como deveria
1 ( ) Talvez não tanto quanto antes
0 ( ) Me cuido do mesmo jeito que antes

A (11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
3 ( ) Sim, demais
2 ( ) Bastante
1 ( ) Um pouco
0 ( ) Não me sinto assim

D (12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
0 ( ) Do mesmo jeito que antes
1 ( ) Um pouco menos do que antes
2 ( ) Bem menos do que antes
3 ( ) Quase nunca

A (13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
3 ( ) A quase todo momento
2 ( ) Várias vezes
1 ( ) De vez em quando
0 ( ) Não sinto isso

D (14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:
0 ( ) Quase sempre
1 ( ) Várias vezes
2 ( ) Poucas vezes
3 ( ) Quase nunca

ANEXO C

Escala de estresse percebido

Neste último mês, com que freqüencia...						
1	Você tem ficado triste por causa de algo que aconteceu inesperadamente?	0	1	2	3	4
2	Você tem se sentido incapaz de controlar as coisas importantes em sua vida?	0	1	2	3	4
3	Você tem se sentido nervoso e "estressado"?	0	1	2	3	4
4	Você tem tratado com sucesso dos problemas difíceis da vida?	0	1	2	3	4
5	Você tem sentido que está lidando bem as mudanças importantes que estão ocorrendo em sua vida?	0	1	2	3	4
6	Você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais?	0	1	2	3	4
7	Você tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?	0	1	2	3	4
8	Você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?	0	1	2	3	4
9	Você tem conseguido controlar as irritações em sua vida?	0	1	2	3	4
10	Você tem sentido que as coisas estão sob o seu controle?	0	1	2	3	4
11	Você tem ficado irritado porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle?	0	1	2	3	4
12	Você tem se encontrado pensando sobre as coisas que deve fazer?	0	1	2	3	4
13	Você tem conseguido controlar a maneira como gasta seu tempo?	0	1	2	3	4
14	Você tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?	0	1	2	3	4

ANEXO D

Escala de gravidade da fadiga

INSTRUÇÕES:

Em seguida serão apresentadas 9 afirmações sobre como a fadiga pode afectar uma pessoa. A fadiga é uma sensação de cansaço físico e perda de energia que muitas pessoas sentem de tempos em tempos. Para cada afirmação deverá dar uma nota de 1 a 7. A nota 1 significa que discorda inteiramente da afirmação e a nota 7 significa que concorda inteiramente com a afirmação. Estas afirmações referem-se unicamente às 4 últimas semanas. Por favor, leia cada afirmação cuidadosamente e desenhe um círculo em volta do número que melhor descreva a sua resposta. Se necessitar de ajuda para marcar as respostas, peça ao entrevistador, indicando o número que melhor corresponde à sua resposta. Por favor, responda a todas as questões. Se não tiver certeza sobre qual a resposta a seleccionar, escolha aquela que estiver mais próxima daquilo que descreve o que tem vindo a sentir. O entrevistador poderá explicar algumas palavras ou frases que não compreenda.

1. A minha motivação é menor quando estou fatigado	Discordo inteiramente	1	2	3	4	5	6	7 Concordo inteiramente
2. O exercício físico provoca-me fadiga.	Discordo inteiramente	1	2	3	4	5	6	7 Concordo inteiramente
3. Eu fico fatigado facilmente.	Discordo inteiramente	1	2	3	4	5	6	7 Concordo inteiramente

Por favor continue na próxima página

4. A fadiga interfere no meu desempenho físico.	Discordo inteiramente	1	2	3	4	5	6	7 Concordo inteiramente
5. A fadiga causa-me problemas frequentes.	Discordo inteiramente	1	2	3	4	5	6	7 Concordo inteiramente
6. A minha fadiga impede um desempenho físico prolongado.	Discordo inteiramente	1	2	3	4	5	6	7 Concordo inteiramente
7. A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades.	Discordo inteiramente	1	2	3	4	5	6	7 Concordo inteiramente
8. A fadiga é um dos três sintomas mais incapacitantes que tenho.	Discordo inteiramente	1	2	3	4	5	6	7 Concordo inteiramente
9. A fadiga interfere no meu trabalho, na minha vida familiar ou na minha vida social	Discordo inteiramente	1	2	3	4	5	6	7 Concordo inteiramente

ANEXO E

Escala de sonolência de Epworth

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?

Situações	Chance de cochilar - 0 a 3
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar a tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos no durante trânsito	
Total	

0 - nenhuma chance de cochilar
1 - pequena chance de cochilar
2 – moderada chance de cochilar
3 - alta chance de cochilar

Dez ou mais pontos – sonolência excessiva que deve ser investigada

ANEXO F

Índice de qualidade de sono de Pittsburgh

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

Instruções:

1) As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o mês passado.
2) Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado.
3) Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, à que horas você foi deitar à noite na maioria das vezes?
HORÁRIO DE DEITAR: _____:_____

2) Durante o mês passado, quanto tempo (minutos) você demorou para pegar no sono, na maioria das vezes?
QUANTOS MINUTOS DEMOROU PARA PEGAR NO SONO: _____

3) Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes?
HORÁRIO DE ACORDAR: _____:_____

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)
HORAS DE SONO POR NOITE: _____

Para cada uma das questões seguinte escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de:

a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

c) Levantar-se para ir ao banheiro
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

d) Ter dificuldade para respirar
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

e) Tossir ou roncar muito alto
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

f) Sentir muito frio
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH
(CONTINUAÇÃO)

g) Sentir muito calor
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

h)Ter sonhos ruins ou pesadelos
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

i) Sentir dores
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

j)Outra razão, por favor, descreva: _____
Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

6) Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?
( )Muito boa ( )ruim
( )Boa ( )muito ruim

7) Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

Qual(is)? _____
_____
_____

8) Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?
( )nenhuma vez ( )menos de uma vez por semana
( )uma ou duas vezes por semana ( )três vezes por semana ou mais

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH
(CONTINUAÇÃO)

9) Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?
( )Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo
( )indisposição e falta de entusiasmo pequenas
( )Indisposição e falta de entusiasmo moderadas
( ) muita indisposição e falta de entusiasmo

Comentários do entrevistado (se houver): _____

_____

_____

10) Você cochila? ( ) Não ( ) Sim

Comentários do entrevistado (se houver): _____

_____

_____

Caso Sim –Você cochila intencionalmente, ou seja, pôr que quer?
( ) Não ( ) Sim

Comentários do entrevistado (se houver): _____

_____

_____

Para você, cochilar é
( )Um prazer ( )Uma necessidade ( )Outro – qual?

Comentários do entrevistado (se houver): _____

_____

_____

ANEXO G

Artigo de revisão publicado

VIEW AND REVIEW

Alterações no líquido cefalorraquidiano em pacientes com fibromialgia

Changes in cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia

Louana Cassiano da S. Lima[1], Marcelo Moraes Valença[2]

[1]Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil. Bolsista da Facepe
[2]Coordenador do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

Lima LC, Valença MM. Alterações no líquido cefalorraquidiano em pacientes com fibromialgia. Headache Medicine. 2015;6(1)6-11

RESUMO

Fibromialgia é uma doença crônica de etiologia desconhecida e tem a dor como principal característica. Níveis dos neurotransmissores e neuropeptídios encontrados no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com fibromialgia podem informar a atividade dos neurônios do sistema nervoso central. O objetivo deste estudo foi observar, na literatura existente, as principais alterações de neurotransmissores e neuropeptídeos que ocorrem no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com fibromialgia. Realizou-se uma busca bibliográfica nas bases de dados SCIELO, LILACS e PubMed, sem restrição de ano e nos idiomas português, inglês e espanhol por meio das palavras chave "fibromyalgia" e "cerebrospinal fluid". Foram encontrados 120 artigos e, após análise, 14 foram incluídos na pesquisa. Observou-se que muitas das substâncias estudadas apresentam relação com a fibromialgia, o que corrobora com algumas pesquisas que definem a fibromialgia como uma doença do sistema nervoso central.

studies were found and, after analysis, 14 were included in this research. Some substances were relates to fibromyalgia, which is in agreement with some researches that define fibromyalgia as a central nervous system disorder.

Keywords: Fibromyalgia; Cerebrospinal fluid

INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma doença crônica que está presente em parcela significante da população, afetando mais o gênero feminino, com cerca de 4-9 mulheres para cada homem.[1,2] Sua etiologia ainda é desconhecida, porém parece haver influência de fatores genéticos e ambientais.[3] A principal característica da fibromialgia é o baixo limiar para dor,[4] que geralmente está associada

Ativar o \
cesse as cc
ativar o Win