CHRISTIANE PELLEGRINO ROSA

**Impacto no sistema imunológico da
utilização prolongada de morfina para
tratamento da dor**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rosa, Christiane Pellegrino

Impacto no sistema imunológico da utilização prolongada de morfina para
tratamento da dor / Christiane Pellegrino Rosa. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Manoel Jacobsen Teixeira.

Descritores: 1.Bombas de infusão implantáveis 2.Doença crônica 3.Dor
4.Citocinas 5.Morfina 6.Linfócitos

USP/FM/DBD-508/15

DEDICATÓRIA

À Marinela

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pela orientação desta tese e pela oportunidade de trabalhar e aprender ao seu lado. Sua dedicação à Ciência e ao estudo da Dor é motivo de inspiração e gratidão por fazer parte da equipe, junto ao Serviço de Anestesiologia do Departamento de Neurocirurgia Funcional do IPQ-FMUSP.

Ao Prof. Dr. Daniel Ciampi de Andrade, pela sua disponibilidade e por dividir seu tempo comigo discutindo aspectos importantes da metodologia desta pesquisa, e posteriormente pelas suas valiosas contribuições durante o exame de qualificação.

Ao Dr. João Valverde Filho, que acompanha minha trajetória profissional há tantos anos, pela amizade, apoio e incentivo, e pela ativa participação em todas as etapas desta pesquisa.

À minha amiga Dra. Sabrina Talitha dos Reis, pesquisadora do LIM 55 da FMUSP, pela valiosa contribuição na orientação dos procedimentos de coleta dos exames dos doentes.

À Dra. Leda Talib e a toda equipe do LIM 23, coordenada pelo Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz, pelo apoio técnico laboratorial e para a realização das dosagens das citocinas.

Ao Prof. Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos, pelos comentários durante o exame de qualificação e contribuição para o entendimento e realização dos exames de imunofenotipagem.

Ao Dr. Kleber Duarte, pelo apoio e contribuição na assistência aos doentes.

Ao Dr. Nelson Mizumoto, pelo apoio e pelos valiosos ensinamentos durante as oportunidades de escrever em sua parceria, que contribuíram para aprimorar os questionamentos e direcionamento da minha pesquisa.

Aos colegas anestesiológicos do Centro Cirúrgico do IPQ do HC-FMUSP, em especial Dr. Mario Flavio Seixas, Dr. Sang Ken Kim, Dra. Cristiane Yoko Fukuda, Dra. Carla De Conto e Dra. Telma Santos pelo valioso apoio e contribuição na assistência aos doentes.

Ao Dr. Ricardo Galhardoni, pela sua disponibilidade e auxílio com os Questionários e Instrumentos de avaliação desta tese.

Aos enfermeiros Sandra Soares, Neuza Azevedo, Antonio Donizete e Douglas Petronilho, e a toda equipe de técnicos e auxiliares do Centro Cirúrgico do IPQ-FMUSP pelo auxílio e viabilização do atendimento dos doentes durante a coleta dos exames.

À todos os funcionários do Instituto Central e Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP que colaboraram para a realização desta pesquisa.

Aos doentes, motivo pelo qual estudamos e pesquisamos, por permitirem a realização desta pesquisa.

Ao Leandro, meu amor e companheiro de todas as horas, pelo apoio, paciência e incentivo.

À minha colega e amiga Lucila Volasco, pelo apoio e amizade.

À minha família e amigos pelo incentivo e apoio.

Normatização adotada

Essa tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Figura e Gráficos

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
3 REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 Opióides	7
3.2 Índice de Escalonamento de Opióides	7
3.3 Infusão intratecal de morfina para o tratamento a dor crônica não relacionada ao câncer	8
3.4 Efeitos adversos induzidos pela morfina	10
3.5 Morfina e sistema imunológico	11
3.5.1 Morfina e células NK	13
3.5.2 Morfina e proliferação dos linfócitos T	15
3.5.3 Efeitos da administração central de opióides nas reações imunitárias humorais e celulares	17
3.5.4 Morfina e granuloma intratecal	20
3.5.5 Sistema neuroendócrino	20
3.5.6 Sistema nervoso neurovegetativo simpático	22
3.5.7 Citocinas	23
3.5.8 Quimiocinas	26
3.6 Atividade da glia	27
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
4.1 Local e período da coleta de dados	31
4.2 Amostra	31
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	32
4.3.1 Critérios gerais de inclusão	32
4.3.2 Critérios de inclusão específicos	32
4.3.3 Critérios de exclusão	33
4.4 Instrumentos para coleta de dados	33
4.4.1 Revisão de prontuários	33

4.4.2	Protocolos e questionários.....	34
4.4.3	Coleta de dados biométricos: peso, altura, índice de massa corpórea (IMC)	37
4.4.4	Coleta de material para dosagem de citocinas e imunofenotipagem	37
4.4.4.1	Coleta do sangue periférico	37
4.4.4.2	Coleta do líquido cefalorraquidiano (LCR).....	38
4.5	Imunofenotipagem de Linfócitos T, B e células NK	38
4.6	Leucograma - Valores de referência	40
4.7	Descrição da técnica para quantificação das citocinas	41
4.8	Análise dos dados	42
5	RESULTADOS.....	43
5.1	Análise das características sociodemográficas e biométricas	44
5.2	Características clínicas.....	46
5.3	Uso de adjuvantes não opióides	49
5.4	Utilização da morfina pelos doentes dos grupos intratecal e via oral	50
5.5	Comparação entre as concentrações das citocinas no LCR e no plasma dos doentes dos grupo intratecal, oral e sem opióide.	54
5.6	Imunofenotipagem de linfócitos T, B e NK.....	58
5.7	Leucograma.....	59
5.8	Correlações entre os parâmetros da imunofenotipagem e a utilização da morfina.....	60
5.9	Correlações entre concentração de citocinas no LCR e plasma e EVA nos doentes dos grupos intratecal, via oral e sem opióide.	64
5.10	Correlações entre as concentrações das citocinas no LCR e no plasma e a duração do tratamento (em meses), dose final de morfina (em mg) e equivalente por via oral de morfina (em mg) nos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO).....	66
6	DISCUSSÃO	72
7	CONCLUSÕES	87
8	ANEXOS	91
	Anexo A - Aprovação CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.....	92

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	93
Anexo C - Ficha de atendimento clínico da Clínica Multidisciplinar de Dor Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.....	97
Anexo D - Escala Visual Analógica de Dor (EVA).....	105
Anexo E - Questionário Breve de Dor McGill (QDM)	106
Anexo F - Inventário Breve de Dor (BPI)	107
Anexo G - Questionário para Diagnóstico de Dor Neuropática (DN4)	109
Anexo H - Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (NPSI)	110
Anexo I - Escala de Catastrofismo associado à Dor (PCS)	112
Anexo J - Protocolo com número do Projeto PR1054 (imunofenotipagem)	113
9 REFERÊNCIAS.....	114

Listas

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BPI	Inventário Breve de Dor
CD	contagem diferencial de linfócitos (grupo de diferenciação)
CD-DCN	Centro de Dor da Divisão da Clínica Neurológica
CDME	substância cinzenta do corno dorsal da medula espinal
DAMGO	agonista seletivo do receptor opióide μ (D-Ala, N-MePhe e Gly-enkefalina)
DN4	Questionário para diagnóstico de Dor Neuropática
DPDPE	agonista do receptor opióide δ
EVA	Escala Visual Analógica de Dor
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HHA	hipotálamo-hipófise-adrenal
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
IC	Instituto Central
IFN γ	interferon gama
IL-10	interleucina 10
IL-1 β	interleucina 1 beta
IL-2	interleucina 2
IL-4	interleucina 4
IL-5	interleucina 5
IL-6	interleucina 6
IL-8	interleucina 8
IPQ	Instituto de Psiquiatria
IT	intratecal
LCR	Líquido cefalorraquidiano
NPSI	Inventário de Sintomas de Dor Neuropática
OEI	Índice de Escalonamento de Opióides (“Opioid Escalation Index”),
PCS	Escala de Catastrofismo associado à Dor
QDM	Questionário de Dor McGill

SCPAM	substância cinzenta periaquedutal mesencefálica
SDPL	síndrome dolorosa pós-laminectomia
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	sistema nervoso central
SNNVS	sistema nervoso neurovegetativo simpático
SO	sem opióide
TNF α	fator de necrose tumoral alfa
VO	via oral

Tabelas

Tabela 1 -	Valores de referência da imunofenotipagem dos linfócitos T (CD45/CD3%, CD45/CD3/CD4, CD45/CD3/CD8, Relação CD4/CD8), linfócitos B (CD45/CD19) e linfócitos NK (CD3-CD16/CD56) de acordo com a citometria de fluxo em percentuais (%) e número (n^0) de células/mm ³	40
Tabela 2 -	Valores de referência do leucograma	40
Tabela 3 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) em números absolutos (n) quanto às médias, desvios padrão e probabilidade de significância (p), da idade e características biométricas (HC-FMUSP-2014)	44
Tabela 4 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) em números absolutos (n) e em percentagens (%) e probabilidade de significância (p) quanto às características sociodemográficas (HC-FMUSP-2014)	45
Tabela 5 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto ao número de operações na coluna lombar, localização dermatomérica da dor e diagnóstico nosológico (HC-FMUSP- 2014)	46
Tabela 6 -	Resultado das avaliações dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) em números absolutos (n), medianas (Q1-Q3) e probabilidade de significância (p) com o Questionário DN4 para avaliação de Dor Neuropática (DN4), Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (NPSI), Questionário de Dor McGill (MPQ), Inventário Breve de Dor (BPI), Escala de Catastrofismo associado à Dor (PCS) e Escala Visual Analógica de dor (EVA) (HC-FMUSP- 2014)	48
Tabela 7 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) quanto ao uso de adjuvantes analgésicos, em números absolutos (n), percentagens (%) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP- 2014)	49

Tabela 8 -	Duração da utilização (em meses) e consumo de morfina (dose diária e equivalente oral de morfina), Índice de Escalonamento de Opióide (OEI) em mg e % e dose acumulada de morfina nos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO), em números absolutos (n), percentagens (%), percentil 25 (Q1), percentil 75 (Q3) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP- 2014).....	50
Tabela 9 -	Distribuição das concentrações das citocinas (em pg/ml) no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no plasma dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) expressos como medianas e números absolutos (n) (HC-FMUSP- 2014).....	55
Tabela 10 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) em números absolutos (n), médias, desvios padrões (DP), percentil 25 (Q1), percentil 75 (Q3) e probabilidade de significância (p), quanto à imunofenotipagem dos linfócitos T, B e NK (HC-FMUSP- 2014)	58
Tabela 11 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) em números absolutos (n) quanto às medianas, percentil 25 (Q1), percentil 75 (Q3), desvios padrões (DP) e probabilidade de significância (p) quanto ao número de leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e linfócitos no Leucograma (HC-FMUSP- 2014).....	59
Tabela 12 -	Distribuição dos doentes dos grupos nos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) quanto aos coeficientes de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) entre os parâmetros da imunofenotipagem, o consumo de morfina e a duração do tratamento (em meses), dose final de morfina (em mg) e equivalente oral de morfina (em mg) (HC-FMUSP- 2014)	61
Tabela 13 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) quanto aos coeficientes de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) entre os parâmetros da imunofenotipagem e Índice de Escalonamento de Opióide (OEI) em mg e % e Dose Cumulativa em mg (HC-FMUSP- 2014)	63

Tabela 14 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) quanto aos coeficientes de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) entre as concentrações de citocinas em pg/ml no líquido cefalorraquidiano (LCR) e Escala Visual Analgésica de Dor (EVA) (HC-FMUSP- 2014).....	64
Tabela 15 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) quanto aos coeficientes de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) entre as concentrações plasmáticas de citocinas em pg/ml e os escores da Escala Visual Analgésica de Dor (EVA) (HC-FMUSP- 2014).....	65
Tabela 16 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) quanto aos coeficientes de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) entre as concentrações de citocinas em pg/ml no líquido cefalorraquidiano (LCR) e duração do tratamento (em meses), dose final de morfina (em mg) e equivalente de morfina por via oral (em mg) (HC-FMUSP- 2014)	67
Tabela 17 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) quanto às correlações entre as concentrações plasmáticas de citocinas (em pg/ml) e a duração do tratamento (em meses), dose final de morfina (em mg) e equivalente de morfina por via oral (em mg) em coeficiente de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP- 2014)	68
Tabela 18 -	Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) quanto às correlações entre as concentrações de citocinas (em pg/ml) no líquido cefalorraquidiano (LCR) e o Índice de Escalonamento de Opióide (mg e %) e dose cumulativa de morfina (em mg) em coeficiente de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP- 2014)	69
Tabela 19 -	Distribuição dos doentes dos grupo intratecal (IT) e via oral (VO) quanto às correlações entre concentrações de citocinas no plasma (em pg/ml) e o Índice de Escalonamento de Opióide (mg e %) e dose cumulativa de morfina em coeficiente de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP- 2014)	71

Figura e Gráficos

Figura 1 -	Interação bidirecional entre citocinas e opióides nos tecidos e no sistema nervoso central.....	13
Figura 2 -	Interações entre neurônios, astrócitos e células da microglia no desenvolvimento e persistência da dor crônica	28
Figura 3 -	Laudo ilustrativo da citometria de fluxo para quantificação de células Natural Killer em citômetro de fluxo FACSCalibur®.....	39
Gráfico 1 -	Representação gráfica da duração da utilização da morfina em meses nos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) (HC-FMUSP- 2014)	51
Gráfico 2 -	Representação gráfica da dose diária de morfina nos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) (HC-FMUSP- 2014)	52
Gráfico 3 -	Representação gráfica do consumo de morfina (em mg) em equivalentes por VO nos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) (HC-FMUSP- 2014)	52
Gráfico 4 -	Representação gráfica do Índice de Escalonamento de Opióide (em mg) (OEI mg) nos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) (HC-FMUSP- 2014)	53
Gráfico 5 -	Representação gráfica do Índice de Escalonamento de Opióide (em percentagens) (OEI%) nos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) (HC-FMUSP- 2014)	53
Gráfico 6 -	Representação gráfica das concentrações de IFN- γ em pg/ml no líquido cefalorraquidiano dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) (HC-FMUSP- 2014)	56
Gráfico 7 -	Representação gráfica das concentrações plasmáticas de IL-5 em pg/ml dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) (HC-FMUSP- 2014)	57

RESUMO

Rosa CP. *Impacto no sistema imunológico da utilização prolongada de morfina para tratamento da dor* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução. Apesar das evidências dos efeitos imunomodulatórios da morfina, não há na literatura estudos que tenham comparado a interação entre citocinas, imunidade celular (linfócitos T, B e NK) e a administração prolongada de morfina administrada pelas vias oral ou intratecal em doentes com dor crônica neuropática não relacionada ao câncer. Foram avaliados de forma transversal e comparativa 50 doentes com diagnóstico de dor lombar crônica e com presença de radiculopatia (dor neuropática) previamente operados para tratar hérnia discal lombar (Síndrome Dolorosa Pós-Laminectomia), sendo 18 doentes tratados prolongadamente com infusão de morfina pela via intratecal com uso de sistema implantável no compartimento subaracnóideo (grupo intratecal); 17 doentes tratados prolongadamente com morfina pela via oral (n=17) e 15 doentes tratados com fármacos mas sem opióides (grupo sem opioide). Foram analisadas as concentrações das citocinas IL-2, IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ , IL-5, GM-CSF, IL-6, IL-10 e IL-1 β no plasma e no líquido cefalorraquidiano; imunofenotipagem de linfócitos T, B e células NK e avaliados os Índice de Escalonamento de Opióide (em percentagem de opióide utilizada e em mg), dose cumulativa de morfina (mg), duração do tratamento em meses, dose final de morfina utilizada (em mg), e equivalente de morfina por via oral (em mg). **Resultados.** Não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de linfócitos T, B e NK nos doentes com morfina administrada pelas vias IT, VO e os não usuários de morfina. Houve correlação positiva entre as concentrações de linfócitos T CD4 e o Índice de Escalonamento de Opióide (em % e mg) nos doentes tratados com morfina por via intratecal. Houve correlação negativa entre as concentrações de células NK (CD56+) e o Índice de Escalonamento de Opióide (em % e mg) nos doentes tratados com morfina por via intratecal. Houve correlação positiva entre o número de células NK (CD56+) e a dose cumulativa de morfina (em mg) administrada pelas vias intratecal e oral. Houve correlação positiva entre as concentrações de linfócitos T CD8 e a duração do tratamento em meses nos doentes tratados com morfina pela via oral. As concentrações de IL-8 e IL-1 β foram maiores no LCR do que no plasma em todos os doentes da amostra analisada. As concentrações de IFN γ no LCR foram maiores nos doentes que utilizavam morfina pela via oral e nos não usuários de morfina do que nos que a utilizavam pela via intratecal. As concentrações de plasmáticas de IL-5 foram maiores nos doentes utilizavam morfina pela via oral ou intratecal do que nos que não a utilizavam. A concentração de IL-5 no LCR correlacionou-se negativamente com a magnitude da dor de acordo com a EVA nos doentes tratados com morfina pelas vias oral ou intratecal. Nos doentes tratados com morfina pelas vias oral ou intratecal, a concentração de IL-2 no LCR correlacionou-se

positivamente com a magnitude da dor de acordo com a EVA e negativamente com o Índice de Escalonamento de Opióide (em % e mg) e a dose cumulativa de morfina (em mg). As concentrações plasmáticas de GM-CSF foram maiores nos doentes utilizavam morfina pela via oral ou intratecal do que nos não a utilizavam. A concentração de TNF α no LCR nos doentes tratados com morfina pela via intratecal correlacionou-se negativamente com o Índice de Escalonamento de Opióide (em % e mg), a dose cumulativa de morfina (em mg) e dose equivalente por via oral (em mg) de morfina. A concentração plasmática das citocinas IL-6 e IL-10 correlacionou-se negativamente com a duração do tratamento (em meses) nos doentes tratados com morfina administrada pela via oral. O Índice de Escalonamento de Opióide (em mg e %) correlacionou-se negativamente com as concentrações no LCR de IL-2 e TNF α nos doentes tratados com morfina administrada pela via intratecal. O Índice de Escalonamento de Opióide (em mg e %) correlacionou-se negativamente com as concentrações no LCR de IL-2 e IL-5 nos doentes tratados com morfina administrada pela via oral. Houve correlação negativa entre a intensidade da dor de acordo com a EVA e as concentrações de IL-5 e IL-2 no LCR nos doentes tratados com morfina administrada pelas vias oral e intratecal. Houve correlação negativa entre a intensidade da dor de acordo com a EVA e as concentrações plasmáticas de IL-4 nos doentes tratados com morfina administrada pela via intratecal. Houve correlação negativa entre a intensidade da dor de acordo com a EVA e as concentrações plasmáticas de IL-1 β nos doentes tratados com morfina administrada pela via intratecal. Conclusões: Os resultados sugerem associações entre citocinas e imunidade celular (células T, B e NK) e o tratamento prolongado com morfina administrada pela via oral ou intratecal. Estes resultados podem contribuir para a compreensão da imunomodulação da morfina administrada por diferentes vias em doentes com dor neuropática crônica não oncológica. São necessários mais estudos sobre os efeitos da morfina sobre o sistema imunológico.

Descritores: bombas de infusão implantáveis; doença crônica; dor; citocinas; morfina; linfócitos.

ABSTRACT

Rosa CP. Impact on the immune system of long-term morphine used through oral or spinal route in the treatment of neuropathic non-cancer pain [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Abstract:

Objective: To analyze plasma and cerebrospinal fluid (CSF) cytokine levels and cell-mediated immunity (T, B and NK cells) of chronic neuropathic pain patients under long-term morphine treatment administered through the oral or spinal routes. **Design:** Cross-sectional clinical and laboratory analysis. **Subjects:** Fifty ambulatory patients with diagnosis of chronic low back pain and presence of radiculopathy (neuropathic pain) previously operated to treat lumbar disc hernia (failed back surgery syndrome) receiving long term morphine treatment (minimum 180 days); 18 patients receiving long term morphine into the intrathecal space through a implanted pump ("spinal group"); 17 patients treated with long-term oral morphine ("oral group") and 15 patients treated with non-opioid analgesics ("without opioid group"). **Methods:** Were analyzed plasma and cerebrospinal fluid concentrations of 10 cytokines using a multiplex system (Luminex®) for the following cytokines: IL-2, IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ , IL-5, GM-CSF, IL-6, IL-10 and IL-1 β ; immunophenotyping of lymphocytes T, B and NK cells. **Results:** There were no significant group demographic differences. No significant T, B and NK cells differences were observed between the 3 groups. CD4 levels and Opioid Escalation Index (OEI) were positively correlated in spinal group. NK cells levels and OEI were negatively correlated in spinal group. NK cells levels and cumulative morphine dose were positively correlated in spinal and oral groups. CSF concentrations of IL-8 and IL-1 β were higher than plasma concentrations in all groups. CSF concentration of FNg were higher in oral and without opioid group. Plasma IL-5 concentrations were higher in the oral and spinal groups compared to without opioid group. CSF concentration of IL-5 was negatively correlated with pain intensity in the oral and spinal groups. CSF concentrations of IL-2 was positively correlated with pain intensity and negatively correlated with OEI and cumulative morphine dose in the oral and spinal groups. GM-CSF plasma concentrations were higher in oral and spinal group compared to without opioid group. TNF α CSF concentrations was negatively correlated with OEI, cumulative morphine dose and equivalent oral morphine dose in the spinal group. IL-6 and IL-10 plasma concentrations were negatively correlated with treatment duration in the oral group. OEI The significant inverse correlations observed between pain intensity and the plasma IL-6 and IL-10 concentrations in patients receiving longterm i.t. opioids for chronic pain management, suggests that these cytokines are worthy of further investigation as possible biomarkers of persistent pain. CSF concentrations of IL-2 and TNF α were negatively correlated with OEI in spinal group. CSF concentrations of IL-2 and IL-5 were negatively correlated with OEI in oral group and with pain intensity in the oral

and spinal group. Plasma concentrations of IL-4 was negatively correlated with pain intensity in spinal group. Plasma concentrations of IL-1 β were negatively correlated with pain intensity in spinal group. Conclusions: The results suggest associations between long term morphine treatment administered by oral or spinal routes and cytokines concentrations and cell-mediated immunity (T, B and NK cells). These results can contribute to the understanding of immunomodulation by morphine administered through different routes in patients with chronic neuropathic non-cancer pain. Further studies on the effects of morphine on the immune system are needed.

Descriptors: Descriptors: infusion pumps, implantable; chronic disease; pain; cytokines; morphine; lymphocyte

1 Introdução

A administração de opióides integra o arsenal terapêutico da dor. Sua administração pela via oral (VO) é amplamente utilizada. A administração de opióides pela via espinal é opção para tratar doentes que não se beneficiaram plenamente com sua administração por via oral devido adversidades ou impossibilidade de seu uso. A via espinal para administração de fármacos possibilita analgesia potente, eficaz e prolongada, com doses reduzidas e efeitos adversos menos intensos.

A morfina é o opióide mais utilizado tanto por via oral quanto por via espinal, e é também a referência em relação aos demais opióides. Entretanto, a administração de morfina VO ou espinal pode cursar com vários efeitos indesejáveis como diaforese, prurido, náuseas, vômitos, edema periférico, e anormalidades endocrinológicas e imunológicas.

O controle ineficaz da dor em doentes com dor crônica a despeito do tratamento com opióides pode correlacionar-se às modificações nas respostas inflamatórias oriundas da utilização prolongada de opióide. De acordo com estudos realizados *in vitro* e em animais, a administração aguda de opióides repercutiu de maneira diferente no sistema imunológico em relação à administração crônica.

Há evidências de que doentes com dor neuropática crônica, tratados prolongadamente com opióides, sofrem ativação das células microgliais na medula espinal e aumento da síntese e da liberação de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, sensibilização dos neurônios do corno dorsal da substância cinzenta da medula espinal (CDME).

Admite-se que a administração prolongada de morfina por via intratecal (IT) ou via oral (VO) em doentes com dor crônica modificaria a resposta imunológica de modo diferente. Apesar de haver modificação dos marcadores inflamatórios e imunossupressão em usuários de opióides utilizados pela via sistêmica, até o momento não está esclarecido se a

magnitude destas alterações ocorrem de modo semelhante quando a via espinal é a utilizada.

Apesar das evidências dos efeitos imunomodulatórios dos opióides, poucos estudos analisaram a interação entre os marcadores inflamatórios (citocinas), a imunidade celular, a dor crônica e a administração prolongada de morfina pelas vias oral (VO) ou intratecal (IT) *in vivo* em doentes com dor crônica neuropática não relacionada ao câncer.

2 Objetivos

2.1 Objetivos gerais

Avaliar a reação do sistema imunológico de doentes com síndrome dolorosa pós laminectomia sob tratamento prolongado com morfina administrada pelas vias IT e VO.

2.2 Objetivos específicos

- 2.1 Avaliar a concentração dos linfócitos T, B e NK no plasma de doentes com síndrome dolorosa pós laminectomia sob tratamento prolongado com morfina administrada pelas vias IT e VO;
- 2.2 Avaliar as concentrações séricas e no líquido cefalorraquidiano (LCR) das citocinas IL-8, IL-4, IL-2, IL-6, IL-10, TNF α , IFN γ , IL-1 β e GM-CSF em doentes com síndrome dolorosa pós laminectomia sob tratamento prolongado com morfina pelas vias IT e VO;
- 2.3 Avaliar as possíveis relações entre a progressão do consumo de morfina (período total de utilização e Índice de Escalonamento de Opióides), a concentração sérica de citocinas no LCR e a intensidade da dor.

3 Revisão de Literatura

3.1 Opióides

Os opióides são utilizados como analgésicos para tratar doentes com dores agudas há milhares de anos. Atualmente, são também amplamente prescritos para tratar da dor crônica não relacionada ao câncer (Benyamin et al., 2008; McNicol et al., 2013). Sua eficácia e segurança foi demonstrada em diversos estudos clínicos (Chou et al., 2009; Freynhagen et al., 2013; McNicol et al., 2013).

A morfina, o opióide mais avaliado e utilizado, é considerada a referência em relação aos demais fármacos da mesma classe. Pode ser utilizada por todas as vias de administração convencionalmente aceitas em ambientes clínicos e seu custo é baixo (Rosenblum et al., 2008). Apesar de muito útil, causa alguns efeitos adversos que podem constituir risco, especialmente quando o tratamento é prolongado; dentre eles destacam-se as anormalidades imunológicas (Benyamin et al., 2008).

3.2 Índice de Escalonamento de Opióides

O Índice de Escalonamento de Opióides (OEI) (*Opioid Escalation Index*), foi inicialmente utilizado para quantificar a progressão das doses de opióides utilizadas em doentes com dor decorrente de câncer (Mercadante et al., 1997).

Atualmente é também utilizado em doentes com dor crônica não relacionada ao câncer tratados prolongadamente com opióides (Hayek et al., 2011; Krumova et al., 2013). Em alguns estudos observou-se que doses escalonadamente maiores de opióides são necessárias para tratar a dor crônica não relacionadas ao câncer. O aumento da dose de opióides, ou seja, do OEI, é mais expressivo em doentes com dor neuropática em relação às outras dores crônicas, condição em que o alívio é menos marcante

(Mekhail et al., 2014). Enquanto que em doentes oncológicos o aumento dos valores do OEI geralmente relaciona-se à progressão da doença, naqueles com dor crônica não relacionada ao câncer, pode relacionar-se ao desenvolvimento da tolerância analgésica (Portenoy et al., 2007; Rainov; Heidecke, 2007; Hayek et al., 2011).

Citocinas e substâncias pró-nociceptivas são liberadas após a ativação das células microgliais em doentes com dor neuropática tratados cronicamente com opióides, ocorrência que poderia relacionar-se ao mecanismo de tolerância. Tolerância é definida como fenômeno onde a exposição à droga resulta em decréscimo do seu efeito analgésico ou necessidade do aumento das doses para manutenção da analgesia (Collet, 1998). É problema que, muitas vezes, limita a eficácia da terapia (Duarte et al., 2012).

A identificação dos marcadores inflamatórios pode contribuir para o desenvolvimento de novas drogas analgésicas e de tratamentos anti-álgicos mais eficazes (Wen et al., 2011).

3.3 Infusão intratecal de morfina para tratar a dor crônica não relacionada ao câncer

Muitas vezes, a necessidade de doses elevadas de morfina sistêmica para indução de analgesia resulta em efeitos adversos que limitam a utilização de opióides (Benyamin et al., 2008).

O implante de dispositivos para a infusão de fármacos pela via IT é reconhecido como opção de tratamento de doentes com dor crônica não relacionada ao câncer (Lara Jr., 2006). A infusão de fármacos no compartimento liquórico espinal ou encéfalo é opção terapêutica em doentes que não usufruíram alívio satisfatório da dor com outros tratamentos, com o uso de outras vias de administração de fármacos ou com doses elevadas de opióides, ou que apresentaram efeitos adversos inaceitáveis com a sua

administração sistêmica (Smith et al., 2008; Hayek et al., 2011; Watson, 2012; Falco et al., 2013).

Doentes que apresentam síndrome dolorosa pós-laminectomia (SDPL), lombalgia crônica, síndrome complexa de dor regional e dor neuropática, dentre outras, podem beneficiar-se com a administração de opióides pela via IT (Penn; Paice, 1987; Penn et al., 1995; Paice et al., 1996; Deer et al. 1999; Wallace; Yaksh, 2000; Lara Jr., 2006; Forni, 2006; Jamison et al., 2011).

Em estudos retrospectivos demonstrou-se que as terapias ITS unicamente com opióides (Lara Jr., 2006) ou combinadamente com substâncias não opióides, como por exemplo, anestésicos locais são seguras e eficazes (Rainov et al., 2001; Rainov; Heidecke, 2007).

A via IT possibilita a deposição da substância analgésica na proximidade do local de sua ação na medula espinal, do que resulta maior eficácia, analgesia mais prolongada e redução da quantidade dos medicamentos por via sistêmica e, conseqüentemente, menor ocorrência de efeitos adversos (Hayek et al., 2011).

A morfina administrada pela via subaracnóidea penetra na medula espinal e atravessa a dura-máter atingindo o espaço peridural onde deposita-se no tecido adiposo e é absorvida pelos vasos sanguíneos (Ballantyne et al., 2005).

Os opióides se ligam-se aos receptores específicos do corno dorsal da medula espinal (CDME), reduzindo a liberação dos neurotransmissores excitatórios pelos aferentes primários A-delta e C. Os opióides também ligam-se a locais “não específicos” da substância branca da medula espinal (Kraichete et al., 2013).

Fármacos administrados por via intratecal atuam em várias células do sistema nervoso central (SNC) relacionadas à condução, supressão da nocicepção ou outras propriedades, especialmente as localizadas no CDME, tronco encefálico e hipotálamo, inibindo canais iônicos, modificando a atividade enzimática e dos receptores dos neurônios nociceptivos e a

liberação de neurotransmissores excitatórios. Mínima fração da medicação administrada por via IT é absorvida pela circulação sistêmica, o que torna sua ação em outros órgãos ou tecidos pouco expressiva (Cohen; Dragovich, 2007; Smith et al., 2008).

A morfina é o opióide mais utilizado para a infusão intratecal. De acordo com as escalas de conversão de opióides, 1 mg de morfina por via IT corresponde a 300 mg de morfina administrada por VO, a 100 mg de morfina administrada pela via intravenosa (IV) ou a 10 mg de morfina administrada pela via peridural. Portanto, pela via IT, a dose de morfina é cerca de 300 vezes menor que a necessária para proporcionar o mesmo efeito analgésico do que administrado pela VO (Krames, 1996; Cohen; Dragovich, 2007).

3.4 Efeitos adversos induzidos com a morfina

Além do efeito analgésico, a morfina atua em diversos sistemas e órgãos, incluindo-se o neurológico, o endócrino, o cardiovascular, o digestório, o respiratório, o urinário e o imunológico. Isto significa que o tratamento com morfina pode modificar várias funções orgânicas (Benyamin et al., 2008) e pode causar inúmeras complicações como a depressão respiratória, a miose, a sedação, as anormalidades cognitivas e hormonais, as náuseas, os vômitos, o prurido, a obstipação intestinal e a retenção urinária (Schug et al., 2012).

A utilização crônica de morfina induz alterações neuroadaptativas, representadas pela reorganização sináptica em redes neuronais e reprogramação genética dos neurônios e células da glia (Slezak et al., 2013) que se traduzem como tolerância à analgesia (Hutchinson et al., 2008), à hiperalgesia e às alterações hormonais e imunológicas (Ballantyne; Mao, 2003; Horvath et al., 2010; Valverde-Filho et al., 2014).

A melhora da qualidade de vida e da capacidade funcional ocorre apenas em pequena fração dos doentes com dor crônica assim tratada (Lara Jr., 2006; Højsted; Sjøgren, 2007; Hutchinson et al., 2011). Não há

ainda estratégias eficazes que reduzam a tolerância e a hiperalgesia induzidas pelos opióides, o que contribui para a ineficácia da analgesia em longo prazo (Ballantyne, 2003). A descoberta das ações não neuronais dos opióides, incluindo-se a sinalização do sistema imunológico, ampliaram os horizontes sobre os mecanismos de sua atuação e esclareceram a razão das anormalidades que, quando apropriadamente manejadas, podem ser promissoras no tratamento da dor (Horvath et al., 2010).

3.5 Morfina e o sistema imunológico

As células imunológicas periféricas influenciadas pelas citocinas liberam opióides endógenos que promovem analgesia e inflamação no local da lesão. Estas células podem expressar receptores opióides, criando um sistema bidirecional onde opióides, células imunológicas e citocinas interagem entre si dinamicamente (Vallejo et al., 2004). A ativação dos receptores opióides do SNC parece modular as reações imunológicas periféricas, pois há comunicação entre os tecidos periféricos e o sistema nervoso graças à atividade do sistema neuroendócrino e sistema nervoso neurovegetativo simpático (SNNVS) (Sacerdote et al., 2000)

De acordo com Sacerdote et al, (2000), os efeitos imunomodulatórios da morfina são relatados desde 1890, quando Cantacuzene demonstrou que ela causava supressão da imunidade celular e redução da resistência à infecção bacteriana em animais. Observou-se ulteriormente, que havia aumento da ocorrência de infecções em usuários de heroína, o que foi originalmente atribuído erroneamente apenas ao uso de seringas e agulhas contaminadas, ou às impurezas da droga (Benyamin et al., 2008).

Alguns estudos *in vitro* realizados em animais confirmaram os efeitos imunossupressores da morfina e o risco aumentado de infecção com seu uso; Rittner et al., (2008) relataram aumento do risco de desenvolvimento de pneumonia perioperatória em doentes tratados com doses elevadas de opióides por via sistêmica (Rittner, 2008; Brack et al., 2011). Recentemente, os opióides passaram a ser considerados cofatores na patogênese da

infecção pelo vírus da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (Dave et al., 2012). Estas, dentre outras razões estimularam a execução de pesquisas sobre a atuação da morfina, metabólito da heroína, na modulação do sistema imunológico (Peterson et al., 1998).

A administração aguda e crônica de morfina exerce efeito imunossupressor na atividade das células NK, na resposta humoral (produção de anticorpos), imunidade celular (proliferação de linfócitos T), expressão de citocinas e quimiocinas e atividade fagocitária (Vallejo et al., 2004). Seus efeitos imunológicos são mediados por mecanismos periféricos e centrais. A imunossupressão periférica envolve o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o sistema nervoso neurovegetativo simpático (SNNVS) (Vallejo et al., 2004). A administração aguda de morfina parece alterar principalmente as funções imunológicas periféricas mediadas pelo SNNVS, enquanto que sua utilização crônica altera o sistema imunológico predominantemente via ativação do eixo HHA (Budd et al., 2004).

A ativação da angiogênese e a proliferação endotelial microvascular observada *in vivo* e *in vitro* após a administração de morfina é outro foco de interesse. A administração de doses clinicamente habituais de morfina promove neovascularização e progressão de tumores de mama em animais (Gupta et al., 2002). Apesar das evidências da imunossupressão mediada pela ação da morfina *in vivo*, observou-se que doses analgésicas de morfina reduzem significativamente a facilitação da progressão tumoral intra-operatória (Bimonte et al., 2013). Este achado contraditório deve-se ao fato de haver ligação da morfina aos receptores opióides μ dos linfócitos, astrócitos, micróglia e células endoteliais (normais e cancerígenas) e redução da liberação de óxido nítrico. Tal ação atenua a ação da resposta inflamatória causada pelo ato operatório e exerce efeito protetor (Bimonte et al., 2013).

A morfina revelou-se potente indutora de apoptose em vários tipos de câncer e causou inibição do crescimento tumoral (Maneckjee, 1999; Page et al., 2001). A morfina causou, em uma linhagem de câncer pulmonar

humano, alterações morfológicas e na clivagem do DNA característicos da apoptose, e que foram bloqueadas com a administração de naloxona, antagonista dos receptores opióides μ (Maneckjee; Minna, 1994; Maneckjee, 1999). A adição de β -endorfina ou meta-enkefalina a culturas *in vitro* aumentou a atividade das células NK, efeito antagonizado com a administração de naloxona (Vallejo et al., 2004; Benyamin et al., 2008).

Em suma, a administração de opióides foi associada à maior suscetibilidade de animais às infecções virais e bacterianas e à diminuição da sobrevivência daqueles acometidos de câncer (Vallejo et al., 2004). Entretanto, os achados ainda são inconclusivos e advêm de amostras pequenas de doentes e de estudos não controlados (Brack et al., 2011). Enquanto os opióides exógenos causam a imunossupressão, os opióides endógenos ativam o sistema imunológico (Vallejo et al., 2004).

Figura 1 - Interação bidirecional entre citocinas e opióides nos tecidos e no sistema nervoso central (Peterson et al., 1998)

3.5.1 Morfina e Células NK

Vários estudos *in vivo* e *in vitro* sugeriram que a morfina suprime a atividade das células NK ao ligar-se aos receptores opióides no SNC (Mellon; Bayer, 1998).

Conforme ocorre com a administração por via sistêmica, a administração no ventrículo lateral do animal de morfina reduz significativamente a atividade citolítica das células NK, efeito que é revertido com a administração da naltrexona, antagonista opióide que cruza a barreira hematoencefálica, mas não com a administração sistêmica de N-metil-morfina, substância quaternária ativa derivada da morfina que não cruza a barreira hematoencefálica, achados que sugerem haver envolvimento dos receptores opióides centrais na modulação desta resposta (Hoffman et al. 1995; Vallejo et al., 2004).

A supressão da atividade das células NK parece decorrer da ação dos opióides em células alocadas no interior ou nas proximidades da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica (SCPAM). Após administrar-se de morfina em várias regiões do encéfalo, como o hipotálamo anterior, núcleo hipotalâmico ventromedial, amígdala medial, hipocampo dorsal e SCPAM concluiu-se que esta última foi a única em que os receptores opióides inibiram a atividade das células NK (Lysle et al., 1996).

A administração de morfina na região lateral do ventrículo cerebral lateral diminui a atividade citotóxica de células NK, deprime a proliferação de linfócitos induzida pelos mitógenos de células T e B e a produção de citocinas (Vallejo et al., 2004). Quando administrada na região caudal da SCPAM, a morfina induz alterações na atividade citotóxica das células NK de modo dependente da dose, sem interferir na proliferação dos linfócitos ou citocinas. Estes achados indicam que os receptores opióides da SCPAM estão envolvidos na regulação da atividade das células NK mas não nos efeitos da morfina na proliferação dos linfócitos T ou na produção dos citocinas (Mellon et al., 1998). A administração de N-metilnaltrexona na SCPAM antagoniza os efeitos da morfina nas células NK, indicando que é necessária a ativação dos receptores opióides nas regiões mais caudais da SCPAM para que ocorram alterações na atividade das células NK (Hsueh et al., 1995; Hutchinson et al., 2011b).

A administração de doses elevadas de morfina induz perda da especificidade dos receptores opióides μ e ligação e ativação dos receptores κ e δ . A administração de DAMGO (D-Ala, N-MePhe e Gly-encefalina), agonista seletivo dos receptores opióides μ , suprime a atividade das células NK, enquanto que a administração de agonistas específicos do receptor delta aumenta-a significativamente. Isso sugere que ocorre regulação central dos receptores opióides deste parâmetro imunológico (Vallejo et al., 2004; Hutchinson et al., 2011).

A administração dos opióides endógenos β -endorfina e meta-encefalina na cisterna magna aumenta significativamente a atividade das células NK, efeito antagonizado com a administração de naltrexona, molécula que cruza a barreira hematoencefálica, mas não alterado com a metil-naltrexona, que atua apenas periféricamente. Estes achados contribuem para o conceito de haver envolvimento de mecanismos centrais na atividade das células NK (Hsueh et al., 1995).

A morfina também altera a proliferação dos linfócitos e a produção de citocinas ao atuar em outras regiões do SNC (Hsueh et al., 1995).

3.5.2 Morfina e proliferação dos linfócitos T

A administração sistêmica de morfina inibe, na dependência da dose, a proliferação de linfócitos induzida por mitógenos como a fitohemaglutinina, a concavalina-A e os lipopolissacarídeos (Eisenstein et al., 1998).

Os receptores opióides que modulam tais efeitos parecem localizar-se no compartimento supra-espinal, pois a administração intratecal de morfina não altera a atividade linfocítica periférica (Hamra; Yaksh, 1996).

Há redução de 50% de proliferação linfocítica após a administração de morfina ou N-metil morfina no hipotálamo anterior, sem a promoção de analgesia, o que sugere haver mecanismos supra-espinais para a imunossupressão distintos dos proporcionados pelos opióides em outras regiões (Flores et al., 1994).

Os mecanismos centrais envolvidos na modulação da proliferação dos linfócitos T e na expressão fenotípica dos marcadores de superfície celular (linfócitos B, linfócitos T, CD4, CD8) foram investigados em animais com a administração de doses equianalgésicas de morfina pelas vias subcutânea e IT. A administração aguda de morfina por via subcutânea inibiu a proliferação de linfócitos induzida por mitógenos e causou redução do número de linfócitos e discreto aumento da expressão de CD4 pelos linfócitos T. Entretanto, as reações proliferativas retornaram ao valor basal em 24 horas. Enquanto que a administração sistêmica da morfina suprimiu a proliferação dos linfócitos estimulada por mitógenos, a N-metil-morfina, molécula que não penetra a barreira hematoencefálica, não o fez, o que sugere haver participação de mecanismos centrais na sua ocorrência (Hamra; Yaksh, 1996).

Outros experimentos corroboram a teoria de que mecanismos centrais estão envolvidos na supressão da proliferação dos linfócitos. Os receptores específicos que modulam a inibição da proliferação linfocítica foram avaliados em animais “*knockout*” para o receptor opióide μ . A redução do número de linfócitos no timo e no baço e a proliferação induzida por mitógenos não se alterou nos animais “*knockout*”, achado que sugere que estas ações decorrem da ligação da morfina a locais específicos das células imunológicas e não da ligação aos clássicos receptores μ sensíveis à naloxona (Roy et al., 1998).

Para verificar a realidade de tais achados, analisaram-se os efeitos da administração intraventricular a animais de DAMGO (agonista seletivo do receptor opióide μ), DPDPE (agonista do receptor opióide δ) ou U69593 (agonista do receptor opióide κ). A estimulação do receptor DAMGO, via mitógeno concavalina-A, diminui a proliferação dos linfócitos T e a atividade das células NK na dependência da dose, efeito não observado com a administração de DPDPE ou U69593 (Vallejo et al., 2004). A administração de N-metilnaltrexona (antagonista opióide) previamente à administração de DAMGO atenua as alterações imunológicas induzidas, achado que sugere

haver envolvimento parcial dos receptores opióides μ na inibição da proliferação dos linfócitos T (Vallejo et al., 2004).

Apesar das evidências apontarem para mecanismos centrais no decréscimo da proliferação de linfócitos, outros fenômenos periféricos também parecem estar envolvidos nesta ocorrência. A administração de morfina suprime, na dependência da dose, a proliferação dos linfócitos T estimulados pelo mitógeno concavalina-A, efeito reversível com a ação da naltrexona (Vallejo et al., 2004).

É provável que a administração de morfina, aumentol a síntese e a liberação extracelular de óxido nítrico pelos macrófagos, pois substâncias sequestradoras de óxido nítrico extracelular atenua, na dependência da dose, os efeitos supressores da morfina na proliferação linfocitária em culturas de esplenócitos (Eisenstein et al., 1998).

3.5.3 Efeitos da administração central de opióides nas reações humorais e celulares

Os efeitos da administração de opióides nas reações humorais são menos evidentes. Concentrações elevadas de morfina reduzem a atividade dos linfócitos B estimulada por mitógenos e inibem a atividade das células formadoras de anticorpos em glóbulos vermelhos de animais (Sacerdote et al., 2000).

Os receptores opióides μ , δ e κ participam da modulação das ações imunológicas complexas *in vivo*, incluindo-se as reações de hipersensibilidade tardia (“*delayed-type*”) e as respostas imunológicas humorais. O papel dos receptores opióides δ e κ na regulação das reações das células formadoras de placa e as reações de hipersensibilidade do tipo tardias foram avaliadas com a administração intraventricular de agonistas dos receptores opióide delta metionina-encefalina, ICI174864 (antagonista do receptor opióide δ), MR2034 (agonista do receptor κ) e MR2266 (antagonista do receptor κ) (Radulović et al., 1996).

A estimulação dos agonistas opióides δ e dos antagonistas opióides κ promoveu aumento e inibição das reações das células formadoras de placa, da reação de Arthus (hipersensibilidade tipo III) e das reações tardias da pele, respectivamente. A atividade antagonista nos receptores opióides δ reduziu o número de células formadoras de placa e a intensidade das reações cutâneas de hipersensibilidade, enquanto que o antagonismo dos receptores opióide κ aumentou o número das células formadoras de placa, sem alterar significativamente as reações de hipersensibilidade (Vallejo et al., 2004).

A estimulação da produção de células formadoras de placa estimuladas pela administração de metionina-encefalina a animais foi completamente inibida com o bloqueio do receptor opióide tipo δ e com a supressão do receptor opióide κ pelo MR2266, achados que sugerem que os receptores opióides centrais alteram de modo diferente as reações imunológicas humorais e celulares (Radulović et al., 1996).

A administração do opióide endógeno metionina-encefalina reduziu, na dependência da dose, a reação humoral. A aplicação de leucina-encefalina potencializou ou inibiu a reação humoral ao atuar nos receptores opióides δ e κ , respectivamente. Adicionalmente, sugere-se que ambos os efeitos dependem da ação do receptor opióide tipo μ , já que são antagonizados com a administração de beta-funaltrexamina (antagonista μ) (Vallejo et al., 2004). De acordo com estes achados, sugere-se que os receptores opióides centrais tipo μ são relacionados à ação imunomodulatória dos peptídeos opióides endógenos. Em contraste, os efeitos imunoestimuladores da metionina-encefalina parecem ser modulados pelos receptores opióides δ .

Portanto, é provável que os receptores opióides alteram diferentemente as reações imunológicas humorais e celulares (Vallejo et al., 2004). Há evidências de que a reação de hipersensibilidade do tipo tardio também se altere de modo dependente da dose; a administração de doses

elevadas de morfina inibe o efeito da metionina-encefalina e, doses baixas, estimulam a ação imunológica (Vallejo et al., 2004).

A administração intracerebral de metionina-encefalina é antagonizada com a administração central de naltrexona quaternária, que não ocorre após a administração sistêmica, sugerindo haver componente predominante central na regulação da reação imunológica dos opióides (Ballantyne; Mao, 2003).

Receptores opióides κ participam da supressão da resposta humoral primária em animais, efeito provavelmente devido à sua interferência na atividade celular plasmática (Radulović et al., 1996). A acentuada supressão da imunidade humoral causada pelos agonistas opióide κ parece ser modulada pelos receptores opióides κ e, em menor proporção, pelos receptores tipo μ . A administração central de naltrexona quaternária atenua o efeito supressor do MR2034, agonista κ , enquanto que a administração intraperitoneal previniu completamente este efeito, achados que sugerem haver mecanismo periférico na sua ocorrência e pouco envolvimento dos receptores opióides centrais (Radulović et al., 1996).

Os efeitos da modulação dos receptores opióides δ na ação imunológica parecem de ocorrer de mecanismos predominantemente centrais, enquanto que os efeitos da estimulação dos receptores opióides μ e κ parecem de ocorrer de mecanismos centrais e periféricos (Hutchinson et al., 2011). Estes dados sugerem que os receptores opióides δ são responsáveis pela modulação das respostas de hipersensibilidade do tipo tardia quando se administram baixas doses de opióide, enquanto que os demais receptores opióides parecem estar envolvidos nos efeitos observados com a utilização de doses elevadas (Radulović et al., 1996).

Portanto, a ativação dos receptores opióides do SNC parece modular a resposta imunológica periférica. A administração intraventricular de doses variadas de diferentes de opióides pode refletir-se na ativação de diferentes receptores opióides. Espera-se que outros estudos identificar quem as vias

moduladoras neuroimunológicas específicas do SNC (Hutchinson et al., 2011).

3.5.4 Morfina e granuloma intratecal

Uma das complicações da utilização prolongada de morfina no espaço subaracnóideo com dispositivos para infusão de fármacos é a formação das granulomas intratecais adjacentes à extremidade do cateter, fenômeno que pode resultar em compressão da medula espinal. Esta complicação rara, porém grave; acomete menos de 3% dos doentes que utilizam prolongadamente morfina por via (Miele et al., 2006).

A etiologia do granuloma é incerta. Sugere-se que a morfina atue como mitógeno, ativando a cascata proteína-cinase e ativando os linfócitos. É possível também que os opióides atuem nas células endoteliais, granulócitos e monócitos, liberando o óxido nítrico que, por sua vez, pode promover a migração de monócitos. Todas estas ações culminam no aumento da produção de citocinas e, conseqüentemente, da resposta inflamatória (Arnold et al., 2011).

3.5.5 Sistema neuroendócrino

O SNC comunica-se com os tecidos extra-neuronais via dois sistemas principais, o sistema neuroendócrino e o SNNVS (Vallejo et al., 2004).

A administração aguda e crônica de morfina pode ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e sua administração prolongada pode alterar as reações de proliferação dos linfócitos quando estes são estimulados pelo mitógeno concavalina-A. Esta alteração da proliferação linfocitária associa-se à atrofia do baço e do timo, além de causar hipertrofia adrenal, achado que sugere que também cause produção elevada de corticóides. O fato de a adrenalectomia inibir a atrofia do baço e do timo corrobora o conceito de que

a proliferação dos linfócitos T reduz-se com a ativação do eixo hipotálamo-hipofisário (Vallejo et al., 2004).

Leucócitos de animais expostos ao hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e à arginina-vasopressina apresentam aumento da atividade das células NK, fenômeno reversível após a administração de naloxona (antagonista opióide μ) ou naltrindole, (antagonista opióide δ), efeito que parece depender da dose e do tempo. A β -endorfina também aumenta a atividade das células NK, efeito reversível com a utilização de naloxona, enquanto que o efeito do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é desprezível. A depleção de leucócitos antes da incubação com o ACTH inibe o aumento das células NK induzido pela corticotrofina (CRH), o que sugere direta ou indiretamente, que a liberação de hormônios hipotalâmicos, como o CRH, pode modular as células do sistema imunológico via indução da liberação de hormônios neuropeptidérgicos com função imunomodulatória (Carr et al., 1990).

Há evidências de que a administração de morfina ativa o eixo HHA e diminui a atividade das células NK, ação revertida com o uso do antagonista esteróide RU486 (Freier et al., 1994). Demonstrou-se que a administração de morfina ou naltrexona a animais promove elevação das concentrações plasmáticas dos corticóides endógenos. A naltrexona, isoladamente, não altera a proliferação dos linfócitos ou a atividade das células NK, o que sugere que a imunossupressão não decorre apenas da ativação do eixo HHA (Vallejo et al., 2004).

A administração aguda ou crônica de morfina parece alterar diferentemente as reações imunológicas. Os efeitos da administração aguda parecem independender da atividade do eixo HHA, enquanto que a administração crônica parece modificar os receptores opióides μ via mecanismos que incluem a ativação do eixo HAA, que gera diminuição da proliferação linfocitária e da atividade das células NK (Katz et al., 2009).

3.5.6 Sistema nervoso neurovegetativo simpático

Os efeitos da morfina na atividade das células NK envolve as unidades adrenérgicas α -1. A administração de opióides diretamente no SNC eleva sistemicamente as concentrações de epinefrina, norepinefrina e dopamina. Em animais, a administração de fentolamina, antagonista alfa-adrenérgico de amplo espectro, previamente à administração sistêmica de morfina, suprime moderadamente a atividade das células NK, enquanto que a administração de doxazosina, antagonista adrenérgico de ação periférica, reduz significativamente a atividade das células NK esplênicas após a administração de morfina (Carr et al., 1994).

A morfina aumenta significativamente as concentrações de serotonina no baço, o que parece contribuir para a diminuição do número das células NK ativas (Sacerdote et al., 2000). A administração de fentolamina suprime completamente as concentrações de serotonina, enquanto que o doxazosin inibe parcialmente sua elevação. Estes achados que sugerem haver mecanismo adrenérgico alfa central na supressão da atividade das células NK decorrente da administração aguda de morfina, de que resultam efeitos citolíticos, e redução do número das células NK (Carr et al., 1994).

Parece haver envolvimento dos receptores adrenérgicos beta na imunossupressão decorrente da administração da morfina nos tecidos periféricos, já que esta ocorrência é inibida pós a administração de nadolol ou atenolol que atuam periféricamente. A administração de doses diferentes de nadolol (antagonista adrenérgico β não-seletivo), atenolol (antagonista adrenérgico seletivo β -1) ou ICI118,551 (antagonista adrenérgico seletivo β 2) antes da administração da morfina, inibe completamente os efeitos supressores opióides na reação proliferativa dos leucócitos esplênicos estimulados por mitógenos ou lipopolissacarídeos (LPS), mas não nos leucócitos sanguíneos ou na atividade das células NK (Fecho et al., 1996).

A imunossupressão decorrente da administração aguda de morfina parece independe da atividade da glândula suprarrenal, pois há também

supressão da atividade das células NK em animais adrenalectomizados (Vallejo et al., 2004).

Portanto, a exposição aguda ou crônica à morfina altera o sistema imunológico graças a diferentes mecanismos. Os efeitos da administração aguda parecem independem da ativação hipofisária ou adrenal, significando que há participação de diferentes mecanismos para a imunossupressão induzida pela morfina. A administração prolongada diminui a expressão de linfócitos e a atividade das células NK via modulação do eixo HHA (Sacerdote et al., 2000; Budd et al., 2004; Vallejo et al., 2004).

3.5.7 Citocinas

Citocinas são polipeptídios de baixo peso molecular liberadas como reação a diversos agressores (antígenos) que estimulam diversas células envolvidas nas ações imunológicas e na inflamação. As citocinas comunicam-se de modo bidirecional com vários tipos celulares do SNC, desempenhando papel crítico na homeostase e nas respostas imunológicas (Kindt et al., 2008).

As citocinas geralmente não são armazenadas como precursores; sua síntese é transitória e depende da transcrição genética. Sua ação decorre da ligação a locais específicos dos receptores de superfície celular das células alvo (Kindt et al., 2008). As citocinas são moduladoras e reguladoras da imunidade inata e adaptativa e estimulam o crescimento e a diferenciação das células do sistema imunológico (Vallejo et al., 2004). As citocinas são responsáveis pela produção de mediadores envolvidos na indução de sinais e sintomas da inflamação, como dor, hipernocicepção e reações da fase aguda, também denominadas de comportamento de doença (*sickness behaviour*) (Verri et al., 2006).

Uma citocina pode promover a síntese de outras citocinas e desencadear cascatas de eventos em que as citocinas sintetizadas como

resultado desta ativação exercem várias funções e, até mesmo, antagonizam o efeito da citocina original (Kindt et al., 2008).

As citocinas são agrupadas em famílias de acordo com a sequência da cadeia de aminoácidos, alocação cromossômica e propriedades funcionais que a constituem (Borish; Steinke, 2003). Possuem receptores de alta afinidade e com constantes de dissociação variando de 10^{-10} a 10^{-12} M, de modo que em concentrações muito baixas, muitas vezes não quantificáveis com os métodos atuais de detecção promovem efeitos biológicos (Kindt et al., 2008).

Classificam-se como pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. As primeiras incluem a IL-2, a IL-5, a IL-6, a IL-8, a TNF α , a IL1- β e o IFN γ que induzem e mantêm a dor e a hipernocicepção agudas e crônicas. As citocinas anti-inflamatórias incluem a IL10, a IL4 e o antagonista do receptor da IL-1 (IL1-ra) (Sachs et al., 2002; Cunha et al., 2005).

As citocinas IL1- β , TNF α e IL-6 são secretadas principalmente pelos monócitos e sintetizadas por outras células imunológicas ou não imunológicas, incluindo-se as da micróglia e os astrócitos (Arnason; Reder, 1991).

As citocinas detectadas no líquido cefalorraquidiano são secretadas pelos linfócitos T ativados presentes no compartimento subaracnóideo (Noronha et al., 1980) e pelos linfócitos B (Maimone et al., 1991).

Semelhantemente às citocinas, os opióides endógenos são proteínas de baixo peso molecular vastamente distribuídas no SNC, onde atuam como neurotransmissores, moduladores da atividade neuronal ou sinalizadores. Os opióides compartilham várias propriedades com as citocinas; esta interação é crítica para a sinalização do sistema imunológico induzida pelos opióides (Peterson et al., 1998).

Os opióides podem alterar a função de todos os tipos de células do sistema imunológico (linfócitos T, linfócitos B, NK, monócitos, macrófagos e neutrófilos)(Hutchinson et al., 2011; Mustafa et al., 2015).

Dentre as propriedades compartilhadas pelos opióides e citocinas destacam-se sua produção pelas células imunológicas, a atuação parácrina, autócrina e endócrina, a redundância funcional e os efeitos pleiotróficos, que dependem tanto da sua concentração quanto da duração da ação (Vallejo et al., 2004).

A administração periférica de morfina aumenta rápida e significativamente a concentração da citocina pró-inflamatória IL-6. A administração de morfina no SNC mimetiza os efeitos da administração periférica, enquanto que a coadministração de clorinsodamina, bloqueador ganglionar, inibe a elevação da concentração da IL-6, o que sugere haver participação do sistema nervoso neurovegetativo neste mecanismo. A ativação do córtex da glândula suprarrenal parece ser necessária para a elevação das concentrações de IL-6, pois esta não ocorre em animais adrenalectomizados e tratados com morfina assim como em animais desprovida da medula adrenal (Houghtling et al., 2002).

Os opióides parecem atuar diretamente nas células imunológicas, pois os linfócitos e os fagócitos mononucleares expressam receptores opióides μ , δ e κ e as células imunológicas produzem peptídeos opióides. Foi demonstrado que ocorre expressão de RNAm em decorrência da ação da β -endorfina e de outros peptídeos derivados da pró-opio-melanocortina pelas células esplênicas periféricas, linfócitos e macrófagos (Ninkovic et al., 2013). Opióides endógenos como a pré-pró-encefalina e a metionina-encefalina expressam-se nas células T auxiliares ("*T helper*") de modo autócrino e parácrino. As células T dos tecidos inflamados sintetizam e liberam beta-endorfina (Ninkovic et al., 2013).

A interação entre opióides e citocinas no SNC incluía modulação dos efeitos das citocinas nas células do sistema nervoso pelos opióides endógenos e a modulação dos efeitos neurais dos opióides pelas citocinas (Hutchinson et al., 2011).

3.5.8 Quimiocinas

Opióides e receptores de quimiocinas são membros da família do receptor transmembrana inibitório G. A ativação dos receptores opióides μ e δ promove dessensibilização de alguns subtipos de receptores de quimiocinas (CXCR1 e CXCR2). Estes tornam-se fosforilados após a administração de opióides e podem contribuir para seus efeitos imunossupressores. Os opióides inibem a ação migratória desencadeada pelas quimiocinas, via ação em receptores opióides δ e μ expressos em monócitos e neutrófilos (Ninkovic et al., 2013).

As concentrações elevadas de quimiocinas no SNC observadas na vigência da inflamação aguda ou lesão tecidual modificar a função neuronal alterada e reduzem a analgesia mediada pelos receptores opióides μ . Entretanto, os mecanismos precisos que regulam o desenvolvimento da dessensibilização dos receptores de quimiocinas ainda não são conhecidos (Rittner et al., 2005).

É possível que a modulação das quimiocinas induzida pela administração de morfina facilite a ocorrência da encefalopatia manifestada em diversas infecções retrovirais. Doentes infectados pelo vírus HIV-1 expressam concentrações elevadas de IL-8, fenômeno que pode ser responsável por alguns achados clínicos da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (Roy et al., 2011).

A IL-8 pertence à classe das quimiocinas e exibe atividade pró-inflamatória. A administração de morfina a culturas das células causa diminuição da expressão gênica de IL-8, efeito reversível após a administração de β -funaltrexamina, substância antagonista do receptor μ (Mahajan et al., 2002). A baixa concentração basal plasmática de IL-8 observada em doentes tratados com doses elevadas de morfina parece reduzir o desfecho desfavorável do tratamento e o desenvolvimento da tolerância analgésica (Makimura et al., 2011).

3.6 Atuação da glia

As células da glia (microglíctos, astrócitos e oligodendróctos) constituem mais de 70% do total de população celular do encéfalo e da medula espinal. Inicialmente, imaginou-se que eram apenas elementos de suporte físico dos neurônios. Atualmente, elas são consideradas primordiais para a modulação neuroimunológica do SNC, pois os microglióctos correspondem aos macrófagos e desenvolvem várias funções relacionadas à imunidade (Romero-Sandoval; Sweitzer, 2015).

A ativação da micróglia promove proliferação e aumento da expressão de moléculas imunológicas, recrutamento destas para os locais da lesão e indução de alterações funcionais, incluindo-se a liberação de citocinas e de mediadores inflamatórios. Demonstrou-se que receptores opióides são expressos pelos astrócitos, sendo esta expressão regulada pelas citocinas. Tanto os astrócitos quanto as células da micróglia expressam o receptor opióide κ e produzem várias citocinas. Estes achados sugerem que os opióides e as citocinas participam da comunicação entre as células gliais e, entre estas, e os neurônios (Wen et al., 2011).

Tradicionalmente, para a fisiopatologia da dor neuropática consideram-se mecanismos neuronais, como a amplificação das respostas dolorosas e aumento da atividade dos neurônios da medula espinal. Entretanto, há evidências crescentes sobre a participação de células não-neuronais, como as do sistema imunológico, em sua gênese, o que pode contribuir para o desenvolvimentos de novos alvos terapêuticos (Thacker et al., 2007; Clark et al., 2013).

A liberação das citocinas e das quimiocinas pelos neurônios e células não neuronais pode influenciar a comunicação entre o sistema neurológico periférico e as células gliais, contribuindo para a sensibilização do SNC e manutenção da dor (Clark et al., 2013).

Figura 2 - Interações entre neurônios, astrócitos e células da micróglia no desenvolvimento e persistência da dor crônica (Mika et al., 2013)

4 Casuística e Métodos

Foi realizado estudo transversal e comparativo que consistiu de avaliação de doentes com diagnóstico de dor lombar crônica e radiculopatia (dor neuropática) previamente operados para tratar hérnia discal lombar (Síndrome Dolorosa Pós-Laminectomia) atendidos no Centro de Dor da Divisão da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CD-DCN-HCFMUSP) e tratados prolongadamente com ou sem morfina.

A morfina foi administrada pelas vias intratecal através de sistema implantado (bombas) no compartimento subaracnóideo em 18 doentes ou pela via oral (VO) em 17 doentes. Em 15 doentes o tratamento farmacológico foi realizado sem o uso de opióides.

Em decorrência das diversas avaliações realizados da escassez de resultados de trabalhos publicados sobre os impactos imunológicos do uso de morfina em seres humanos, optou-se por realizar estudo exploratório (piloto) em que o total de doentes participantes foi determinado com base na população do ambulatório do CD-DCN-HCFMUSP com o diagnóstico de Síndrome Dolorosa Pós-Laminectomia (SDPL).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo de pesquisa 0020/2011 - Anexo A - CAPPesq) e executado conforme preconizado na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde relativa às Diretrizes Éticas e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos.

A realização do trabalho foi suportada financeiramente pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo 2013/15522-2).

4.1 Local e período da coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no Ambulatório do Centro de Dor da Divisão da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CD-DCN-HCFMUSP) e no Ambulatório da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DNFIPQ-HCFMUSP) durante o período de janeiro a dezembro de 2014.

As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Neurociências – LIM 27 IPQ-HCFMUSP sob supervisão da Dra. Leda Talib e no Laboratório Central do Instituto Central do HCFMUSP.

4.2 Amostra

Foram avaliados 50 doentes atendidos no Ambulatório do CD-DCN-HCFMUSP com SDPL, ou seja, lombalgia crônica e radiculopatia (dor neuropática), previamente operados para tratar hérnia discal lombar.

Foram incluídos:

- a) 18 doentes tratados prolongadamente com infusão de morfina pela via intratecal com uso de sistema implantável no compartimento subaracnóideo (grupo intratecal- IT);
- b) 17 doentes tratados prolongadamente com morfina ou outros opióides pela via oral (grupo via oral- VO);
- c) 15 doentes tratados com fármacos não opióides (grupo sem opióide – SO).

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

4.3.1 Critérios gerais de inclusão

Foram incluídos doentes com as seguintes características:

- Idade variando de 25 a 70 anos;
- Lombalgia e dor radicular durado mais de seis meses;
- Dor radicular no(s) membro(s) inferior(es);
- Prévia intervenção cirúrgica na coluna lombar para tratar hérnia discal lombar;
- Tratamento prévio com analgésicos simples, anti-inflamatórios não-hormonais, analgésicos adjuvantes (antidepressivos, neurolépticos, anticonvulsivantes) e medicina física, acompanhados durante período mínimo de um ano no CD-HCFMUSP;
- Condições de informar e de concordar com a participação na pesquisa e de assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B).

4.3.2 Critérios de inclusão específicos

Grupo intratecal (IT): utilização de dispositivo implantado para infusão de morfina no compartimento subaracnóideo durante período mínimo de 180 dias associadamente ou não à administração por VO de analgésicos simples e ou adjuvantes (antidepressivos, neurolépticos, anticonvulsivantes miorelaxantes). Os anestésicos locais (p. ex. bupivacaína), quando presentes, foram removidos das câmaras das bombas implantadas durante período mínimo de dois meses antes da coleta do LCR ou das amostras de outros materiais para exames.

Grupo oral (VO): utilização por VO de morfina ou outros opióides durante período mínimo de 180 dias associadamente ou não ao uso de

analgésicos simples e ou adjuvantes (antidepressivos, neurolépticos, anticonvulsivantes miorrelexantes).

Grupo sem opióide (SO): utilização de fármacos não opióides mas não de opióides durante período mínimo de 180 dias.

4.3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os doentes com as seguintes características:

- Sem dor neuropática redicular com características de SDPL (dor de outras origens de acordo com o resultado do exame físico, dos dados registrados nos seus prontuários e escores do Questionário DN4 ≤ 4);
- Diagnóstico de neoplasia maligna, doença inflamatória ou autoimune, gestação ou processos infecciosos durante os três meses precedentes ao procedimento de coleta do material;
- Contraindicação para coleta do LCR (coagulopatia ou plaquetopenia graves, infecção localizada na região lombar).

4.4 Instrumentos para coleta de dados

Todos os doentes foram avaliados clínica e neurologicamente. Foram coletados exames laboratoriais (sangue periférico e LCR) e aplicados os questionários e os inventários de avaliação. Estes processos concluíram-se em um ou mais dias.

4.4.1 Revisão de prontuários

Com base nos prontuários médicos, foram coletados os registros hospitalares e dados de identificação, biométricas, clínicos, neurológicos e sobre o implante do dispositivo intratecal (grupo IT), doses de morfina

utilizadas (grupos IT e VO) e natureza das medicações analgésicas e adjuvantes utilizados nos doentes de todos os grupos.

4.4.2 Protocolos e Questionários

O protocolo padronizado de avaliação de doentes com dor crônica do CD-HCFMUSP foi utilizado para as avaliações clínicas, neurológicas e de dor.

Escala Visual Analógica de dor (EVA) (Anexo D)

A EVA constitui-se de uma linha com 10 cm de comprimento, onde a extremidade sinalizada com o algarismo zero (0) correspondeu à “nenhuma dor” e a extremidade onde se sinalizou o número dez (10) correspondeu à “pior dor possível” percebida pelos doentes. Os doentes foram instruídos a sinalizar na linha o ponto que correspondeu à dor que sentia no momento da avaliação clínica.

Questionário de Dor McGill (QDM) (Anexo E)

O Questionário de Dor McGill (*McGill Pain Questionnaire-MPQ*) (Melzack, 1975) traduzido e adaptado para a língua portuguesa por Pimenta e Teixeira (Pimenta; Teixeira, 1996) visou a avaliar as dimensões da experiência dolorosa de acordo com 78 palavras organizadas em quatro grandes grupos: sensitivo-discriminativo, afetivo-motivacional, avaliativo-cognitivo e miscelânea.

Com as palavras do grupo sensitivo-discriminativo (itens 1 a 10) aferiu-se a dimensão sensitiva da dor correspondente às propriedades mecânicas, térmicas, espaciais e vividez da dor; com as do grupo afetivo-motivacional (itens 11 a 15) aferiu-se a dimensão afetiva quanto aos aspectos de tensão, medo e reações neurovegetativas; com as palavras do componente cognitivo-avaliativo (item 16), realizou-se a avaliação global da

experiência dolorosa; e com as palavras do grupo miscelânea (itens 17 a 20), foram avaliadas outras questões relacionadas à dor. Cada item foi composto de expressões qualitativamente similares, mas com significados que corresponderam às magnitudes crescentes da dor.

A versão original do QDM permitiu o cálculo de quatro índices. No presente estudo foi calculado apenas o escore total, ou seja, o Índice da Classificação da Dor (ICD) que representou a somatória dos valores atribuídos às palavras escolhidas. Em cada domínio, a palavra que significa menor intensidade de dor recebeu o valor 1, a próxima palavra, valor 2 e assim por diante. Os valores das palavras escolhidas pelos doentes foram somados para obter-se o escore total e o escore individualizado de cada dimensão. O valor máximo possível é 78. Os itens incluídos em cada dimensão foram:

$$\text{Sensitivo} = \Sigma (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9, S10).$$

$$\text{Avaliativo} = AV16.$$

$$\text{Afetivo} = \Sigma (A11, A12, A13, A14, A15).$$

$$\text{Miscelânea} = \Sigma (M17, M18, M19, M20).$$

$$\text{Escore total do QDM} = \Sigma (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9, S10, AV16, A11, A12, A13, A14, A15, M17, M18, M19, M20).$$

Inventário Breve de Dor - *Brief Pain Inventory* (BPI) (Anexo F)

Utilizou-se o BPI validado para a língua portuguesa (Ferreira et al., 2011), instrumento fácil compreensão que avalia a magnitude de dor, o quanto a dor interfere no cotidiano dos doentes e a eficácia do tratamento. O BPI divide-se em duas partes: a primeira refere-se à média das intensidades de dor e tem pontuação de zero a dez e a segunda refere-se à interferência da dor no cotidiano e tem escores variando de zero a 70.

Questionário para Diagnóstico de Dor Neuropática (DN4) (Anexo G)

Utilizou-se o DN4 validado para a língua portuguesa (Santos et al., 2010). O questionário DN4 é um instrumento simples e objetivo e com propriedade de distinguir a dor neuropática da dor nociceptiva. Compõe-se de dez itens, sendo sete obtidos a partir da entrevista com o doente e dois, com o exame físico. Considera-se que a dor é neuropática quando o escore é maior ou igual a quatro dentre os dez pontos possíveis (Bouhassira et al., 2008; Santos et al., 2010).

Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (NPSI) (Anexo H)

Utilizou-se o NPSI validado para a língua portuguesa (de Andrade et al., 2011) para avaliar algumas dimensões e os diferentes sintomas da dor neuropática. O NPSI compõe-se de dez descritores com valores de zero a dez que permitem a discriminação e a quantificação de cinco dimensões clínicas distintas e relevantes das síndromes neuropáticas dolorosas. O valor do escore total varia de 0 a 100.

Escala de Catastrofismo associado à Dor - *Pain Catastrophizing Scale* (PCS) (Anexo I)

Utilizou-se o questionário de auto-resposta PCS validado para a língua portuguesa (Sardá Jr et al., 2008). Compõem-se de 13 itens que descrevem um conjunto de pensamentos, percepções ou sentimentos associados à dor. O conceito “*catastrophizing*” associado à dor engloba três dimensões distintas: um componente de ruminação ou obsessão relacionada à dor, um componente de magnificação ou exagero da valorização da ameaça que a dor representa e um componente de desvalorização da capacidade e recursos para controlar e manejar a experiência dolorosa.

Cada item é graduado em cinco pontos que correspondem à frequência com a qual o doente os apresenta, totalizando o escore máximo de 52 pontos.

4.4.3 Coleta de dados biométricos: peso, altura, índice de massa corpórea (IMC)

Todos os doentes foram submetidos à medida do peso, altura e Índice de Massa Corpórea.

4.4.4 Coleta de material para dosagem de citocinas e imunofenotipagem

Foi coletado sangue periférico para avaliar-se o hemograma (contagem de leucócitos e linfócitos), imunofenotipagem dos linfócitos T, B e NK (dosagem de linfócitos T, B e células NK) e determinação da concentração das citocinas IL-2, IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ , IL-5, GM-CSF, IL-6, IL-10 e IL-1 β . A concentração das citocinas também foi avaliada no LCR.

4.4.4.1 Coleta do sangue periférico

Foram retirados 10 ml de sangue de cada doente. O sangue foi armazenado em tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA); parte do sangue foi mantido refrigerado e encaminhado até 30 minutos após a coleta ao Laboratório de Neurociências - LIM 27 do IPQ-HCFMUSP, onde foi imediatamente centrifugado, aliquotado e armazenado a -80° C em tubos tipo *eppendorf* de polipropileno estéril e parte foi armazenado à temperatura ambiente e encaminhado ao Laboratório Central do IC-HCFMUSP para a realização da imunofenotipagem.

4.4.4.2 Coleta do líquido cefalorraquidiano (LCR)

O LCR para dosagem das citocinas foi colhido sob técnica asséptica e com o doente mantido em decúbito lateral via punção lombar e sob anestesia local da pele e dos tecidos profundos correspondentes ao interespaço L3-L4 proporcionada pela infiltração de lidocaína a 2% sem vasoconstritor (Xylestesin sem vasoconstritor 2% ®) e realizado pela pesquisadora ou outro anestesiológista da DNFIPQ-HCFMUSP. O LCR foi acondicionado em tubo tipo Falcon estéril, mantido refrigerado e encaminhado até 30 minutos após sua coleta ao Laboratório de Neurociências - LIM 27 do IPQ-HCFMUSP.

4.5 Imunofenotipagem dos linfócitos T, B e células NK

A análise da imunofenotipagem foi realizada no Laboratório Central do Instituto Central do HCFMUSP(IC-HCFMUSP), sob supervisão da Dra. Leila Antonangelo (número de protocolo de Projeto PR1054- Anexo J).

A análise foi realizada com citometria de fluxo observando-se o procedimento padrão do Laboratório. Antes das análises dos percentuais das células NK, foi realizada a quantificação total e diferencial dos leucócitos utilizando-se metodologia automatizada (Susmex SF3000 – Roche Diagnósticos®, Brasil) para aferir-se o número absoluto dos leucócitos e linfócitos. Administrou-se o reagente BD TriTEST CD3 FITC / CD16+56 PE CD45 PerCP (Becton Dickinson®, San Diego, Califórnia, Estados Unidos da América) visando a aderir os anticorpos do kit comercial marcados com fluorescência aos antígenos específicos das membranas das células da amostra estudada; o citômetro de fluxo *FACSCalibur*® (Becton Dickinson®, San Diego, Califórnia, Estados Unidos da América) possibilitou avaliar o percentual das células marcadas com fluorescência. As células NK foram caracterizadas conforme seus antígenos de superfície como CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 e CD16 (Figura 3). Considerou-se para realizar-se este estudo o percentual das células NK dentre os linfócitos.

Legenda: Lymph Events = Eventos relacionados aos linfócitos; CD3+%lymph= percentagem dos linfócitos T CD3+; CD16+56+ %lymph = percentagem das células NK (CD16+CD56+)

Figura 3 - Laudo ilustrativo da citometria de fluxo para quantificação de células *Natural Killer* em citômetro de fluxo FACSCalibur®. **Figura A:** Total de linfócitos analisados em 10.000 eventos, percentagens de linfócitos T, de células NK e de CD16⁺ e CD56⁺. **Figura B:** População de linfócitos. **Figura C:** Separação dos linfócitos conforme a legenda de cores

Os valores de referência dos marcadores da imunofenotipagem estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Valores de referência da imunofenotipagem dos linfócitos T (CD45/CD3%, CD45/CD3/CD4, CD45/CD3/CD8, Relação CD4/CD8), linfócitos B (CD45/CD19) e linfócitos NK (CD3-CD16/CD56) de acordo com a citometria de fluxo em percentuais (%) e número (nº) de células/mm³

	%	Nº células/mm ³
Linfócitos T		
CD45/CD3%	60-87	605-2460
CD45/CD3/CD4	32-61	493-1666
CD45/CD3/CD8	14-43	224-1112
Relação CD4/CD8	-	-
Linfócitos B		
CD45/CD19	5-20	75-520
Linfócitos NK		
CD3-CD16/CD56	4-28	73-654

Nota: Valores de referência de acordo com Santagostino et al., (1999) e Shearer et al., (2003).

4.6 Leucograma – Valores de referência

Os valores de referência do Leucograma estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores de referência do leucograma

Leucograma	Mil/mm ³
Leucócitos	4,00-11,00
Neutrófilos	1,6-7,00
Eosinófilos	0,05-0,50
Basófilos	0,00-0,20
Linfócitos	0,90-3,40
Monócitos	0,20-0,90

Nota: Valores de referência do Laboratório Central do IC-HC-FMUSP.

4.7 Descrição da técnica para quantificação das citocinas

As concentrações das citocinas IL-2, IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ , IL-5, GM-CSF, IL-6, IL-10 e IL-1 β no LCR e no plasma foram avaliadas simultaneamente utilizando-se o kit Multiplex® Invitrogen's Cytokine 10-Plex Panel (Millipore, Missouri, EUA) de acordo com o método Luminex. A tecnologia Luminex xMAP® (MAP: Multiple Analyte Profiling, IL-2, IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ , IL-5, GM-CSF, IL-6, IL-10 e IL-1 β) envolve um processo que cora microesferas de látex com dois fluoróforos e cria 100 conjuntos diferentes de microesferas, cada uma com assinatura baseada em “códigos de cores” e que pode ser identificada com o instrumento Luminex. Os kits Multiplex utilizam estas microesferas como base do imunoensaio. Os ensaios fundamentam-se na metodologia “sanduíche” convencional de dois locais. Os anticorpos de captura específicos para cada analito imobilizam-se nas microesferas por ligações covalentes não reversíveis. Quando o analito (amostra) liga-se aos anticorpos de captura biotinilado localizados na superfície das microesferas, realiza-se a detecção final com um marcador fluorescente, a ficoeritrina, que se liga ao anticorpo de detecção.

O equipamento Luminex movimenta estas esferas em uma fila única em um citômetro de fluxo via feixes de dois lasers diferentes. O primeiro feixe de laser detecta (classifica) a microesfera (o código de cor do ensaio) e o segundo laser quantifica o sinal de reporte de cada microesfera.

As concentrações séricas das citocinas foram expressas em picogramas/ml (pg/ml), sendo considerado valor zero quando a quantidade das citocinas foi indetectável.

4.8 Análise dos dados

As variáveis classificatórias foram apresentadas descritivamente em tabelas de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas foi avaliada com o uso do teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança.

A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada com o uso do teste de Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas de acordo com as médias, desvios padrões ou medianas e percentis 25 e 75. As variáveis que apresentaram distribuição normal foram avaliadas com a análise de variância e as demais com testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e Dunn (comparação de três grupos) e Mann-Whitney (comparação de dois grupos).

A correlação entre as variáveis quantitativas foi avaliada com o coeficiente de Spearman.

Os cálculos foram processados no software SPSS versão 18 (*Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, EUA*).

Os valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5 Resultados

5.1 Análise das características sociodemográficas e biométricas

Participaram do estudo 50 doentes, que foram distribuídos em três grupos, sendo que 18 (36%) pertenciam ao grupo intratecal (IT), 17 (34%), ao grupo via oral (VO) e 15 (30%), ao grupo sem opióide (SO).

A maioria dos doentes era de cor branca e do sexo feminino e as idades variaram de 32 a 69 anos, e as idades, pesos, alturas, índice de massa corpórea (IMC), sexo, cor e escolaridade dos doentes dos três grupos foram estatisticamente semelhantes entre si (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) em números absolutos (n) quanto às médias, desvios padrão e probabilidade de significância (p), das idades e características biométricas (HC-FMUSP- 2014)

Variável	IT (n=18)	VO (n=17)	SO (n=15)	p
Idade (anos) [#]	48,72 ± 10,64	52,29 ± 8,99	56,60 ± 6,16	0,056
Peso (kg) [#]	74,06 ± 9,11	67,12 ± 9,96	72,40 ± 8,05	0,07
Altura (m) [#]	1,66 ± 0,10	1,60 ± 0,05	1,64 ± 0,06	0,07
IMC (kg/m ²) [#]	26,87 ± 3,07	26,20 ± 3,73	26,80 ± 3,29	0,20

[#]Análise de variância

IMC = Índice de Massa Corpórea

Tabela 4 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) quanto às características sociodemográficas em números absolutos (n), percentagens (%) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP- 2014)

Variável	IT (n=18)	VO (n=17)	SO (n=15)	p
Sexo [#]				
Feminino	11 (61,1%)	10 (58,8%)	10 (66,6%)	0,56
Masculino	7 (38,8%)	7 (41,2%)	5 (33,3%)	
Cor [§]				
Branca	12 (66,7%)	13 (86,7%)	11 (73,3%)	0,36
Negra	3 (16,7%)	2 (13,3%)	3 (20%)	
Parda	3 (16,7%)	0 (0%)	1 (6,7%)	
Escolaridade [§]				
Analfabeto	1 (5,6%)	1 (5,9%)	1 (6,7%)	0,42
Fundamental	6 (33,3%)	4 (23,5%)	4 (26,7%)	
1º grau incompleto	1 (5,6%)	1 (5,9%)	5 (33,3%)	
1º grau completo	4 (22,2%)	4 (23,5%)	2 (13,3%)	
2º grau completo	5 (27,8%)	6 (35,3%)	1 (6,7%)	
Superior completo	1 (5,6%)	1 (5,9%)	2 (13,3%)	

[#]Teste qui-quadrado; [§] Teste da razão de verossimilhança

5.2 Características clínicas

A maioria dos doentes havia sido submetida a um procedimento operatório. Todos os doentes apresentavam radiculopatia associadamente ou não à lombociatalgia e ou síndrome dolorosa miofascial. Foi constatada dor neuropática mais frequentemente nos dermatômeros L4-L5, L5 e L5-S1. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos dos doentes em relação a o número de operações, localização dermatomérica da dor e diagnósticos nosológicos.

Tabela 5 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) em números absolutos (n), percentagens (%) e probabilidade de significância (p) quanto ao número de operações realizados na coluna lombar, localização dermatomérica da dor e diagnósticos nosológicos (HC-FMUSP-2014).

Variável	IT (n=18)	VO (n=17)	SO (n=15)	p
Número de cirurgias [#]				
Uma	10 (55,6%)	10 (58,8%)	9 (60%)	0,99
Duas	5 (27,8%)	4 (23,5%)	3 (20%)	
3 ou mais	3 (16,7%)	3 (17,6%)	3 (20%)	
Localização dor [#]				
L4	1 (4,3%)	1 (4,8%)	1 (5,6%)	0,85
L4+L5	5 (21,7%)	7 (33,3%)	5 (27,8%)	
L5	5 (21,7%)	3 (14,3%)	5 (27,8%)	
L5+S1	8 (34,8%)	5 (23,8%)	5 (27,8%)	
S1	4 (17,4%)	4 (19%)	1 (5,6%)	
Padrão dermatomérico mal definido	0 (0%)	1 (4,8%)	1 (5,6%)	
Diagnóstico nosológico [#]				
RP	12 (66,7%)	11 (64,7%)	9 (60%)	0,941
RP + LC	4 (22,2%)	5 (29,4%)	5 (33,3%)	
RP + LC+ SDM	2 (11,1%)	1 (5,9%)	1 (6,7%)	

*Teste da razão de verossimilhança; L4= quarto dermatômero lobar; L5= quinto dermatômero lobar; S1= primeiro dermatômero sacral

RP= Radiculopatia; LC= Lombociatalgia; SDM= Síndrome Dolorosa Miofascial

Não houve diferenças entre os doentes dos grupos de estudo quanto aos escores avaliações realizadas com os questionários e inventários DN4, NPSI, MPQ, BPI, PCS e EVA (Tabela 6).

Tabela 6 - Questionário DN4 para Avaliação de Dor Neuropática (DN4), Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (NPSI), Questionário de Dor McGill (MPQ), Inventário Breve de Dor (BPI), Escala de Catastrofismo Associado à Dor (PCS) e Escala Visual Analógica de dor (EVA). Escores dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) em números absolutos (n), medianas (Q1-Q3) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP- 2014)

Variável		IT (n=18)		VO (n=17)		SO (n=15)		p
		Medianas	(Q1-Q3)	Medianas	(Q1-Q3)	Medianas	(Q1-Q3)	
DN4*		6,5	(6,0- 8,25)	6,0	(6,0-7,0)	6,0	(6,0-7,0)	0,28
NPSI*		52,5	(24,8-73,5)	59,0	(46,0-73,5)	58,0	(47,0-80,0)	0,45
MPQ [#]	Total	51,7	(6,01)	50,6	(5,65)	49,9	(5,73)	0,68
BPI*	Dor mais fraca	3,5	(2,0-5,0)	2,0	(5,0-6,5)	4,0	(2-6,0)	0,80
BPI*	Média de Dor	6,0	(5,0-7,25)	6,0	(7,0-8,0)	5,0	(7,0-8,0)	0,07
BPI*	Dor mais forte	8,0	(5,75-8,25)	8,0	(5,0-8,0)	8,0	(7,0-9,0)	0,44
BPI*	Dor no momento	7,5	(4,5- 8,0)	8,0	(6,0-8,0)	8,0	(6,0-8,0)	0,51
BPI*	Interferência	43,0	(21,8-56,0)	48,0	(40,5-58,0)	40,0	(28,0-46,0)	0,14
PCS*		28,0	(24,8-39,3)	38,0	(32,5-47,0)	39,0	(34,0-41,0)	0,03
EVA*		8,0	(6,75-8,0)	8,0	(6,0-8,0)	8,0	(7,0-8,0)	0,74

*Teste de Kruskal Wallis; [#] Análise de Variância

5.3 Uso de adjuvantes não opióides

Os antidepressivos utilizados pelos doentes foram amitriptilina, venlafaxina, imipramina e paroxetina; os anticonvulsivantes foram carbamazepina e gabapentina; a clorpromazina foi o único neuroléptico, o clonazepam foi o único benzodiazepínico e foi o Relaxante Muscular HC produzido na Unidade de Farmacotécnica da Divisão de Farmácia do IC-HCFMUSP (100 mg de carisoprodol e 200 mg de dipirona) foi o único relaxante. Não houve diferenças significativas entre os doentes dos três grupos em relação ao uso de fármacos analgésicos não opióides ($p > 0,05$). Na tabela 7 apresentam-se os adjuvantes não opióides pelos doentes dos grupos IT, VO e SO.

Tabela 7 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) quanto ao uso de adjuvantes analgésicos, em números absolutos (n), percentagens (%) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP- 2014)

Medicação analgésica adjuvante*	IT n=18 n (%)	VO n=17 n (%)	SO n=15 n (%)	p
Antidepressivos	13 (72,3)	9 (52,9)	10 (66,7)	0,47
Anticonvulsivantes	10 (55,6)	10 (58,8)	12 (80,0)	0,29
Neurolépticos	5 (27,8)	3 (17,6)	5 (33,3)	0,58
Relaxantes musculares	6 (33,4)	6 (35,3)	8 (53,3)	0,44
Benzodiazepínicos	3 (16,7)	2 (11,7)	4 (26,7)	0,53

* Teste qui-quadrado

5.4 Utilização da morfina pelos doentes dos grupos Intratecal e Via Oral

A duração da utilização da morfina foi significativamente maior nos doentes do grupo IT do que nos do grupo VO ($p < 0,001$). A dose diária da morfina foi maior nos doentes do grupo VO do que nos do grupo IT ($p = 0,001$). Entretanto, as doses equivalentes de morfina por VO foram estatisticamente maiores nos doentes do grupo IT do que nos do grupo VO ($p = 0,007$).

O Índice de Escalonamento de Opióide (OEI %) foi estatisticamente maior nos doentes do grupo IT do que nos do grupo VO ($p < 0,001$), ao passo que o OEI mg foi estatisticamente maior nos doentes do grupo VO do que nos do grupo IT. As doses acumuladas de morfina (dose diária multiplicada pelo número de dias de uso) foram significativamente maiores nos doentes do grupo VO do que nos do grupo IT ($p = 0,006$). Na tabela 8 são apresentados os dados relativos à duração do uso e às doses utilizadas de morfina pelos doentes dos grupos IT e VO.

Tabela 8 - Duração da utilização (em meses) e consumo de morfina (dose diária e equivalente oral de morfina), Índice de Escalonamento de Opióide (OEI) em mg e % e dose acumulada de morfina nos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO), em números absolutos (n), percentagens (%), percentil 25 (Q1), percentil 75 (Q3) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP- 2014)

Variável*	IT (n=18)		VO (n=17)		p
	Medianas	(Q1-Q3)	Medianas	(Q1-Q3)	
Duração (meses)	72,0	(30-138,0)	12,0	(8,0-18,0)	0,001
Dose (mg/dia)	2,4	(2,0-4,0)	60,0	(40,0-80,0)	0,001
Equivalente oral (mg)	646,0	(333,0-1200,0)	60,0	(40,0-80,0)	0,007
OEI %	23,1	(16,2-45,1)	0,08	(0,05-0,13)	<0,001
OEI (mg)	0,23	(0,16-0,45)	8,34	(5,55-13,7)	<0,001
Dose acumulada (mg)	6048	(3151-16380)	21600	(14400-43200)	0,006

*Teste de Mann-Whitney

Nos gráficos 1, 2, 3, 4 e 5 representam-se a duração da utilização da morfina, a dose diária de morfina, o consumo de morfina em equivalentes das doses por via oral, o Índice de Escalonamento de Opióides em mg e em percentagem dos doentes dos grupos IT e VO, respectivamente.

Gráfico 1 - Representação gráfica da duração da utilização da morfina (em meses) dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) (HC-FMUSP- 2014)

Gráfico 2 - Representação gráfica da dose diária de morfina dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) (HC-FMUSP- 2014)

Gráfico 3 - Representação gráfica do consumo de morfina (em mg) em equivalentes por VO dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) (HC-FMUSP- 2014)

Gráfico 4 - Representação gráfica do Índice de Escalonamento de Opióide em miligramas (OEI mg) dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) (HC-FMUSP- 2014)

Gráfico 5 - Representação gráfica do Índice de Escalonamento de Opióide em percentagens (OEI%) dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) (HC-FMUSP- 2014)

5.5 Comparação entre as concentrações das citocinas no LCR e no plasma dos doentes dos grupos Intratecal (IT), Oral (VO) e Sem Opióide (SO)

Exceto para a IL-8 e a IL1- β , as concentrações (pg/ml) das citocinas IL-4, IL-2, TNF α , IFN γ , IL-5, GM-CSF, IL-6 e IL-10 nos doentes dos grupos IT, VO e SO foram significativamente maiores no plasma do que no LCR ($p < 0,05$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição das concentrações das citocinas (em pg/ml) em medianas e Q1-Q3 no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no plasma dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) (HC-FMUSP- 2014)

Citocinas* (pg/mL)		IT (n=18)		VO (n=17)		SO (n=15)		p
		Medianas	(Q1-Q3)	Medianas	(Q1-Q3)	Medianas	(Q1-Q3)	
IL-8	Plasma	50,94	(42,74-56,89)	68,29	(40,28-86,12)	45,28	(37,55-75,12)	0,54
	LCR	62,12	(43,96-80,57)	76,28	(57,47-180,5)	65	(60,75-69,42)	0,27
	p	0,211		0,116		0,477		
IL-4	Plasma	35,36	(25,88-40,8)	46,22	(23,29-64,94)	30,54	(16,55-38,22)	0,22
	LCR	0,54	(0,31-0,57)	0,57	(0,48-1,28)	0,41	(0,34-0,49)	0,15
	p	<0,001		0,001		0,003		
IL-2	Plasma	7,29	(5,10-10,38)	5,8	(4,69-10,12)	6,75	(5,43-9,99)	0,75
	LCR	0,37	(0,37-0,37)	0,37	(0,37-0,37)	0,37	(0,37-0,37)	0,47
	p	0,001		0,001		0,004		
TNF α	Plasma	41,58	(29,47-60,20)	45,44	(42,82-116,73)	33,49	(26,34-51,97)	0,36
	LCR	0,29	(0,29-0,35)	0,29	(0,29-0,43)	0,29	(0,29-0,32)	0,92
	p	0,001		0,001		0,003		
IFN γ	Plasma	44,82	(34,63-66,73)	71,38	(34,15-98,74)	39,21	(26,48-68,95)	0,18
	LCR	0,14	(0,05-0,19) [#]	0,19	(0,14-0,20)	0,19	(0,18-0,19)	0,04
	p	0,001		0,001		0,003		
IL-5	Plasma	5,06	(3,63-7,45)	7,09	(4,2-11,59) [#]	4,21	(2,74-6,08)	0,02
	LCR	0,53	(0,53-0,53)	0,53	(0,53-0,53)	0,53	(0,53-0,53)	0,65
	p	0,001		0,001		0,008		
GM-CSF	Plasma	10,97	(5,16-16,42)	14,99	(8,45-27,99) [#]	7	(3,83-12,5)	0,04
	LCR	0,53	(0,53-0,53)	0,53	(0,53-0,53)	0,53	(0,53-0,53)	1,00
	p	0,001		0,001		0,004		
IL-6	Plasma	8,13	(5,74-10,86)	10,35	(6,85-15,56)	6,55	(3,78-0,53)	0,15
	LCR	1,6	(1,04-2,92)	2,01	(1,02-2,88)	1,39	(0,88-2,14)	0,48
	p	0,001		0,027		0,004		
IL-10	Plasma	8,61	(5,9-20,07)	14,3	(10,59-33,95)	7,19	(4,8-19,5)	0,09
	LCR	0,66	(0,66-0,66)	0,66	(0,66-0,66)	0,66	(0,66-0,66)	0,38
	p	0,001		0,027		0,004		
IL-1 β	Plasma	0,53	(0,34-0,7)	0,77	(0,47-1,00)	0,44	(0,38-0,82)	0,17
	LCR	1,73	(1,46-2,05)	1,98	(1,66-2,72)	1,75	(1,64-1,92)	0,15
	p	0,001		0,001		0,003		

*Comparação entre os grupos: Kruskal-Wallis, comparação entre as concentrações no LCR e no plasma: teste dos sinais de Wilcoxon; [#]Significativa em relação ao grupo SO (Teste de Dunn)

As concentrações líquóricas de IFN γ foram significativamente maiores nos doentes dos grupos VO e SO em relação aos do grupo IT ($p=0,040$); as concentrações plasmáticas de IL-5 foram significativamente maiores nos doentes do grupo VO do que nos do grupo SO ($p=0,02$); e as concentrações plasmáticas de GM-CSF foram significativamente maiores nos doentes dos grupos VO e IT em relação aos do grupo SO ($p=0,04$) (gráficos 6 e 7).

Gráfico 6 - Representação gráfica das concentrações de IFN- γ (em pg/ml) no líquido cefalorraquidiano (LCA) dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) (HC-FMUSP-2014)

Gráfico 7 - Representação gráfica das concentrações plasmáticas de IL-5 em pg/ml dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) (HC-FMUSP- 2014)

5.6 Imunofenotipagem dos linfócitos T, B e NK

Não houve diferenças estatisticamente significativas na expressão dos antígenos de superfície (CD) dos linfócitos entre os doentes dos grupos IT, VO e SO (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) em números absolutos (n), médias, desvios padrões (DP), percentil 25 (Q1), percentil 75 (Q3) e probabilidade de significância (p), quanto à imunofenotipagem dos linfócitos T, B e NK (HC-FMUSP- 2014)

Variável	IT (n=18)	VO (n=17)	SO (n=15)	p
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
CD45/CD3%*	0,74 ± 0,08	0,72 ± 0,09	0,71 ± 0,09	0,52
N ⁰ céls CD45/CD3*	1780 ± 785	1518 ± 668	1734 ± 623	0,51
CD45/CD3/CD4%*	0,45 ± 0,08	0,43 ± 0,09	0,47 ± 0,11	0,36
N ⁰ céls CD45/CD3/CD4*	1101 ± 536	896 ± 434	1123 ± 366	0,29
CD45/CD3/CD8%*	0,3 ± 0,11	0,28 ± 0,1	0,23 ± 0,08	0,19
N ⁰ céls CD45/CD3/CD8*	663 ± 339	595 ± 302	590 ± 336	0,77
	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	
Relação CD4/CD8**	1,71 (1,22-2,12)	1,66 (1,04-1,97)	1,92 (1,53-2,98)	0,37
CD45/CD19%**	0,11 (0,07-0,16)	0,12 (0,1-0,13)	0,11 (0,08-0,13)	0,69
N ⁰ céls CD45/CD19**	213 (123-437)	195 (179-309)	227 (174-371)	0,85
CD45/CD3-CD16/CD56%**	0,13 (0,08-0,17)	0,12 (0,1-0,19)	0,12 (0,1-0,22)	0,85
N ⁰ céls CD45/CD3-CD16/CD56**	206 (166-343)	231 (202-359)	313 (212-473)	0,32

*Análise de variância; **Kruskal-Wallis

céls=células; CD= contagem diferencial de linfócitos (grupo de diferenciação)

5.7 Leucograma

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao número de leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e linfócitos entre os doentes dos grupos IT, VO e SO.

Tabela 11 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) em números absolutos (n) quanto às medianas, percentil 25 (Q1), percentil 75 (Q3), desvios padrões (DP) e probabilidade de significância (p) quanto ao número de leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e linfócitos no Leucograma (HC-FMUSP- 2014)

Leucograma	IT (n=18)	VO (n=17)	SO (n=15)	p
	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	
Leucócitos*	6,97 (5,78 - 8,19)	7,39 (5,9 - 9,39)	7,5 (6,42 - 8,61)	0,50
Neutrófilos*	3,74 (2,62 - 4,82)	4,34 (3,81 - 5,94)	4,25 (3,49 - 4,92)	0,26
Eosinófilos*	0,14 (0,1 - 0,22)	0,1 (0,05 - 0,15)	0,13 (0,1 - 0,22)	0,14
Basófilos*	0,03 (0,02 - 0,03)	0,02 (0,02 - 0,04)	0,03 (0,02 - 0,04)	0,70
Linfócitos*	1,99 (1,75 - 2,66)	1,95 (1,46 - 2,59)	2,24 (1,97 - 2,92)	0,37
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Monócitos [#]	0,51 ± 0,16	0,56 ± 0,3	0,66 ± 0,22	0,20

* Kruskal-Wallis; [#] Análise de variância

5.8 Correlações entre parâmetros da imunofenotipagem e utilização de morfina

Houve correlação estatisticamente positiva entre a duração do tratamento e o número dos linfócitos T CD45/CD3/CD8 nos doentes do grupo VO em relação aos do grupo IT ($p=0,013$). Houve associação significativamente negativa entre a dose final diária da morfina e o número de linfócitos T CD45/CD3/CD4 ($p=0,05$) nos doentes do grupo VO (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) quanto aos coeficientes de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) dos parâmetros da imunofenotipagem, consumo de morfina, duração do tratamento (em meses), dose final de morfina (em mg) e equivalente oral de morfina (em mg) (HC-FMUSP- 2014)

Linfócitos	Grupo	Duração (meses)		Dose final (mg)		Equivalente de morfina por via oral (mg)	
		r	p	r	p	r	p
LT CD45/CD3 %	IT	-0,192	0,445	0,432	0,108	0,375	0,125
	VO	-0,139	0,607	0,359	0,553	-0,070	0,805
LT N° céls CD45/CD3	IT	-0,012	0,961	0,040	0,889	0,296	0,233
	VO	0,348	0,186	-0,616	0,269	0,165	0,557
LT CD45/CD3/CD4 %	IT	-0,208	0,409	0,124	0,659	0,255	0,308
	VO	-0,296	0,266	-0,667	0,219	-0,111	0,693
LT N° céls CD45/CD3/CD4	IT	-0,089	0,726	-0,065	0,819	0,238	0,342
	VO	0,270	0,311	-0,872	0,054	-0,002	0,995
LT CD45/CD3/CD8 %	IT	0,007	0,979	0,257	0,354	0,117	0,643
	VO	0,270	0,313	0,289	0,637	0,010	0,971
LT N° céls CD45/CD3/CD8	IT	-0,138	0,598	-0,024	0,934	0,094	0,720
	VO	0,603	0,013	0,051	0,935	0,254	0,361
LT Relação CD4/CD8	IT	-0,024	0,925	-0,140	0,618	0,001	0,997
	VO	-0,333	0,208	-0,359	0,553	-0,074	0,793
LB CD45/CD19 %	IT	-0,037	0,885	-0,352	0,198	-0,124	0,624
	VO	-0,047	0,862	-0,789	0,112	0,221	0,428
LB N° céls CD45/CD19	IT	0,127	0,615	-0,273	0,324	0,007	0,977
	VO	0,332	0,210	-0,616	0,269	0,037	0,896
NK CD45/CD3-CD16/CD56 %	IT	0,066	0,795	-0,170	0,546	-0,161	0,522
	VO	0,081	0,767	-0,359	0,553	-0,100	0,724
NK N° céls CD45/CD3-CD16/CD56	IT	0,196	0,437	-0,068	0,809	0,020	0,938
	VO	0,458	0,074	-0,410	0,493	-0,059	0,834

LT= Linfócitos T; LB= Linfócitos B; NK= Linfócitos NK

Houve correlação positiva entre o OEI% e o OEI mg e a percentagem de linfócitos T CD45/CD3/CD4 nos doentes do grupo IT ($p=0,02$). Houve correlação negativa entre o OEI% e OEI mg e a percentagem de linfócitos NK (CD45/CD3/CD56%) nos doentes do grupo IT ($p=0,05$ e $p=0,04$ respectivamente). Houve correlação positiva entre a dose cumulativa de morfina (em mg) nos doentes do grupo IT e a percentagem de linfócitos NK (CD45/CD3/CD56%) ($p=0,02$) e correlação positiva entre a dose cumulativa de morfina (em mg) e o número de linfócitos NK (CD45/CD3-CD16/CD56) nos doentes dos grupos IT ($p=0,007$) e VO ($p=0,009$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) quanto aos coeficientes de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) dos parâmetros da imunofenotipagem e Índice de Escalonamento de Opióide (OEI) em mg e % e Dose Cumulativa em mg (HC-FMUSP-2014)

Linfócitos	Grupo	OEI (%)		OEI (mg)		Dose Cumulativa (mg)	
		r	p	r	p	r	p
CD45/CD3%	IT	0,393	0,147	0,404	0,135	0,068	0,810
	VO	-0,379	0,202	-0,379	0,202	-0,345	0,207
N° céls CD45/CD3	IT	0,400	0,140	0,388	0,153	-0,239	0,390
	VO	-0,191	0,532	-0,191	0,532	0,051	0,858
CD45/CD3/CD4 %	IT	0,580	0,024	0,577	0,024	-0,222	0,427
	VO	-0,064	0,836	-0,064	0,836	-0,298	0,280
N° céls CD45/CD3/CD4	IT	0,379	0,164	0,366	0,179	-0,300	0,277
	VO	-0,111	0,719	-0,111	0,719	0,043	0,878
CD45/CD3/CD8 %	IT	-0,113	0,689	-0,097	0,732	0,170	0,545
	VO	-0,165	0,591	-0,165	0,591	0,073	0,797
N° céls CD45/CD3/CD8	IT	0,064	0,829	0,070	0,811	-0,244	0,401
	VO	-0,271	0,370	-0,271	0,370	0,246	0,378
Relação CD4/CD8	IT	0,250	0,369	0,232	0,405	-0,154	0,585
	VO	0,053	0,864	0,053	0,864	-0,192	0,494
CD45/CD19 %	IT	-0,154	0,584	-0,159	0,572	-0,383	0,159
	VO	0,211	0,489	0,211	0,489	-0,091	0,746
N° céls CD45/CD19	IT	0,214	0,443	0,206	0,462	-0,436	0,104
	VO	-0,075	0,808	-0,075	0,808	0,105	0,710
CD45/CD3-CD16/CD56%	IT	-0,686	0,005	-0,694	0,004	0,564	0,029
	VO	0,415	0,159	0,415	0,159	0,368	0,177
N° céls CD45/CD3-CD16/CD56	IT	-0,411	0,128	-0,422	0,117	0,668	0,007
	VO	0,313	0,298	0,313	0,298	0,650	0,009

5.9 Correlações entre concentração de citocinas no líquido cefalorraquidiano e no plasma e a EVA nos doentes dos grupos Intratecal, Via Oral e Sem Opióide

Houve associação entre a IL-2 no LCR e a magnitude da dor de acordo com a EVA nos doentes dos grupos IT ($p < 0,001$) e VO ($p < 0,001$); esta associação não foi observada em relação à IL-2 plasmática (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) quanto aos coeficientes de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) entre as concentrações de citocinas em pg/ml no líquido cefalorraquidiano (LCR) e Escala Visual Analgésica de Dor (EVA) (HC-FMUSP- 2014)

Citocinas (pg/ml)	IT		VO		SO	
	r	p	r	p	r	p
IL-8	-0,15	0,21	0,18	0,50	-0,07	0,69
IL-4	-0,18	0,15	0,24	0,37	0,24	0,49
IL-2	0,20	<0,001	0,13	0,001	-	-
TNF α	-0,09	0,15	0,14	0,61	0,42	0,27
IFN γ	-0,27	0,10	-0,06	0,65	0,02	0,72
IL-5	-0,17	0,003	-0,38	0,001	0,28	0,47
GM-CSF	-	-	-	-	-	-
IL-6	-0,27	0,10	0,03	0,89	-0,23	0,39
IL-10	-	-	0,15	0,57	-	-
IL-1 β	-0,21	0,15	0,18	0,50	0,09	0,78

- = sem variação na concentração da citocina.

Houve associação negativa entre a IL-5 no LCR e os valores da EVA nos doentes dos grupos IT ($p = 0,003$) e VO ($p < 0,001$) (Tabela 14).

Houve correlação negativa entre as IL-4, IL1 β e GM-CSF plasmáticas e os valores da Escala Visual Analgésica de Dor (EVA) nos doentes do grupo IT (tabela 15).

Tabela 15 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT), via oral (VO) e sem opióide (SO) quanto aos coeficientes de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) entre as concentrações plasmáticas de citocinas em pg/ml e os escores da Escala Visual Analgésica de Dor (EVA) (HC-FMUSP-2014)

Concentração plasmática das citocinas (pg/ml)	IT		VO		SO	
	r	p	r	p	r	p
IL-8	-0,24	0,22	0,28	0,30	-0,17	0,39
IL-4	-0,46	0,05	0,30	0,24	-0,19	0,34
IL-2	-0,34	0,10	0,15	0,55	0,11	0,68
TNF α	-0,36	0,08	0,36	0,15	-0,18	0,36
IFN γ	-0,08	0,55	0,25	0,32	-0,29	0,19
IL-5	-0,33	0,11	0,43	0,08	-0,21	0,31
GM-CSF	-0,46	0,05	0,15	0,56	-0,19	0,34
IL-6	-0,19	0,30	0,13	0,60	-0,11	0,51
IL-10	-0,36	0,08	0,18	0,49	-0,02	0,74
IL-1 β	-0,73	0,003	-0,34	0,12	-0,006	0,83

5.10 Correlações entre as concentrações das citocinas no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no plasma e a duração do tratamento (em meses), dose final de morfina (em mg) e equivalente por via oral de morfina (em mg) nos doentes dos grupos Intratecal (IT), Via Oral (VO) e Sem Opióide (SO)

Na tabela 16 apresentam-se as correlações entre as concentrações de citocinas (em pg/ml) no líquido cefalorraquidiano (LCR) e a duração do tratamento (em meses), dose final de morfina (em mg) e equivalente de morfina por via oral (em mg) nos doentes dos grupos IT e VO.

Tabela 16 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) quanto aos coeficientes de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) entre as concentrações de citocinas em pg/ml no líquido cefalorraquidiano (LCR) e duração do tratamento (em meses), dose final de morfina (em mg) e equivalente de morfina por via oral (em mg) (HC-FMUSP- 2014)

Concentração das citocinas no LCR (pg/mL)	Grupo	Duração do tratamento (em meses)		Dose final de morfina (mg)		Equivalente de morfina por via oral (mg)	
		r	p	r	p	r	p
IL-8	IT	0,137	0,612	0,248	0,394	-0,315	0,234
	VO	-0,193	0,490	-0,462	0,434	-0,070	0,821
IL-4	IT	-0,026	0,923	0,059	0,842	-0,312	0,239
	VO	-0,445	0,096	-0,237	0,701	-0,063	0,838
IL-2	IT	-0,088	0,745	0,381	0,180	-0,458	0,074
	VO	0,258	0,354	-	-	0,041	0,895
TNF α	IT	-0,248	0,355	-0,213	0,465	-0,703	0,002
	VO	0,038	0,892	-	-	0,283	0,348
IFN γ	IT	0,026	0,924	0,337	0,239	-0,130	0,630
	VO	-0,232	0,406	-0,132	0,833	-0,024	0,939
IL-5	IT	0,029	0,914	0,450	0,107	0,226	0,400
	VO	0,472	0,076	-	-	-0,211	0,489
GM-CSF	IT	-	-	-	-	-	-
	VO	-	-	-	-	-	-
IL-6	IT	-0,158	0,559	-0,018	0,952	-0,249	0,353
	VO	0,283	0,307	-0,205	0,741	0,140	0,649
IL-10	IT	-	-	-	-	-	-
	VO	-0,100	0,722	-	-	0,220	0,470
IL-1 β	IT	0,135	0,618	0,259	0,372	-0,379	0,147
	VO	-0,127	0,653	-0,462	0,434	-0,012	0,970

- = sem variação na concentração da citocina.

Houve correlação negativa entre a concentração de TNF α no LCR e a dose equivalente por via oral de morfina ($p=0,02$) nos doentes do grupo IT.

Tabela 17 - Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) quanto às correlações entre as concentrações plasmáticas de citocinas (em pg/ml) e a duração do tratamento (em meses), dose final de morfina (em mg) e equivalente de morfina por via oral (em mg) em coeficiente de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP-2014)

Concentração das citocinas (pg/mL)	Grupo	Duração do tratamento (meses)		Dose final de morfina (mg)		Equivalente de morfina por via oral (mg)	
		r	p	r	p	r	p
IL-8	IT	-0,452	0,069	-0,472	0,088	-0,427	0,087
	VO	-0,327	0,254	0,462	0,434	-0,006	0,985
IL-4	IT	-0,163	0,517	-0,061	0,829	-0,020	0,938
	VO	-0,179	0,524	0,462	0,434	0,147	0,615
IL-2	IT	-0,136	0,602	-0,437	0,118	-0,202	0,436
	VO	-0,336	0,203	-0,359	0,553	-0,250	0,368
TNF α	IT	-0,355	0,177	-0,639	0,019	-0,266	0,318
	VO	-0,394	0,131	0,462	0,434	-0,075	0,790
IFN γ	IT	0,287	0,264	-0,140	0,634	-0,225	0,386
	VO	-0,152	0,574	0,462	0,434	-0,079	0,780
IL-5	IT	-0,134	0,609	-0,596	0,024	-0,370	0,143
	VO	-0,396	0,129	0,462	0,434	-0,079	0,780
GM-CSF	IT	-0,029	0,911	-0,628	0,016	-0,328	0,198
	VO	-0,435	0,092	-0,051	0,935	-0,240	0,388
IL-6	IT	-0,055	0,833	-0,446	0,110	-0,044	0,865
	VO	-0,549	0,028	-0,051	0,935	-0,270	0,330
IL-10	IT	-0,095	0,718	-0,512	0,061	-0,373	0,140
	VO	-0,540	0,038	-0,205	0,741	-0,246	0,396
IL-1 β	IT	0,143	0,585	0,024	0,934	-0,261	0,312
	VO	-0,093	0,731	0,359	0,553	-0,138	0,638

Houve correlação negativa significativa entre as concentrações de IL-6 e de IL-10 no plasma e a duração do tratamento em meses nos doentes do grupo VO ($p=0,02$ e $p=0,03$, respectivamente). Houve correlação negativa entre a concentração plasmática de $\text{TNF}\alpha$, IL-5 e GM-CSF e a dose final de morfina em mg nos doentes do grupo IT ($p=0,01$; $0,02$ e $0,01$, respectivamente).

Tabela 18 Distribuição dos doentes dos grupos intratecal (IT) e via oral (VO) quanto às correlações entre as concentrações de citocinas (em pg/ml) no líquido cefalorraquidiano (LCR) e o Índice de Escalonamento de Opióide (mg e %) e dose cumulativa de morfina (em mg) em coeficiente de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP- 2014)

Citocinas (pg/ml)	Grupo	OEI (%)		OEI (mg)		Dose cumulativa de morfina (mg)	
		r	p	r	p	r	p
IL-8	IT	-0,19	0,52	-0,20	0,48	0,01	0,97
	VO	0,51	0,08	0,51	0,09	-0,21	0,45
IL-4	IT	-0,12	0,61	-0,09	0,67	-0,24	0,37
	VO	0,29	0,33	0,29	0,33	-0,50	0,05
IL-2	IT	-0,23	<0,001	-0,23	<0,001	-0,46	<0,001
	VO	-0,22	<0,001	-0,22	<0,001	-0,10	<0,001
$\text{TNF}\alpha$	IT	-0,21	<0,001	-0,18	<0,001	-0,31	<0,001
	VO	-0,02	0,75	-0,02	0,75	0,05	0,75
$\text{IFN}\gamma$	IT	0,06	0,84	0,05	0,86	-0,27	0,22
	VO	-0,21	0,46	-0,21	0,46	-0,39	0,14
IL-5	IT	-	-	-	-	-	-
	VO	-0,32	<0,001	-0,32	<0,001	0,09	0,46
GM-CSF	IT	-	-	-	-	-	-
	VO	-	-	-	-	-	-
IL-6	IT	0,15	0,61	0,13	0,65	0,02	0,92
	VO	0,25	0,41	0,25	0,41	0,19	0,50
IL-10	IT	-	-	-	-	-	-
	VO	0,24	0,45	0,24	0,45	0,03	0,32
IL-1 β	IT	-0,17	0,57	-0,18	0,53	0,03	0,91
	VO	0,27	0,38	0,27	0,38	-0,31	0,24

- = sem variação na concentração da citocina.

A concentração de IL-4 no LCR apresentou correlação negativa com a dose cumulativa de morfina em mg nos doentes do grupo VO ($p=0,05$). Houve correlação negativa entre a concentração de IL-2 no LCR e o Índice de Escalonamento de Opióide (% e mg) e a dose cumulativa de morfina (em mg) nos doentes dos grupos IT e VO ($p<0,001$) e entre as concentrações de TNF α no LCR e os índices OEI %, OEI mg e dose cumulativa de morfina em meses ($p<0,001$) nos doentes do grupo IT. Houve correlação negativa entre as concentrações da IL-5 no LCR e o Índice de Escalonamento de Opióide (% e mg) ($p<0,001$) apenas nos doentes do grupo VO. Houve correlação negativa entre a concentração plasmática de IFN γ e a dose cumulativa de morfina em mg ($p=0,04$) apenas nos doentes do grupo IT (Tabela 19).

Tabela 19 - Distribuição dos doentes dos grupo intratecal (IT) e via oral (VO) quanto às correlações entre concentrações de citocinas no plasma (em pg/ml) e o Índice de Escalonamento de Opióide (mg e %) e dose cumulativa de morfina em coeficiente de correlação de Spearman (r) e probabilidade de significância (p) (HC-FMUSP- 2014)

Citocina (pg/mL)	Grupo	OEI (%)		OEI (mg)		CUMULATIVA (mg)	
		r	p	r	p	r	p
IL-8	IT	-0,19	0,51	-0,19	0,49	-0,13	0,64
	VO	-0,44	0,15	-0,44	0,15	-0,27	0,34
IL-4	IT	-0,13	0,62	-0,13	0,62	0,11	0,65
	VO	-0,34	0,25	-0,34	0,25	-0,03	0,89
IL-2	IT	-0,16	0,58	-0,16	0,57	-0,42	0,12
	VO	-0,23	0,42	-0,23	0,44	-0,37	0,15
TNF α	IT	-0,17	0,56	-0,15	0,60	-0,15	0,61
	VO	-0,20	0,47	-0,20	0,47	-0,28	0,26
IFN γ	IT	0,09	0,76	0,07	0,78	-0,56	0,04
	VO	-0,37	0,18	-0,37	0,18	-0,13	0,59
IL-5	IT	-0,34	0,22	-0,33	0,23	-0,45	0,09
	VO	-0,27	0,34	-0,27	0,36	-0,14	0,55
GM-CSF	IT	-0,48	0,06	-0,47	0,07	-0,18	0,52
	VO	-0,06	0,79	-0,06	0,79	-0,28	0,27
IL-6	IT	0,002	0,99	0,009	0,97	-0,38	0,17
	VO	-0,11	0,69	-0,11	0,69	-0,34	0,19
IL-10	IT	-0,35	0,20	-0,35	0,21	-0,22	0,44
	VO	-0,03	0,89	-0,03	0,89	-0,31	0,24
IL-1 β	IT	-0,45	0,10	-0,45	0,10	0,02	0,94
	VO	0,13	0,65	0,13	0,655	0,03	0,89

6 Discussão

Dentre os efeitos desfavoráveis do uso clínico da morfina, destacam-se as anormalidades imunitárias já bem documentadas em estudos experimentais com animais mas ainda pouco conhecidas em seres humanos, especialmente quando a via de administração é a espinal (Vallejo et al., 2004; Sacerdote et al., 2006).

Com a finalidade de esclarecer algumas questões relacionadas ao impacto da administração de opióides na imunidade foram avaliados 50 doentes com lombociatalgia persistente submetidos previamente a, no mínimo, um procedimento cirúrgico para tratar lombociatalgia decorrente do tratamento de hérnia discal lombar, ou seja, com síndrome dolorosa pós-laminectomia (SDPL) tratados prolongadamente com medicamentos não opióides ou com a administração de morfina no compartimento subaracnóideo espinal.

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) (Merskey et al., 1994), a SDPL é definida como lombalgia de origem desconhecida que persiste na mesma localização da dor original apesar das intervenções cirúrgicas destinadas ao seu controle; nestes casos a lombalgia pode ou não causar associadamente à dor referida ou irradiada. Essa definição aplica-se à dor decorrente de qualquer cirurgia realizada na região da coluna vertebral lombar e destinada ao tratamento da lombalgia ou lombociatalgia, incluindo-se as que visam ao tratamento da hérnia discal (Stump et al., 2001; Forni, 2003; Teixeira et al., 2011).

A SDPL é entidade complexa, pois a dor pode decorrer de grande variedade de afecções. Geralmente apresenta várias causas que habitualmente caracterizam-se como dor neuropática (decorrente da lesão ou compressão das raízes nervosas) associadamente à dor nociceptiva (Radu, 2000; Forni, 2003; Teixeira et al., 2011; Magalhães et al., 2013). Estima-se que se manifeste em aproximadamente 10% dos doentes que sofrem intervenções operatórias na coluna vertebral e que seja a causa da

dor persistente em 40% dos doentes com lombalgia crônica (Stump et al., 2001; Yousef et al., 2010).

Foram incluídos apenas doentes com SDPL com dor radiculopática além da lombalgia, pois há evidências de que a modulação do sistema imunológico pelos opióides e os mecanismos que justificam a dor neuropática compartilham mecanismos comuns (Wen et al., 2011). Deste modo, uniformizou-se a amostra e avaliaram-se doentes com dor com características fisiopatológicas comuns e, portanto, com perfil compartilhado de liberação de citocinas (Mika et al., 2013).

O diagnóstico da causa do lombo ciatalgia nos doentes da presente casuística foi baseado na história clínica, no exame físico, nos dados anotados nos prontuários e no resultado da aplicação do questionário DN4 e do PSNI. O DN4 fundamenta-se na análise da descrição das características da dor e nos elementos do exame neurológico e é considerado um bom instrumento para avaliação e identificação de doentes com dor neuropática (Bouhassira et al., 2005; Bouhassira et al., 2008; Santos et al., 2009).

Para a instalação da dor neuropática concorrem anormalidades neuroimunológicas, pois há modificação das atividades imunitárias inatas e adaptativas quando se instala lesão do sistema nervoso (Austin, 2010). A ativação do sistema imunológico envolve as células da glia, pois estas exercem atividade imunológica mesmo quando nervos periféricos ou gânglios das raízes sensitivas são lesados. Disto resulta a liberação na medula espinal de citocinas pró e anti-inflamatórias, bem como de mediadores algio gênicos e analgésicos; do balanço entre suas concentração pode instalar-se ou não a dor neuropática crônica (Austin; Moalem-Taylor, 2010; Mika et al., 2013; Clark et al., 2013).

A maioria dos doentes incluídos no presente estudo utilizava analgésicos e ou adjuvantes para tratar a lombociatalgia. Estas medicações não foram descontinuadas, pois possivelmente esta atitude poderia agravar a dor, além de poder modificar as concentrações líquóricas e plasmáticas das citocinas (Backonja et al., 2008).

A grande variedade dos tratamentos disponibilizados para tratar a SDPL atesta a sua expressiva complexidade (Demartini et al., 2010). A administração de morfina pela via IT é opção segura e eficaz para os doentes que não usufruíram de melhora adequada com tratamentos conservadores (Penn et al., 1987; Kumar et al., 2001; Lara Jr., 2006; Bottros et al., 2014).

Vários opióides adjuvantes analgésicos como os anestésicos locais, os agonistas adrenérgicos α_2 e os agonistas GABA-A e GABA-B são utilizados por via intratecal com finalidade analgésica. A morfina é o opióide mais utilizado pela via IT (Ruan et al., 2007). A adição de anestésicos locais, como a bupivacaína, à solução infundida por via IT em doentes que não melhoram satisfatoriamente apenas com o tratamento com opióides geralmente proporciona melhor controle da dor e menor consumo de outros fármacos (Deer et al., 2012). A bupivacaína é anestésico local do tipo amida que bloqueia os canais de sódio e, conseqüentemente, a condução dos impulsos nervosos no sistema nervoso periférico (Catterall; Mackie, 1996). Atua sinergicamente com os opióides administrados pela via IT, magnificando seu efeito analgésico (Kumar et al., 2009; Veizi et al., 2011). A associação de anestésicos locais com opióides administrados pela via espinal resulta em menor escalonamento das doses dos opióides, melhora a analgesia e reduz os efeitos adversos do tratamento de doentes com dor crônica não decorrente do câncer, (Krames, 1996; Kumar et al., 2009).

Entretanto, há evidências de que os anestésicos locais exercem ação anti-inflamatória ao atuarem nas células do sistema imunológico, nas plaquetas e nas hemácias. É provável que as propriedades anti-inflamatórias dos anestésicos locais superem às dos analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais (Cassuto et al., 2006). Esta foi a razão pela qual em dois doentes da presente casuística tratados com infusão IT de anestésico local associadamente à morfina, descontinuou-se o seu uso durante três meses antes do início das coletas das amostras para análise. Isto significa que todos os doentes do grupo IT utilizaram apenas morfina pela via IT,

eliminando-se, portanto, a influência de drogas que potencialmente exerceriam atividade anti-inflamatória.

A utilização de morfina é associada à depressão do sistema imunológico, principalmente quando da sua utilização aguda (Sacerdote, 2000; Sacerdote et al., 2000; Budd et al., 2004; Vallejo et al., 2004). É provável que, pelo menos em animais, nem todos os opióides exerçam os mesmos efeitos imunossupressores (Sacerdote, 2008). Por exemplo, a fentanila e a buprenorfina parecem interferir menos no sistema imunológico (Sacerdote, 2008).

A administração de doses elevadas de morfina resulta no desenvolvimento de tolerância a vários dos seus efeitos, como analgesia, anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e supressão da atividade das células do sistema imunológico (Benyamin et al., 2008). A tolerância à morfina em animais relaciona-se ao aumento dos seus efeitos imunossupressores (Ballard et al., 2006).

Evidenciou-se alteração nas concentrações líquóricas da quimiocina MCP1 e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em doentes com SDPL (McCarthy et al., 2012). Não existem relatos sobre as citocinas que foram avaliadas na presente pesquisa e nos doentes com SDPL. DiMartini et al. (2013) observaram alterações na concentração de TNF α em doentes com hérnia de disco aguda. Takahashi et al. (1996) evidenciaram aumento da concentração tecidual de IL-1 na análise imunohistoquímica do tecido adjacente às raízes nervosas de 77 doentes tratados de hérnia de disco.

Exceção feita à IL-8 e IL-1 β , as concentrações plasmáticas das citocinas avaliadas foi maior do que no LCR nos doentes dos três grupos da presente pesquisa, achado consistente com o fato de a sua produção ser realizada tanto no compartimento líquórico quanto no sangue periférico (Zhang; An, 2007). Este achado também é consistente com o fato de as citocinas plasmáticas produzidas periféricamente não atravessarem facilmente a barreira hematoencefálica e hematomedular, devido à sua natureza hidrofílica (Ellison et al., 2005).

É provável que as citocinas plasmáticas originem-se dos macrófagos e que as citocinas líquóricas sejam produzidas pelas células gliais ativadas (Schäfers et al., 2003). As citocinas pró-inflamatórias produzidas pelas células imunológicas periféricas podem aumentar a transmissão nociceptiva pelos aferentes primários e contribuir para mecanismos centrais de facilitação da dor (Scholz; Woolf, 2007).

A baixa concentração das citocinas pró-inflamatórias no LCR na ausência de reações inflamatórias agudas observada em situações de comportamento de doença (*"sickness behaviour"*) foi consistente com a ausência de sintomas característicos das reações de fase aguda, expressadas como febre, anorexia e sonolência nos doentes de presente casuística (Natelson et al., 2005).

A IL-8 deve ser produzida no SNC, pois as concentrações elevadas no LCR dos indivíduos saudáveis do presente casuística. Em alguns estudos, demonstrou-se que a concentração da IL-8 elevou-se no LCR de doentes com neuralgia pós-herpética ou neuropatia traumática (Ellison et al., 2005; Backonja et al., 2008; Zhu et al., 2009). A razão das concentrações elevadas de IL-8 no LCR ainda não foi determinada.

As concentrações de IL-1 β no LCR foram superiores às plasmáticas nos doentes dos três grupos da presente pesquisa, o que sugere que sua produção aumenta devido à ação das células gliais ativadas. Demonstrou-se que há aumento da expressão de IL-1 β nas células da glia ativadas quando ocorre traumatismo ou doença afetando o SNC, incluindo-se a dor neuropática (Austin et al., 2010). Assim como ocorre com o TNF α , a IL-1 β aumenta a excitabilidade neuronal em várias regiões do SNC (Austin et al., 2010). Deste modo, é possível que a IL-1 β possa estar implicada na fisiopatologia da dor neuropática, já que há sua regulação ascendente, mesmo após a lesão dos nervos periféricos (Austin et al., 2010). A concentração de IFN γ no LCR foi significativamente menor nos doentes do grupo IT em relação aos do grupo VO. Também houve correlação negativa entre as concentrações plasmáticas de IFN γ e as doses cumulativas de

morfina em mg apenas nos doentes do grupo IT. Tais achados sugerem que assim como com a administração aguda de morfina (Nelson et al., 1998), a administração pela via IT pode cursar com redução da expressão de IFN γ em relação ao que ocorre quando a administração é realizada pela VO. Paradoxalmente, em algumas pesquisas evidenciou-se aumento da produção de IFN γ após a administração aguda de morfina (Delhaye et al., 2006; Wan et al., 2008). A produção de IFN γ é realizada por várias células, incluindo-se as células NK, macrófagos, linfócitos T ativados, astrócitos, micróglia e neurônios lesados. A IFN γ é uma citocina chave na sensibilização dos neurônios do CDME e relevante para a ocorrência da dor possivelmente porque ocorre ativação das células da micróglia em casos de neuralgias (Cuellar et al., 2013). A morfina reduz a expressão de IFN γ pelos neurônios. Drogas que causam vício como a heroína, aumentam a depressão da reação inata, condição em que o IFN γ desempenha papel chave (Wan et al., 2008).

Houve correlação positiva entre a IL-2 líquórica e a magnitude da dor de acordo com a EVA nos doentes dos grupos VO e IT. Em alguns estudos prévios, concluiu-se que a IL-2 exerce atividade analgésica, tanto no SNC quanto no sistema nervoso periférico, a que significa que poderia ser utilizada para tratar a dor neuropática (Yao et al., 2002).

Houve correlação negativa entre o Índice de Escalonamento de Opióide (OEI mg e %) e a Dose Cumulativa de Morfina nos doentes dos grupos IT e VO, o que sugere que o uso crônico e elevado de morfina diminuiu a produção de IL-2, achado concordante com alguns estudos *in vivo* e *in vitro* prévios (McCarthy et al., 2001; Roy et al., 2004; Wang et al., 2007). A IL-2 é citocina regulatória que, sob estimulação antigênica, estimula a proliferação dos linfócitos T CD4 no sangue periférico (Gong et al., 2013). É também importante molécula neuroregulatória do SNC, sendo detectada em quantidades expressivas nos gânglios das raízes dorsais (Song et al., 2000). A morfina inibe a síntese e a atividade da IL-2 (Gomes-Flores et al., 1999). O mecanismo exato pelo qual causa redução da síntese de IL-2 ainda é desconhecido (Roy, 1995). Clinicamente, a redução da IL-2 pode agravar a

dor e interferir na atividade dos linfócitos T, fenômeno implicado na recorrência dos tumores induzida pela morfina (Gong et al., 2013).

A IL-5 e outras citocinas derivadas dos linfócitos T *helper* estão sendo avaliadas em doentes com esquizofrenia (Kim et al., 2004), depressão (Yoon et al., 2012) ou dor neuropática (Austin et al., 2010). A IL-5 é secretada pelos linfócitos T *helper* 2, atua na maturação de linfócitos B e na produção de anticorpos e ativa e participa da geração de eosinófilos (Kindt et al., 2008). Foi observado aumento da concentração de IL-5 após a administração de morfina de acordo com estudos realizados *in vitro*, efeito dependente da dose (Roy et al., 2001). Entretanto, na presente pesquisa, evidenciou-se correlação negativa entre as concentrações da IL-5 plasmática e a dose final de morfina nos doentes do grupo IT. É possível que sua expressão altere-se *in vivo* quando se utiliza a morfina prolongadamente, pois em algumas pesquisas foram analisados os efeitos da administração aguda de morfina (Vallejo, 2004).

Na presente pesquisa observou-se que houve correlação negativa entre a magnitude da dor nos doentes dos grupos IT e VO e a concentração de IL-5 no LCR. Foi observado redução da produção de IL-5 em algumas síndromes dolorosas, como a síndrome fibromiálgica (Sturgill et al., 2014). Como não foi observada redução das concentrações de IL-5 nos doentes do grupo SO, é possível que as concentrações reduzidas da IL-5 nos doentes dos demais grupos estejam relacionadas à utilização da morfina e não à condição dolorosa propriamente dita (Roy et al., 2001; Sturgill et al., 2014).

As concentrações plasmáticas de IL-4 e IL-10 apresentaram correlação negativa com a magnitude da dor apenas nos doentes do grupo IT. Tanto a IL-4 quanto a IL-10 são citocinas anti-inflamatórias (Kindt et al., 2008). A IL-4 é primariamente produzida pelos linfócitos T *helper* 2 e mastócitos e ativa a proliferação dos linfócitos T e das células NK; seu efeito analgésico associa-se à inibição da produção de TNF α e de IL-1 β (Verri et al., 2006). A administração de IL-10 reduz o comportamento doloroso de animais (Uçeyler et al., 2007). Há evidências de que a produção de IL-10

reduz-se em doentes com dor neuropática ou síndrome fibromiálgica (Wallace et al., 2001). A IL-10 é citocina anti-inflamatória secretada por diversos tipos celulares, como macrófagos e linfócitos T e desempenha atividade importante no controle da inflamação e das reações imunológicas inatas. Atua limitando a atividade e a produção exacerbada das citocinas pró-inflamatórias (Cassatela et al., 1993; Hedrich; Brea, 2010), além de atenuar a dor (Cunha et al., 2003).

Zin et al. (2010) observaram correlação negativa entre as concentrações plasmáticas de IL-10 e a magnitude da dor em doentes tratados prolongadamente com morfina administrada pela via IT (Zin et al., 2010). Achado similar foi descrito em doentes com síndrome complexa de dor regional (Backonja et al., 2008). Na presente pesquisa, não se constatarem diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações plasmáticas e líquóricas de IL-10 entre os doentes dos três grupos ou associações significativas entre as suas concentrações e a intensidade da dor. Também não se observou associação significativa entre as doses utilizadas de morfina (Dose Cumulativa de Morfina ou Índice de Escalonamento de Opióides) e as concentrações plasmáticas de IL-10 em um estudo sobre doentes submetidos à administração aguda de morfina nos períodos pós-operatórios de cirurgias cardíacas (Brix-Christensen et al., 1998).

Evidenciou-se que a IL-10 exerce atividade anti-tumoral, efeito mediado pelos linfócitos TCD8 e pelas células NK (Mannino et al., 2015). Aparentemente, é necessária a ativação das células NK para que a IL-10 desempenhe atividade antitumoral. Uma das preocupações da utilização de opióides é a facilitação da recorrência tumoral. Na presente pesquisa demonstrou-se que houve associação inversa entre a duração do tratamento com morfina e as concentrações plasmáticas de IL-10. Tal achado poderia significar que o tratamento prolongado com morfina administrada pela VO poderia favorecer a recorrência tumoral, por cursar com baixas concentrações de IL-10.

Houve correlação negativa entre a concentração de TNF α no LCR e o equivalente por via oral de morfina, Dose Cumulativa de Morfina, OEI% e OEI mg nos doentes do grupo IT. As concentrações do TNF α no plasma correlacionaram-se negativamente com a dose final de morfina nos doentes do grupo IT. Demonstrou-se que a administração de morfina *in vitro* inibiu a secreção de TNF α , mecanismo que, embora não totalmente elucidado, parece envolver os receptores *toll-like* tipo 2 (TLR-2) que participam da imunidade inata e o receptor opióide μ (Chao et al., 1993; Bonnet et al., 2008).

O TNF α é citocina pró-inflamatória potente, produzida em grande quantidade pelos macrófagos como reação a diversos estímulos inflamatórios (Bradley et al., 2008). Participa da indução e manutenção da dor neuropática (Cunha et al. 2005; Leung; Cahill, 2010; Andrade et al., 2011) e sua administração induz hipernocicepção via síntese de prostaglandinas (Schäfers et al., 2003).

A ativação do TLR-4 parece ocorrer nas células endoteliais da barreira hematoencefálica do SNC. Induz a liberação "*downstream*" de citocinas como o TNF α (Hutchinson et al., 2011), ação que possivelmente a eficácia do tratamento analgésico ao longo do tempo e reduz associa-se ao desenvolvimento da tolerância analgésica, dependência e efeitos adversos dos opióides como o hiperalgesia e a alodínia (Raghavendra et al., 2002; Hutchinson et al., 2012). Provavelmente participaram as células do SNC de elevação onde predominante no LCR de TNF α no presente estudo exerceu possível modulação dos receptores TLR-4. É possível que novos fármacos que têm como alvo o TLR-4 poderão contribuir para o arsenal terapêutico da dor, melhorando a eficácia e reduzindo a ocorrência dos efeitos adversos do tratamento analgésico (Hutchinson et al., 2012).

No presente estudo, a IL-6 plasmática correlacionou-se negativamente com duração do tratamento apenas nos doentes do grupo VO, mas não com o escalonamento dos opióides e possível desenvolvimento de tolerância, tal como já havia sido previamente descrito

em animais *knockout* para IL-6 (Bianchi et al., 1999). A IL-6 é citocina pleiotrópica que exerce várias atividades biológicas com propriedades tanto inflamatórias quanto pró-inflamatórias nas células alvo (Austin et al., 2010) e causa hipernocicepção (Naka et al., 2002). Demonstrou-se que doentes com polimorfismo de IL-6 apresentaram menor concentração plasmática de IL-6 e dor mais intensa e requerem mais opióides para usufruir analgesia (Reyes-Gibby et al., 2008).

Na presente pesquisa não se evidenciaram diferenças estatisticamente significativas quanto ao número e percentagens dos linfócitos T, B e NK nos doentes dos três grupos. Os valores também não diferiram dos de referência para indivíduos saudáveis das mesmas faixas etárias.

As informações sobre os efeitos imunomodulatórios dos opióides na população de linfócitos T em seres humanos são escassas (Sacerdote; Bianchi et al., 2000; Budd; Shipton, 2004). No presente trabalho, demonstrou-se que houve correlação positiva entre o Índice de Escalonamento de Opióide em % e em mg e a percentagem dos linfócitos T CD4 nos doentes do grupo IT e entre o número de linfócitos T CD8 e a duração do tratamento nos doentes do grupo VO. As diferenças na expressão dos linfócitos T CD4 que ocorrem em doentes que utilizam morfina parecem ser mediadas pelo receptor opióide μ , pois não se observou alteração fenotípica nos linfócitos T CD4 em modelos animais *knockout* para tal receptor (Borner et al., 2009).

Observou-se que ocorre pequena alteração no número total dos linfócitos T e da relação CD4/CD8 após a administração de morfina no período pós-operatório (Crownwell et al., 2013). Entretanto, quando se utiliza morfina prolongadamente, os resultados são conflitantes. De acordo com alguns estudos ocorre depressão da atividade imunológica celular, traduzida *in vitro* como redução do número de células e da atividade proliferativa com a estimulação por mitógenos (como fitohemaglutinina ou concavalina), enquanto, de acordo com outros autores, a atividade e o número de

linfócitos mantêm-se inalterados ou aumentados (Yeager et al., 2002) ou não há modificação dos parâmetros imunológicos (Page, 2000; Yeager et al., 2002; Sacerdote et al., 2003; Mustafa et al., 2015). De acordo com o estudo de Weed et al. (2006), ocorre imunossupressão mesmo após a suspensão do uso da morfina em doentes que a utilizam prolongadamente (Weed et al., 2006).

Em estudos prévios, demonstrou-se que ocorreu aumento das reações proliferativas dos linfócitos T isolados do sangue periférico de doentes tratados prolongadamente com opióides em relação aos indivíduos saudáveis, efeito também observado em indivíduos usuários de heroína (Riss et al., 2012).

Aparentemente, quando o sistema imunológico está previamente deprimido, como ocorre muitas vezes durante a utilização aguda de opióides ou uso de drogas aditivas como heroína, a terapia prolongada com opióides o ativa de modo a tornar as contagens linfocitárias aos valores similares aos detectados em indivíduos saudáveis. É possível que tal efeito dependa do opióide e da dose utilizada (Sacerdote et al., 2008).

Na presente pesquisa observou-se que houve correlação negativa entre o Índice de Escalonamento de Opióide (em % e mg) e a percentagem de células NK nos doentes do grupo IT. Observou-se também associação positiva entre a Dose Cumulativa de Morfina em mg e o número total de linfócitos NK (CD56+) nos doentes dos grupos IT e VO e entre a Dose Cumulativa de Morfina em mg e a percentagem de células NK (CD56+) nos doentes do grupo IT. No estudo de Tabellini et al. (2014) em que se avaliaram a expressão fenotípica e a atividade citolítica das células NK de doentes com dor crônica de origem mista tratados prolongadamente com morfina, tanto pela VO quanto espinal, demonstrou-se que não houve redução na contagem e na atividade citolítica das células NK com a utilização de doses terapêuticas do opióide (Tabellini et al., 2013). Por outro lado, Yokota et al. (2004) observaram diminuição do número e da atividade citolítica das células NK com a administração aguda de morfina administrada

pela via IT visando à realização de cirurgias abdominais (Yokota et al., 2004; Tabellini et al., 2013).

Embora tenha sido demonstrado decréscimo da percentagem de células NK em doentes tratados prolongadamente com morfina (Weed et al., 2006), aparentemente são necessárias doses superiores às terapêuticas para que ocorra imunossupressão baseada na redução do número das células T e NK, de acordo com alguns estudos realizados em animais (Borman et al., 2009).

Observou-se que houve aumento do número das células NK em seres humanos tratados com opióides, fenómeno atribuído à elevação do número das células NK imaturas circulantes no sangue periférico (Yeager et al., 2002). Estas células NK imaturas parecem produzir maior quantidade de citocinas como o IFN γ , o TNF α e o GM-CSF, bem como parecem estimular a produção de maior quantidade de células NK com diferentes expressões fenotípicas (Tabellini et al., 2013).

Uma das implicações dos efeitos dos opióides nas células NK refere-se à recorrência de metástases, achado fortalecido com os estudos que demonstraram que o uso de opióides no período peri-operatório em doentes com câncer favorece a progressão tumoral (Maher et al., 2014).

No presente estudo, evidenciaram-se concentrações plasmáticas de GM-CSF maiores nos doentes dos grupos VO e IT em relação aos do grupo SO e correlação negativa entre as concentrações plasmáticas do fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF) e a magnitude da dor de acordo com a EVA e a Dose Final de Morfina nos doentes do grupo IT.

O GM-CSF é uma das principais citocinas que controlam os eventos da cascata mielopoética (Roy et al., 1991). A utilização prolongada de morfina pode comprometer a habilidade proliferativa das células progenitoras de macrófagos frente ao GM-CSF. Tal efeito é revertido com a administração prévia de naloxona, o que sugere que seja mediado via receptor opióide μ (Roy et al., 1991). De acordo com experimentos realizados com células

dendríticas *in vitro*, observou-se que ocorre inibição da transcrição do receptor opióide μ mediada pelo GM-CSF durante a diferenciação de monócitos extraídos do sangue periférico de seres humanos (Kraus et al., 2009). A inibição dos receptores de GM-CSF das células progenitoras da medula óssea prejudica a maturação dos macrófagos, compromete a secreção de IL1- β e de TNF α e a transcrição de RNAm do receptor opióide μ , mediada pela IL-4 (Roy et al., 1991). Paradoxalmente, doses reduzidas de opióides poderiam exibir efeito inverso, ou seja, estimulariam a secreção de GM-CSF, melhorando os parâmetros imunológicos (Sharp et al., 1985; Kraus, 2009).

As concentrações plasmáticas e líquóricas de TNF α e IL1- β foram semelhantes nos doentes dos três grupos, do presente estudo achado que indica que as concentrações plasmáticas mais elevadas de GM-CSF encontradas nos doentes dos grupos IT e VO poderiam prejudicar a sua excreção.

Dentre as limitações do presente estudo estão, o número limitado de doentes, a ausência de dosagens seriadas e a ausência de um grupo controle saudável, que possibilitaria quantificar e estimar um valor de referência para as citocinas. A natureza exploratória da pesquisa dificulta a coleta do LCR em indivíduos saudáveis, procedimento invasivo e não isento de riscos.

Os dados coletados no presente estudo originaram-se de doentes sob terapia medicamentosa. Pouco se sabe sobre os fatores que influenciam as possíveis variações biológicas das citocinas analisadas em condições fisiológicas normais. As citocinas exibem perfil de liberação complexo e muitos fatores influenciam sua expressão, de modo que ainda não há valores de referência bem estabelecidos em indivíduos saudáveis (Kleiner et al., 2013).

Os resultados da presente pesquisa sugerem haver associações entre as concentrações plasmáticas e no LCR de citocinas, linfócitos T, B e NK e a ocorrência de dor e a administração de morfina por diferentes vias de

ao longo do tempo. Até o momento nenhuma outra pesquisa foi realizada de modo semelhante. Os resultados apresentados podem contribuir para o entendimento sobre a imunomodulação da morfina administrada pelas VO e via IT a doentes com dor neuropática e auxiliar o desenvolvimento de novos marcadores diagnósticos e terapêuticos. Outros estudos são necessários para que seja possível melhor compreender a repercussão de utilização prolongada de morfina em doentes com dor neuropática crônica na atividade imunitária em seres humanos.

7 Conclusões

- 1) As concentrações de IL-8 e IL1- β foram maiores no LCR do que no plasma em todos os doentes da amostra analisada.
- 2) Não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de linfócitos T, B e NK nos doentes com dor neuropática sob tratamento prolongado com morfina administrada pelas vias IT e VO e os não usuários de morfina. Os valores também não diferiram dos valores de referência para indivíduos saudáveis da mesma faixa etária.
- 3) Houve correlação positiva entre as concentrações de linfócitos T CD4 e o Índice de Escalonamento de Opióide (em % e mg) nos doentes tratados com morfina pela via intratecal.
- 4) Houve correlação negativa entre as concentrações de células NK (CD56+) e o Índice de Escalonamento de Opióide (em % e mg) nos doentes tratados com morfina pela via intratecal.
- 5) Houve correlação positiva entre o número de células NK (CD56+) e a dose cumulativa de morfina (em mg) nos doentes tratados com morfina administrada pelas vias intratecal e oral.
- 6) Houve correlação positiva entre as concentrações de linfócitos T CD8 e a duração do tratamento nos doentes tratados com morfina pela via oral.
- 7) As concentrações de IFN γ no LCR foram maiores nos doentes que utilizavam morfina pela via oral e nos não usuários de morfina do que nos que a utilizavam pela via intratecal.
- 8) As concentrações de plasmáticas de IL-5 foram maiores nos doentes utilizavam morfina pela via oral ou intratecal do que nos que não a utilizavam.

- 9) A concentração de IL-5 no LCR correlacionou-se negativamente com a magnitude da dor de acordo com a EVA nos doentes tratados com morfina pelas via oral ou intratecal.
- 10) Nos doentes tratados com morfina pelas via oral ou intratecal, a concentração de IL-2 no LCR correlacionou-se positivamente com a magnitude da dor e negativamente com o Índice de Escalonamento de Opióide (em % e mg) e a dose cumulativa de morfina (em mg).
- 11) As concentrações plasmáticas de GM-CSF foram maiores nos doentes utilizavam morfina pela via oral ou intratecal do que nos não a utilizavam.
- 12) A concentração de TNF α no LCR nos doentes tratados com morfina pela via intratecal correlacionou-se negativamente com o Índice de Escalonamento de Opióide (em % e mg), dose cumulativa de morfina (em mg) e dose equivalente por via oral de morfina.
- 13) A concentração plasmática das citocinas IL-6 e IL-10 correlacionou-se negativamente com a duração do tratamento nos doentes tratados com morfina administrada pela via oral.
- 14) O Índice de Escalonamento de Opióide (em mg e %) correlacionou-se negativamente com as concentrações no LCR de IL-2 e TNF α nos doentes tratados com morfina administrada pela via intratecal.
- 15) O Índice de Escalonamento de Opióide (em mg e %) correlacionou-se negativamente com as concentrações de IL-2 e IL-5 no LCR nos doentes tratados com morfina administrada pela via oral.
- 16) Houve correlação negativa entre a intensidade da dor e as concentrações de IL-5 e IL-2 no LCR nos doentes tratados com morfina administrada pelas vias oral e intratecal.
- 17) Houve correlação negativa entre a intensidade da dor e as concentrações plasmáticas de IL-4 nos doentes tratados com morfina administrada pela via intratecal.

- 18)** Houve correlação negativa entre a intensidade da dor e as concentrações plasmáticas de IL1- β nos doentes tratados com morfina administrada pela via intratecal.

8 Anexos

Anexo A - Aprovação CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20/04/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0020/11**, intitulado: **"IMPACTO DA UTILIZAÇÃO PROLONGADA DE OPIÓIDES NO TRATAMENTO DA DOR SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO"** apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof.Dr. Manoel Jacobsen Telxela**

Pesquisador (a) Executante: **Christiane Pellegrino Rosa**

Co-autores:

CAPPesq, 20 de Abril de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492
e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº: APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº: APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: IMPACTO DA UTILIZAÇÃO PROLONGADA DE OPIÓIDES NO TRATAMENTO DA DOR SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO.
- PESQUISADOR: Dra. Christiane Pellegrino Rosa/ Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira
- CARGO/FUNÇÃO: Médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 105.203
- UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Neurologia
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☒	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐	RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 02 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Justificativa e objetivos da pesquisa:

2

A pesquisa tem como objetivo medir a liberação de citocinas (proteínas inflamatórias) em pacientes com dor crônica não relacionada ao câncer, em utilização de morfina intratecal ou pela via oral ou que não esteja utilizando opióides para o tratamento da dor.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:

O procedimento para conhecer a liberação de citocinas é a coleta de sangue e líquido cefalorraquidiano (punção lombar). Nenhum destes exames são experimentais.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço. Não há risco na coleta dos exames e o desconforto é a punção venosa para coleta de sangue. O exame do líquido cefalorraquidiano é feito através de punção lombar, realizado pelo médico especialista, sob técnica asséptica e anestesia local.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Não há risco na coleta dos exames de sangue e o desconforto é a punção venosa para coleta de sangue. O exame de líquido cefalorraquidiano é feito através de punção lombar, e os riscos são cefaleia ortostática, parestesia, dor local e infecção. Pode ocorrer hematoma e inchaço nos locais manipulados. A fim de evitar a cefaleia ortostática, orienta-se após a punção lombar, repouso de 24 horas além de hidratação abundante.

5 – Benefícios para o participante

O resultado dos exames serão conhecidos pelo paciente ao término do estudo, e espera-se que os resultados orientem novas opções terapêuticas para estes pacientes.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar:

Não será necessário retirar o dispositivo de infusão intratecal em nenhuma situação, apenas se necessário, alterar as doses ou analgésicos utilizados.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Os pacientes serão atendidos no Ambulatório de Neurocirurgia Funcional deste Hospital acompanhados por equipe multiprofissional de Médicos, enfermeiros e outros especialistas no tratamento e cuidados com o doente com dor crônica e poderão obter informações sobre o resultado dos exames e dúvidas sobre o procedimento a qualquer tempo.

O principal investigador é a Dr. **Manoel Jacobsen Teixeira**, que pode ser encontrado na Divisão de Neurologia do HCFMUSP, e a Dra. Christiane Pellegrino Rosa, que pode ser encontrada na Divisão de Neurocirurgia do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de

Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Nos casos de urgência poderão comparecer ao Pronto Socorro deste Hospital e o pesquisador poderá ser localizado. Qualquer eventualidade com relação a pesquisa e coleta de exames e dados obtidos poderá ser resolvido pelo pesquisador com assistência no HCFMUSP.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Se preferir poderá deixar de participar da pesquisa e retirar este consentimento a qualquer tempo. Isto não interrompe a assistência ao tratamento da dor.

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

Todos os exames e procedimentos de tratamento serão confidenciais e sigilosos.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Haverá assistência no caso de qualquer dano relativo a pesquisa e coleta de dados e exames.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "IMPACTO DA UTILIZAÇÃO PROLONGADA DE OPIÓIDES NO TRATAMENTO DA DOR SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO"

Eu discuti com o Dr. **Christiane Pellegrino Rosa** sobre a minha decisão em participar nesse estudo.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

4

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de
deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente
ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

[illegible]

1.4 ANTECEDENTES

Para aferir os dados utilize, quando aplicável, a seguinte codificação: x – Aplicável 0 – Não aplicável

1.4.1 ANTECEDENTES INDIVIDUAIS 1.4.1.1 () Diabete 1.4.1.2 () Câncer 1.4.1.3 () Doença metabólica 1.4.1.4 () Tuberculose 1.4.1.5 () Mal de Hansen 1.4.1.6 () Doença de Chagas 1.4.1.7 () Doenças infecciosas 1.4.1.8 () Traumatismos 1.4.2 ANTECEDENTES HEREDITÁRIOS 1.4.2.1 () História similar 1.4.2.2 () Diabetes 1.4.2.3 () Câncer 1.4.2.4 () Psicopatias 1.4.2.5 () Hemopatias 1.4.2.6 () Filhos 1.4.2.7 () Outros 1.4.3 HÁBITOS 1.4.3.1 () Tabagismo 1.4.3.2 () Etilismo 1.4.3.3 () Drogas 1.5 ISDA 1.5.1 GERAIS 1.5.1.1 () Hipertensão arterial 1.5.1.2 () Alergia 1.5.1.3 () Cirurgias 1.5.1.4 () Emagrecimento	1.5.2 ESPECIAIS 1.5.2.1 Segmento cefálico 1.5.2.1.1 () Cefaléia 1.5.2.1.2 () < Acuidade auditiva 1.5.2.1.3 () Zumbidos 1.5.2.1.4 () Tonturas 1.5.2.1.5 () < Acuidade visual 1.5.2.1.7 () < Acuidade olfativa 1.5.2.1.8 () < Acuidade gustativa 1.5.2.1.9 () Dentes 1.5.2.1.10 () Faringe 1.5.2.1.11 () Seios da face 1.5.2.1.12 () Cavidade nasal 1.5.2.2 Pescoço 1.5.2.2.1 () Cervicalgia 1.5.2.2.2 () Linfonodos 1.5.2.2.3 () Tumores 1.5.2.2.4 () Deformidades 1.5.2.3 Aparelho respiratório 1.5.2.3.1 () Dor torácica 1.5.2.3.2 () Dispneia 1.5.2.3.3 () Secreções 1.5.2.3.4 () Tosse 1.5.2.3.5 () Hemoptise 1.5.2.4 Aparelho circulatório 1.5.2.4.1 () Palpitações 1.5.2.4.2 () Precordialgia 1.5.2.4.3 () Edema de MMII 1.5.2.4.4 () Dispneia esforço 1.5.2.4.5 () Dispneia decúbito 1.5.2.4.6 () Isquemia miocárdica 1.5.2.4.7 () Arritmia cardíaca	1.5.2.5 Aparelho digestivo 1.5.2.5.1 () Disfagia 1.5.2.5.2 () Odinofagia 1.5.2.5.3 () Epigastria 1.5.2.5.4 () Náuseas 1.5.2.5.5 () Vômitos 1.5.2.5.6 () Icterícia 1.5.2.5.7 () Obstipação 1.5.2.5.8 () Hematêmese 1.5.2.5.9 () Melena 1.5.2.5.10 () Evacuações/sangue 1.5.2.5.11 () Dor à evacuação 1.5.2.6 Aparelho Locomotor 1.5.2.6.1 () Artralgias 1.5.2.6.2 () Deformidades 1.5.2.6.3 () Fraturas 1.5.2.6.4 () Luxações 1.5.2.6.5 () Edema 1.5.2.6.6 () Osteoporose 1.5.2.7 Sistema Nervoso 1.5.2.7.1 () Convulsões 1.5.2.7.2 () Déficits sensitivos 1.5.2.7.3 () Déficits motores 1.5.2.7.4 () Doença de Parkinson 1.5.2.7.5 () Memória 1.5.2.7.6 () Ansiedade 1.5.2.7.7 () Depressão 1.5.2.7.8 () Alucinações 1.5.2.7.9 () Desorientação	1.5.2.8 Aparelho Genito-Urinário 1.5.2.8.1 () Disúria 1.5.2.8.2 () Hematúria 1.5.2.8.3 () Incontinência 1.5.2.8.4 () Retenção urinária 1.5.2.8.5 () Litíase 1.5.2.8.6 () Dispaurenia 1.5.2.8.7 () Dismenorréia 1.5.2.8.8 () Libido 1.5.2.8.9 () Leucorréia 1.5.2.8.10 () Gestações 1.5.2.8.11 () Paridade 1.5.2.8.12 () Mastodínea 1.5.2.8.13 () Secreção mamária 1.5.2.8.14 () Nódulo mamário 1.5.2.8.15 () Menopausa 1.5.2.8.16 () Impotência sexual 1.5.2.9 Sistema Endócrino 1.5.2.9.1 () Tireoide 1.5.2.9.2 () Suprarrenal 1.5.2.9.3 () Paratireoide 1.5.2.9.4 () Gônadas 1.5.2.9.5 () Hipófise
---	---	--	---

2 QUADRO DOLOROSO

2.1 INSTALAÇÃO DA DOR 2.1.1 () Súbita 2.1.2 () Insidiosa 2.1.3 () Por surtos 2.2 DURAÇÃO DA DOENÇA 2.2.1 () < 1 mês 2.2.2 () 1-3 meses 2.2.3 () 3-6 meses 2.2.4 () 6-12 meses 2.2.5 () 1-2 anos 2.2.6 () 2-5 anos 2.2.7 () > 5 anos 2.3 DURAÇÃO DA DOR 2.3.1 () < 1 mês 2.3.2 () 1-3 meses 2.3.3 () 3-6 meses 2.3.4 () 6-12 meses 2.3.5 () 1-2 anos 2.3.6 () 2-5 anos 2.3.7 () > 5 anos 2.4 DESCRIÇÃO LIVRE DA DOR _____ _____ _____ _____	2.5. INTENSIDADE 2.5.1. VERBAL 2.5.1.1 () Fraca 2.5.1.2 () Moderada 2.5.1.3 () Forte 2.5.2. ANALÓGICA 2.5.2.1 () Principal [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] 2.5.2.2 () Secundária [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] 2.5.2.3 () Irradiada [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] 2.6 LOCALIZAÇÃO Natureza: 1 - principal 2 - secundária 3 - irradiada Face: 1 - Anterior 2 - Posterior 3 - Lateral 4 - Medial 5 - Global Lado: 1 - Direito 2 - Esquerdo 3 - D > E 4 - E > D 5 - Bilateral (natureza / face / lado) 2.6.1 (/ /) Face 2.6.2 (/ /) Crânio 2.6.3 (/ /) Pescoço 2.6.4 (/ /) Mão 2.6.5 (/ /) Antebraço	2.6.6 (/ /) Braço 2.6.7 (/ /) Pé 2.6.8 (/ /) Perna 2.6.9 (/ /) Coxa 2.6.10 (/ /) Dorso 2.6.11 (/ /) Região lombar 2.6.12 (/ /) Períneo 2.6.13 (/ /) Tórax 2.6.14 (/ /) Abdômen rostral 2.6.15 (/ /) Abdômen caudal 2.6.16 (/ /) Difusa 2.7 PLANO ACOMETIDO 2.7.1 () Superficial 2.7.2 () Profundo 2.7.3 () Misto 2.8 CARÁTER 2.8.1 () Constante 2.8.2 () Flutuante 2.8.3 () Episódico 2.8.4 () Paroxístico 2.9 FREQUÊNCIA SURTO 2.9.1 () Constante 2.9.2 () Horária	2.9.3 () Diária 2.9.4 () Semanal 2.9.5 () Quinzenal 2.9.6 () Mensal 2.9.7 () Trimestral 2.9.8 () Semestral 2.9.9 () Anual 2.9.10 () Eventual 2.10 DURAÇÃO SURTO 2.10.1 () Segundos 2.10.2 () Minutos 2.10.3 () Horas 2.10.4 () Dias 2.10.5 () Semanas 2.10.6 () Meses 2.11 PREDOMÍNIO 2.11.1 () Noturno 2.11.2 () Matutino 2.11.3 () Vespertino 2.11.4 () Diuturno 2.11.5 () Não há 2.12 EVOLUÇÃO 2.12.1 () Progressiva 2.12.2 () Estável 2.12.3 () Regressiva
---	---	---	---

2.13 PADRÃO DA DOR

Questionário de Dor McGill. Escolha dentre estas, as expressões que melhor descrevam sua dor atual.

Assinale, no máximo, uma expressão de cada grupo. Não assinale palavras que não se aplicam.

SENSITIVOS (1-10); AFETIVOS (11-15); AVALIATIVOS (16); MISCELÂNEA (17-20).

<p>2.13.1 - Nº DE DESCRITORES</p> <p>2.13.1.1 () Sensoriais</p> <p>2.13.1.2 () Afetivos</p> <p>2.13.1.3 () Avaliativos</p> <p>2.13.1.4 () Miscelânea</p> <p>2.13.1.5 () TOTAL</p> <p>2.13.2 - ÍNDICE DE DOR</p> <p>2.13.2.1 () Sensoriais</p> <p>2.13.2.2 () Afetivos</p> <p>2.13.2.3 () Avaliativos</p> <p>2.13.2.4 () Miscelânea</p> <p>2.13.2.5 () TOTAL</p> <p>1</p> <p>() 1 - vibração</p> <p>() 2 - tremor</p> <p>() 3 - pulsante</p> <p>() 4 - latejante</p> <p>() 5 - como batida</p> <p>() 6 - como pancada</p> <p>2</p> <p>() 1 - pontada</p> <p>() 2 - choque</p> <p>() 3 - tiro</p> <p>3</p> <p>() 1 - agulhada</p> <p>() 2 - perfurante</p> <p>() 3 - facada</p> <p>() 4 - punhalada</p> <p>() 5 - em lança</p> <p>4</p> <p>() 1 - fina</p> <p>() 2 - cortante</p> <p>() 3 - esfaçalha</p>	<p>5</p> <p>() 1 - beliscão</p> <p>() 2 - aperto</p> <p>() 3 - mordida</p> <p>() 4 - cólica</p> <p>() 5 - esmagamento</p> <p>6</p> <p>() 1 - fisgada</p> <p>() 2 - puxão</p> <p>() 3 - em torção</p> <p>7</p> <p>() 1 - calor</p> <p>() 2 - queimação</p> <p>() 3 - fervente</p> <p>() 4 - em brasa</p> <p>8</p> <p>() 1 - formigamento</p> <p>() 2 - coceira</p> <p>() 3 - ardor</p> <p>() 4 - ferroadada</p> <p>9</p> <p>() 1 - mal localizada</p> <p>() 2 - dolorida</p> <p>() 3 - machucada</p> <p>() 4 - doída</p> <p>() 5 - pesada</p>	<p>10</p> <p>() 1 - sensível</p> <p>() 2 - esticada</p> <p>() 3 - esfolante</p> <p>() 4 - rachando</p> <p>11</p> <p>() 1 - cansativa</p> <p>() 2 - exaustiva</p> <p>12</p> <p>() 1 - enjoada</p> <p>() 2 - sufocante</p> <p>13</p> <p>() 1 - amedrontadora</p> <p>() 2 - apavorante</p> <p>() 3 - aterrorizante</p> <p>14</p> <p>() 1 - castigante</p> <p>() 2 - atormenta</p> <p>() 3 - cruel</p> <p>() 4 - maldita</p> <p>() 5 - mortal</p> <p>15</p> <p>() 1 - miserável</p> <p>() 2 - enlouquecedora</p>	<p>16</p> <p>() 1 - chata</p> <p>() 2 - que incomoda</p> <p>() 3 - desgastante</p> <p>() 4 - forte</p> <p>() 5 - insuportável</p> <p>17</p> <p>() 1 - espalha</p> <p>() 2 - irradia</p> <p>() 3 - penetra</p> <p>() 4 - atravessa</p> <p>18</p> <p>() 1 - aperta</p> <p>() 2 - adormece</p> <p>() 3 - repuxa</p> <p>() 4 - espreme</p> <p>() 5 - rasga</p> <p>19</p> <p>() 1 - fria</p> <p>() 2 - gelada</p> <p>() 3 - congelante</p> <p>20</p> <p>() 1 - aborrecida</p> <p>() 2 - dá náusea</p> <p>() 3 - agonizante</p> <p>() 4 - pavorosa</p> <p>() 5 - torturante</p>
--	--	--	--

2.14 ESCALA DE DOR NEUROPÁTICA (Assinale com X)

<p>1 - Qual o número que melhor descreve a intensidade da sua dor sua dor?</p> <p>[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]</p> <p>Ausente Mais intensa imaginável</p> <p>2 - O quanto é aguda a sua dor (como uma facada)</p> <p>[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]</p> <p>Ausente Mais aguda possível</p> <p>3 - O quanto é pesada (como dor de dente, peso, dolorimento).</p> <p>[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]</p> <p>Ausente Mais pesada possível</p> <p>4 - O quanto é quente a sua dor (como queimor ou em fogo)</p> <p>[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]</p> <p>Ausente Mais quente imaginável</p> <p>5 - O quanto é fria a sua dor (como gelo ou congelante).</p> <p>[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]</p> <p>Ausente Mais fria imaginável</p> <p>6 - O quanto é sensível a sua pele ao contacto (p. ex. roupa)</p> <p>[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]</p> <p>Ausente Mais sensível imaginável</p> <p>7 - O quanto é pruriginosa a sua dor (como coceira).</p> <p>[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]</p> <p>Ausente Mais pruriginosa imaginável</p>	<p>8 - Qual das condições abaixo descrevem a qualidade da sua dor?</p> <p>() Eu sinto dor constante o tempo todo e muitas vezes dor explosivas em algum momento.</p> <p>Descreva-a _____</p> <p>() Eu sinto um único tipo de dor o tempo todo.</p> <p>Descreva-a _____</p> <p>() Eu sinto apenas um tipo de dor em alguns momentos. Em outros momentos eu fico sem dor.</p> <p>Descreva-a _____</p> <p>9 - O quanto é desagradável a dor que você sente.</p> <p>[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]</p> <p>Ausente Mais desagradável possível</p> <p>10 - Avalie a intensidade da dor profunda em relação a dor superficial. O quanto é forte a sua dor profunda</p> <p>[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]</p> <p>Ausente Pior dor profunda imaginável</p> <p>11 - O quanto é forte sua dor superficial</p> <p>[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]</p> <p>Ausente Pior dor superficial imaginável</p>
--	--

<p>2.15 - PREJUÍZO SOCIAL</p> <p>2.15.1 () Perdas dias de trabalho</p> <p>2.15.2 () Perda do emprego</p> <p>2.15.3 () Aposentadoria</p> <p>2.15.4 () Licença saúde</p> <p>2.15.5 () % perda salário / ganhos</p> <p>2.15.6 () Dias de perda escolar</p> <p>2.15.7 () Dias perda atividade domiciliar</p> <p>2.15.8 () Dias perda do lazer</p> <p>2.16 - ATIVIDADES</p> <p>2.16.1 - ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA</p> <p>0 - Inalteradas 1 - Reduzidas</p> <p>2 - Abolidas 9 - Não se aplica</p>	<p>2.16.1.1 () Concentração</p> <p>2.16.1.2 () Humor</p> <p>2.16.1.3 () Insônia inicial</p> <p>2.16.1.4 () Insônia terminal</p> <p>2.16.1.5 () Sono não reparador</p> <p>2.16.1.6 () Sexual</p> <p>2.16.1.7 () Lazer</p> <p>2.16.1.8 () Profissional</p> <p>2.16.1.9 () Domiciliar</p> <p>2.16.1.10 () Apetite</p> <p>2.16.1.11 () Relacionamento interpessoal</p>	<p>2.16.2 - ATIVIDADES DA VIDA PRÁTICA</p> <p>0 - Normal 1 - Com adaptação</p> <p>2 - Com auxílio 3 - Com órtese</p> <p>4 - Impossível</p> <p>2.16.2.1 () Deambulação</p> <p>2.16.2.2 () Sentar-se</p> <p>2.16.2.3 () Ortoestatismo/Equilíbrio</p> <p>2.16.2.4 () Mudança de decúbito</p> <p>2.16.2.5 () Transferência</p> <p>2.16.2.6 () Higiene pessoal</p> <p>2.16.2.7 () Alimentação</p> <p>2.16.2.8 () Vestir</p>
--	---	---

<p>2.17 DESENCADEANTES / AGRAVANTES</p> <p>2.17.1 () Emoções</p> <p>2.17.2 () Contato</p> <p>2.17.3 () Distensão visceral</p> <p>2.17.4 () Escaras</p> <p>2.17.5 () Espasmos musculares</p> <p>2.17.6 () Esforço físico</p> <p>2.17.7 () Calor</p> <p>2.17.8 () Frio</p> <p>2.17.9 () Infecções</p> <p>2.17.10 () Marcha quando distâncias longas</p> <p>2.17.11 () Postura mantida por longo tempo</p> <p>2.17.12 () Movimentos</p> <p>2.17.13 () Sobe escadas</p> <p>2.17.14 () Desce escadas</p> <p>2.18 FATORES DE MELHORA</p> <p>2.18.1 () Analgésicos</p> <p>2.18.2 () Calor</p> <p>2.18.3 () Frio</p> <p>2.18.4 () Deitar</p> <p>2.18.5 () Sentar</p> <p>2.18.6 () Andar</p> <p>2.18.7 () Ortostatismo</p> <p>2.18.8 () Contato</p> <p>2.18.9 () Repouso físico</p> <p>2.18.10 () Exercícios</p> <p>2.18.11 () Repouso psíquico</p> <p>2.18.12 () Sono</p> <p>2.18.13 () Narcóticos</p> <p>2.18.14 () Psicotrópicos</p> <p>2.18.15 () Massagens</p> <p>2.19 TRATAMENTOS PRÉVIOS DA DOR</p> <p>1 – Ineficaz / 2 – Regular</p> <p>3 – Bom / 4 – Excelente</p> <p>5 – Eficaz sem efeitos adversos</p> <p>6 – Ineficaz com efeitos adversos</p> <p>2.19.1 () AINH</p> <p>2.19.2 () Corticosteróides</p> <p>2.19.3 () Narcóticos</p> <p>2.19.4 () Antidepressivos</p> <p>2.19.5 () Fenotiazinas</p> <p>2.19.6 () Diazepínicos</p> <p>2.19.7 () Anticonvulsivantes</p> <p>2.19.8 () Baclofeno</p> <p>2.19.9 () Miorrelaxantes</p> <p>2.19.10 () Fisioterapia</p> <p>2.19.11 () Infiltrações</p> <p>2.19.12 () Acupuntura</p> <p>2.19.13 () Estimulação transcutânea</p> <p>2.19.14 () Estimulação medular</p> <p>2.19.15 () Estimulação encefálica</p> <p>2.19.16 () Narcóticos intratecais</p> <p>2.19.17 () Neurotomias</p> <p>2.19.18 () Rizotomias</p> <p>2.19.19 () DREZ</p> <p>2.19.21 () Cordotomia</p> <p>2.19.22 () Mielotomia</p> <p>2.19.23 () Mesencefalotomia</p> <p>2.19.24 () Talamotomia</p> <p>2.19.25 () Cingulotomia</p> <p>2.19.26 () Hipotalamotomia</p> <p>2.19.27 () Outros agentes intrarraque</p> <p>2.19.28 () Infiltração ponto-gatilho</p> <p>2.19.29 () Cirúrgico</p> <p>2.19.30 () Radioterápico</p> <p>2.19.31 () Psicoterapia</p> <p>2.19.32 () Quimioterápico</p> <p>2.19.33 () Hormonioterápico</p> <p>2.19.34 () Imunoterápico</p> <p>2.19.35 () Outros</p>	<p>2.20 GRAU FUNCIONAL</p> <p>2.20.1 () Sem dor</p> <p>2.20.2 () Sem dor com AINH ou esteróides</p> <p>2.20.3 () Sem dor com 2 + psicotrópicos</p> <p>2.20.4 () Sem dor com 2 + 3 + psicotrópicos</p> <p>2.20.5 () Com dor com 2 + 3 + 4</p> <p>OBS: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>2.21 TRATAMENTO DA DOENÇA PRIMÁRIA</p> <p>1. Sem intercorrências</p> <p>2. Com intercorrências</p> <p>2.21.1 () Fisioterapia</p> <p>2.21.2 () Psicoterapia</p> <p>2.21.3 () Acupuntura</p> <p>2.21.4 () Medicina alternativa</p> <p>2.22 AUTO-INTERPRETAÇÃO</p> <p>2.22.1 - Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer atualmente essas atividades durante um dia comum nas últimas 4 semanas?</p> <p>1- Dificulta muito</p> <p>2- Dificulta um pouco</p> <p>3- Não dificulta de modo algum</p> <p>4- Não aplicável</p> <p>() Atividades vigorosas (correr, levantar objetos pesados, esportes árduos)</p> <p>() Atividades moderadas (mover uma mesa, jogar bola, varrer a casa)</p> <p>() Levantar ou carregar mantimentos</p> <p>() Subir vários lances de escada</p> <p>() Subir um lance de escada</p> <p>() Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se</p> <p>() andar mais que 1 quilômetro</p> <p>() Andar vários quarteirões</p> <p>() Andar um quarteirão</p> <p>() Tomar banho ou vestir-se</p> <p>2.22.2 - Devido a sua saúde física, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária nas últimas quatro semanas?</p> <p>1 – Sim 2 – Não</p> <p>() Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava a seu trabalho ou a outras atividades?</p> <p>() Realizou menos tarefas do que você gostaria?</p> <p>() Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou outras atividades?</p> <p>() Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou esforço extra)?</p> <p>2.22.3 - Devido a alguma anormalidade emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso), você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária nas últimas quatro semanas?</p> <p>1 – Sim 2 – Não</p> <p>() Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho como geralmente faz?</p> <p>() Realizou menos tarefa do que você gostaria?</p> <p>() Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?</p>	<p>2.22.4 - Dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente nas últimas 4 semanas.</p> <p>1 - Todo tempo</p> <p>2 - Maior parte do tempo</p> <p>3 - Alguma parte do tempo</p> <p>4 - Pequena parte do tempo</p> <p>5 - Nunca</p> <p>() Quanto tempo você se sente cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?</p> <p>() Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?</p> <p>() Quanto tempo você tem se sentido tranqüilo?</p> <p>() Quanto tempo você tem se sentido desanimado?</p> <p>2.22.5 - O quanto é verdadeira ou falsa cada uma das afirmações para você?</p> <p>1 - Verdadeiro</p> <p>2 - Não sei</p> <p>3 - Falsa</p> <p>() Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas</p> <p>() Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço</p> <p>() Eu acho que a minha saúde vai piorar</p> <p>() Minha saúde é excelente</p> <p>2.22.6 - Em geral, você diria que sua saúde é:</p> <p>() Excelente () Ruim</p> <p>() Muito boa () Muito Ruim</p> <p>() Boa</p> <p>2.22.7 - Comparada há um ano atrás, como você classifica sua saúde em geral, agora?</p> <p>() Muito melhor agora do que há um ano atrás</p> <p>() Um pouco melhor agora do que há um ano atrás</p> <p>() Quase a mesma de um ano atrás</p> <p>() Um pouco pior agora do que há um ano atrás</p> <p>() Muito pior agora do que há um ano atrás</p> <p>2.22.8 - Quanta dor no corpo você teve durante as últimas quatro semanas</p> <p>() Nenhuma () Moderada</p> <p>() Muito leve () Grave</p> <p>() Leve () Muito grave</p> <p>2.22.9 - De que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interfeririam nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo nas últimas quatro semanas?</p> <p>() De forma nenhuma</p> <p>() Ligeiramente</p> <p>() Moderadamente</p> <p>() Bastante</p> <p>() Extremamente</p> <p>2.22.10 - Quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo trabalho fora e dentro de casa) nas últimas quatro semanas?</p> <p>() De maneira alguma</p> <p>() Um pouco</p> <p>() Moderadamente</p> <p>() Bastante</p> <p>() Extremamente</p>
---	---	---

<p>3. EXAME FÍSICO</p> <p>3.1 ESTADO GERAL</p> <p>3.1.1 () Bom</p> <p>3.1.2 () Regular</p> <p>3.1.3 () Mau</p> <p>3.2 NUTRIÇÃO</p> <p>3.2.1 () Boa</p> <p>3.2.2 () Regular</p> <p>3.2.3 () Má</p> <p>3.3 MUCOSAS</p> <p>3.3.1 () Descoradas</p> <p>3.3.2 () Desidratadas</p> <p>3.3.3 () Ictéricas</p> <p>3.4 PA: <u> </u> X <u> </u> mmHg</p> <p>3.5 RESPIRAÇÃO</p> <p>3.5.1 () Dispneia</p> <p>3.5.2 () Cianose</p> <p>3.6 SEGMENTO CEFÁLICO</p> <p>3.6.1 OLHOS</p> <p>3.6.1.1 () Hiperemia</p> <p>3.6.1.2 () Opacificação</p> <p>3.6.1.3 () Desvio do eixo</p> <p>3.6.1.4 () Proptose</p> <p>3.6.1.5 () Outros</p> <p>3.6.2 NARIZ</p> <p>3.6.2.1 () Obstrução</p> <p>3.6.2.2 () Secreção</p> <p>3.6.2.3 () Deformação</p> <p>3.6.2.4 () Outros</p> <p>3.6.3 OUVIDOS</p> <p>3.6.3.1 () Secreção</p> <p>3.6.3.2 () Deformação</p> <p>3.6.3.3 () Audição</p> <p>3.6.3.4 () Outros</p> <p>3.6.4 BOCA</p> <p>3.6.4.1 () Tumor</p> <p>3.6.4.2 () Deformidade lingual</p> <p>3.6.4.3 () Secreções</p> <p>3.6.4.4 () Outros</p> <p>3.6.5 DENTES</p> <p>3.6.5.1 () Ausentes</p> <p>3.6.5.2 () Rafeitos</p> <p>3.6.5.3 () Mau estado</p> <p>3.6.6 FARINGE</p> <p>3.6.6.1 () Hiperemia</p> <p>3.6.6.2 () Ulceração</p> <p>3.6.6.3 () Tumor</p> <p>3.6.6.4 () Outros</p> <p>3.6.7 SEIOS DA FACE</p> <p>3.6.7.1 () Dor a palpação</p> <p>3.6.7.2 () Outras lesões</p> <p>3.7 PESCOÇO</p> <p>3.7.1 () Linfonódios</p> <p>3.7.2 () Tumor</p> <p>3.7.3 () Úlcera</p> <p>3.7.4 () Lesão de tireóide</p> <p>3.7.5 () Sopros/frênito carotídeo</p> <p>3.7.6 () Lesão muscular</p>	<p>3.8 TÓRAX</p> <p>3.8.1 () Deformidade</p> <p>3.8.2 () Tumor</p> <p>3.8.3 () Ulceração</p> <p>3.9 CORAÇÃO</p> <p>3.9.1 () Sopros</p> <p>3.9.2 () Arritmia</p> <p>3.9.3 () Atritos</p> <p>3.9.4 () Estalido</p> <p>3.10 PULMÕES</p> <p>3.10.1 () Sibilos</p> <p>3.10.2 () Roncos</p> <p>3.10.3 () Estertores</p> <p>3.10.4 () Maciez</p> <p>3.10.5 () Pectorilóquia</p> <p>3.11 ABDÔMEN</p> <p>3.11.1 () Fígado ></p> <p>3.11.2 () Baço ></p> <p>3.11.3 () Ascite</p> <p>3.11.4 () Dor à palpação superficial</p> <p>3.11.5 () Dor à palpação profunda</p> <p>3.11.6 () Circulação colateral</p> <p>3.11.7 () Gastrostomia</p> <p>3.11.8 () Colostomia</p> <p>3.11.9 () Distensão</p> <p>OBS: _____</p> <p>3.12 PERÍNEO</p> <p>3.12.1 () Tumor</p> <p>3.12.2 () Secreção</p> <p>3.12.3 () Úlcera</p> <p>3.13 MEMBROS</p> <p>1 - Edema</p> <p>2 - Linfedema</p> <p>3 - Úlcera</p> <p>4 - Tumor</p> <p>5 - Abolição de pulso</p> <p>6 - Deformidade</p> <p>7 - Amputação</p> <p>3.13.1 () MSD</p> <p>3.13.2 () MSE</p> <p>3.13.3 () MID</p> <p>3.13.4 () MIE</p> <p>OBS: _____</p> <p>3.14 DISPOSITIVOS</p> <p>3.14.1 () Sonda nasogastroentérica</p> <p>3.14.2 () Gastrostomia</p> <p>3.14.3 () Sonda vesical</p> <p>3.14.4 () Dreno torácico</p> <p>3.14.5 () Cateter peridural</p> <p>3.14.6 () Próteses</p> <p>3.14.7 () Órteses</p> <p>4. EXAME FÍSICO ESPECIAL</p> <p>4.1 PSQUISSMO</p> <p>4.1.1 () Ansioso</p> <p>4.1.2 () Deprimido</p> <p>4.1.3 () Transtorno somatoforme</p> <p>4.1.4 () Psicose</p> <p>4.1.5 () Outros</p> <p>4.2 FASCIAS</p> <p>4.2.1 () Sofrimento</p> <p>4.2.2 () Descontraída</p> <p>4.2.3 () Indiferente</p>	<p>4.3 MOTRICIDADE</p> <p>4.4.1 MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS</p> <p>Lado: D, E, B</p> <p>Natureza:</p> <p>1 - Fasciculação</p> <p>2 - Tique</p> <p>3 - Espasmo</p> <p>4 - Coreia</p> <p>4 - Atetose</p> <p>5 - Tremor</p> <p>6 - Balismo</p> <p>6 - Distonia</p> <p>4.3.1.1 (/) MS</p> <p>4.3.1.2 (/) MI</p> <p>4.3.1.3 (/) Cervical</p> <p>4.3.1.4 (/) Dorso - lombar</p> <p>4.4.2 TÔNUS (padrão / lado)</p> <p>1 - Normal</p> <p>2 - Discreto >, não prejudica o movimento</p> <p>3 - Moderado >, movimento fácil</p> <p>4 - Intenso > movimento dificultado</p> <p>5 - Impossibilidade de movimento passivo</p> <p>6 - Hipotonia (padrão/lado)</p> <p>4.3.2.1 (/) MS</p> <p>4.3.2.2 (/) MI</p> <p>4.3.3 ESPASMOS MUSCULARES</p> <p>1 - Raros/estímulos intensos</p> <p>2 - 10 espasmos-hora/ prejudicam postura</p> <p>3 - 1-10 espasmos-hora/ prejudicam postura</p> <p>4 - > 10 espasmos-hora/ impedem posição sentada/ deitada (padrão/lado)</p> <p>4.3.3.1 (/) MS</p> <p>4.3.3.2 (/) MI</p> <p>4.3.4 MOTRICIDADE VOLUNTÁRIA</p> <p>4.4.3.1 MANOBRAS DEFICITÁRIAS (lado anormal)</p> <p>4.3.4.1 () Mingazzini</p> <p>4.3.4.2 () Barré</p> <p>4.3.4.3 () MMSS estendidos</p> <p>4.4.3.2 MANOBRAS CONTRARRESISTIDAS</p> <p>1 - Normal</p> <p>2 - Discreta paresia</p> <p>3 - Contra gravidade</p> <p>4 - Acentuada paresia</p> <p>5 - Plegia (padrão / lado)</p> <p>4.3.4.2.1 (/) Abdução MS</p> <p>4.3.4.2.2 (/) Adução MS</p> <p>4.3.4.2.3 (/) Flexão antebraço</p> <p>4.3.4.2.4 (/) Extensão antebraço</p> <p>4.3.4.2.5 (/) Flexão da mão</p> <p>4.3.4.2.6 (/) Extensão da mão</p> <p>4.3.4.2.7 (/) Flexão dos dedos</p> <p>4.3.4.2.8 (/) Extensão dos dedos</p> <p>4.3.4.2.9 (/) Abdução dos dedos</p> <p>4.3.4.2.10 (/) Adução dos dedos</p> <p>4.3.4.2.11 (/) Pinça</p> <p>4.3.4.2.12 (/) Flexão da coxa</p> <p>4.3.4.2.13 (/) Extensão da coxa</p> <p>4.3.4.2.14 (/) Abdução da coxa</p> <p>4.3.4.2.15 (/) Adução da coxa</p>	<p>4.3.4.2.16 (/) Flexão da perna</p> <p>4.3.4.2.17 (/) Extensão da perna</p> <p>4.3.4.2.18 (/) Flexão do pé</p> <p>4.3.4.2.19 (/) Extensão do pé</p> <p>4.3.4.2.20 (/) Flexão dos pododáctilos</p> <p>4.3.4.2.20 (/) Extensão dos pododáctilos</p> <p>4.3.5 MOTRICIDADE REFLEXA</p> <p>4.3.5.1 REFLEXOS MIOTÁTICOS</p> <p>1 - Abolido</p> <p>2 - Hipoativo</p> <p>3 - Normal</p> <p>4 - Vivo</p> <p>5 - Exaltado</p> <p>6 - Clônus (padrão / lado)</p> <p>4.3.5.1.1 (/) Aquiliano</p> <p>4.3.5.1.2 (/) Patelar</p> <p>4.3.5.1.3 (/) Adutor da coxa</p> <p>4.3.5.1.4 (/) Costo-abdominais</p> <p>4.3.5.1.5 (/) Bicipital</p> <p>4.3.5.1.6 (/) Tricipital</p> <p>4.3.5.1.7 (/) Estilo-radial</p> <p>4.3.6 REFLEXOS SUPERFICIAIS</p> <p>1 - Não obtido</p> <p>2 - Normal</p> <p>3 - Extensão (padrão / lado)</p> <p>4.3.6.1 (/) Cutâneo-plantar</p> <p>4.3.6.2 (/) Cutâneo-abdominais</p> <p>4.3.6.3 (/) Palmo-mentoniano</p> <p>4.4 COORDENAÇÃO DE MOVIMENTO</p> <p>1 - Cerebelar apendicular</p> <p>2 - Cordonal posterior</p> <p>3 - Sensitiva (padrão / lado)</p> <p>4.4.1 (/) MS</p> <p>4.4.2 (/) MI</p> <p>4.5 ALTERAÇÕES NEUROVEGETATIVAS</p> <p>4.5.1 PERFUSÃO CUTÂNEA</p> <p>1 - Hiperemia</p> <p>2 - Palidez (padrão / lado)</p> <p>4.5.1.1 (/) Mão</p> <p>4.5.1.2 (/) Pé</p> <p>4.5.1.3 (/) Outros</p> <p>4.5.2 PERSPIRAÇÃO</p> <p>1 - Hiperidrose</p> <p>2 - Anidrose (padrão / lado)</p> <p>4.5.2.1 (/) Mão</p> <p>4.5.2.2 (/) Pé</p> <p>4.5.2.3 (/) Outros</p> <p>4.5.3 TEMPERATURA</p> <p>1 - Aumentada</p> <p>2 - Reduzida (padrão / lado)</p> <p>4.5.3.1 (/) Mão</p> <p>4.5.3.2 (/) Pé</p> <p>4.5.3.3 (/) Outros</p> <p>4.5.4 CLAUDE BERNARD-HORNER (Lado)</p> <p>4.5.4.1 ()</p>
---	--	--	---

<p>4.5.5 FUNÇÃO VESICAL 4.5.5.1 () Retenção 4.5.5.2 () Incontinência 4.5.5.3 () Urgência</p> <p>4.5.6 FUNÇÃO ANAL 4.6.6.1 () Incontinência</p> <p>4.6 ALTERAÇÕES TRÓFICAS</p> <p>4.6.1 ESCARAS (face/lado) 4.6.1.1 (/) Sacral 4.6.1.2 (/) Isquática 4.6.1.3 (/) Trocântica 4.6.1.4 (/) Pé 4.6.1.5 (/) Mão 4.6.1.6 (/) Dorsal 4.6.1.7 (/) Lombar 4.6.1.8 (/) Cervical 4.6.1.9 (/) Tórax 4.6.1.10 (/) Abdomen</p> <p>4.6.2 AMIOTROFIAS (Lado: D,E,B) 4.6.2.1 () Mão 4.6.2.2 () Antebraço 4.6.2.3 () Braço 4.6.2.4 () Cervical 4.6.2.5 () Cintura escapular 4.6.2.6 () Parede Abdominal 4.6.2.7 () Glúteo 4.6.2.8 () Coxa 4.6.2.9 () Perna 4.6.2.10 () Pé</p> <p>4.6.3 LIMITAÇÕES ARTICULARES (lado) 4.6.5.1 () Flexão dedos mão 4.6.6.2 () Flexão mão 4.6.6.3 () Flexão do cotovelo 4.6.6.4 () Extensão do cotovelo 4.6.6.5 () Flexão do braço 4.6.6.6 () Extensão do braço 4.6.6.7 () Abdução do ombro 4.6.6.8 () Flexão cervical 4.6.6.9 () Extensão cervical 4.6.3.10 () Abdução da coxa 4.6.3.11 () Flexão da coxa 4.6.3.12 () Flexão do joelho 4.6.3.13 () Dorsiflexão do pé 4.6.4.14 () Flexão plantar</p> <p>4.7 SENSIBILIDADE</p> <p>4.7.1 SENSIBILIDADE SUPERFICIAL Face: 1 - Anterior 2 - Posterior 3 - Lateral 4 - Medial 5 - Global</p> <p>1 - TOPOGRÁFICA 1.1 Mão 1.5 Perna 1.2 Antebraço 1.6 Coxa 1.3 Braço 1.6 Hemiface 1.4 Pé 1.7 Hemicorpo</p> <p>2 - RADICULAR 2.1 Cervical 2.5 Trigeminal 2.2 Dorsal 2.6 Intermédio 2.3 Lombar 2.7 Glossofaríngeo 2.4 Sacral 2.8 Vago</p> <p>3 - TRONCULAR 3.1 Occipital 3.6 Mediano 3.2 Grande auricular 3.7 Ulnar 3.3 Cincunflexo 3.8 Intercostal 3.4 Supra-escapular 3.9 Gêmito-femoral 3.5 Radial</p>	<p>3.10 Ílio-inguinal 3.17 Pudendo 3.11 Fêmoro-cutâneo 3.18 Obturador 3.12 Femoral 3.19 Ciático-menor 3.13 Fibular 3.20 Digitais 3.14 Tibial 3.21 Supra-orbitário 3.15 Sural interno 3.22 Mentoniano 3.16 Ciático-popliteo</p> <p>4.7.1.1 Sensibilidade dolorosa [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] (/ / /)</p> <p>4.7.1.2 Sensibilidade ao calor [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] (/ / /)</p> <p>4.7.1.3 Sensibilidade ao frio [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] (/ / /)</p> <p>4.7.1.4 Sensibilidade tátil [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] (/ / /)</p> <p>4.7.1.5 HIPERPATIA [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] (/ / /)</p> <p>4.7.1.6 ALODÍNIA 4.7.1.6.1 Alodínea mecânica estática [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] 4.7.1.6.2 Alodínea mecânica dinâmica [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] 4.7.1.6.3 Alodínea ao frio [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] 4.7.1.6.5 Alodínea ao calor [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]</p> <p>4.7.2 SENSIBILIDADE PROFUNDA 1 - Reduzido / 2 - Abolido (padrão / lado) 4.11.1 (/) MS 4.11.2 (/) MI</p> <p>4.7.3 MANOBRAS DESENCADANTES lado: D, E, B 4.12.1 () Laseg 4.12.2 () Extensão da coxa 4.12.3 () Phalen 4.12.4 () Lermithé 4.12.5 () Patrick</p> <p>4.7.4 NERVOS CRANIANOS (lado) 4.12.1 () Olfatório 4.12.2 () Óptico 4.12.3 () Motor ocular comum 4.12.4 () Troclear 4.12.5 () Trígêmeo 4.12.6 () Abducente 4.12.7 () Facial 4.12.8 () Vestíbulo-coclear 4.12.9 () Glossofaríngeo 4.12.10 () Vago 4.12.11 () Espinal 4.12.12 () Hipoglosso</p> <p>4.9 DOR MUSCULAR 1 - Pontos-Gatilhos 2 - Pontos Dolorosos 1 - Ativos 2 - Latentes (natureza / padrão / lado) 4.13.2 (/) Frontal 4.13.3 (/) Occipital 4.13.4 (/) Esplênio da cabeça 4.13.5 (/) Trapézio superior 4.13.6 (/) Esplênio cervical 4.13.7 (/) Semi-espal da cabeça 4.13.8 (/) Semi-espal cervical 4.13.9 (/) Multifido cervical 4.13.10 (/) Sub-occipitais</p>	<p>4.13.11 (/) Escalenos 4.13.12 (/) Supra-espinais 4.13.13 (/) Infra-espinais 4.13.14 (/) Elevador da escápula 4.13.15 (/) Redondo maior 4.13.16 (/) Redondo menor 4.13.17 (/) Rombóide 4.13.18 (/) Longo dorsal superior 4.13.19 (/) Sub-escapular 4.13.20 (/) Biceps braquial 4.13.21 (/) Deltóide anterior 4.13.22 (/) Deltóide posterior 4.13.23 (/) Braquiais 4.13.24 (/) Tríceps braquial 4.13.25 (/) Extensor ulnar carpo 4.13.26 (/) Extensores radiais carpo 4.13.27 (/) Braquiorradial 4.13.28 (/) Pronadores 4.13.29 (/) Supinador 4.13.30 (/) Extensores dedos 4.13.31 (/) Palmar longo 4.13.32 (/) Flexor radial carpo 4.13.33 (/) Flexor ulnar carpo 4.13.34 (/) Adutores do polegar 4.13.35 (/) Oponentes polegar 4.13.36 (/) Abdutores polegar 4.13.37 (/) Extensores polegar 4.13.39 (/) Peitoral maior 4.13.40 (/) Peitoral menor 4.13.41 (/) Esternal 4.13.42 (/) Serrátil anterior 4.13.43 (/) Serrátil posterior-superior 4.13.44 (/) Íleo-costal torácico 4.13.45 (/) Íleo-costal lombar 4.13.46 (/) Longo dorsal inferior 4.13.47 (/) Multifido e rotadores lombares 4.13.48 (/) Quadrado lombar 4.13.49 (/) Oblíquo interno/externo 4.13.50 (/) Piramidal 4.13.51 (/) Adutores da coxa 4.13.52 (/) Piriforme 4.13.53 (/) Elevador do ânus 4.13.54 (/) Glúteo máximo 4.13.55 (/) Glúteo médio 4.13.55 (/) Glúteo mínimo 4.13.56 (/) Tensor da fáscia lata 4.13.58 (/) Vasto medial 4.13.59 (/) Reto femoral 4.13.60 (/) Vasto intermédio 4.13.61 (/) Vasto lateral 4.13.62 (/) Bíceps femoral 4.13.63 (/) Semi-tendíneo membranoso 4.13.64 (/) Tibial anterior 4.13.65 (/) Tibial posterior 4.13.66 (/) Gastrocnêmio 4.13.67 (/) Sóleo 4.13.68 (/) Perônio 4.13.70 (/) Extensor dos dedos 4.13.71 (/) Interósseos</p> <p>4.10 ZONAS REFLEXAS (face/lado) 4.10.1 (/) Frontal 4.10.2 (/) Facial 4.10.3 (/) Temporal 4.10.4 (/) Occipital 4.10.5 (/) Cervical 4.10.6 (/) Braço 4.10.7 (/) Antebraço 4.10.8 (/) Tórax 4.10.9 (/) Abdômen 4.10.10 (/) Dorsal 4.10.11 (/) Lombar 4.10.12 (/) Coxa 4.10.13 (/) Perna</p>
---	---	---

5. EXAMES COMPLEMENTARES (Anormal) 5.1 () Hematológico 5.1.1 () Hemácias 5.1.2 () Leucócitos 5.1.3 () Neutrófilos 5.1.4 () Linfócitos 5.1.5 () Outros _____ 5.2 () Creatinina _____ 5.3 () Glicemia _____ 5.4 () GTT _____ 5.5 () VHS _____ 5.6 () Mucoproteínas _____ 5.7 () Fator reumatóide _____ 5.8 () FAN _____ 5.9 () Células LE _____ 5.10 () Ácido úrico _____ 5.11 () ASLO _____ 5.12 () Proteína C reativa _____ 5.13 () Proteínas séricas _____ 5.13.1 () Eletroforese gama _____ 5.13.2 () Albumina _____ 5.14 () Urina/Sedimento _____ 5.14.1 () Leucocitúria _____ 5.14.2 () Hematúria _____ 5.14.3 () Cilindrúria _____ 5.15 () Urocultura _____ 5.16 () Outras secreções _____ 5.16.1 () Em cateteres _____ 5.16.2 () Em feridas _____ 5.17 () LCR _____ 5.17.1 () SOD _____ 5.17.2 () LD _____ 5.17.3 () Bloqueio _____ 5.17.4 () Proteínas _____ 5.17.5 () Neutrófilos _____ 5.17.6 () Linfócitos _____ 5.17.7 () Reticulomonócitos _____ 5.17.8 () Gama _____ 5.17.9 () Pressão _____	LADO 1 - Direito 2 - Esquerdo 3 - D > E 4 - E > D 5 - Bilateral (padrão/local/lado) 5.18.1.1 (/ /) RX CRÂNIO 5.18.1.2 (/ /) CT-SCAN 5.18.1.3 (/ /) RNM 5.18.2 IMAGEM VERTEBRAL PADRÃO 1 - Atrofia 2 - Artrose 3 - Estenose do canal 4 - Escoliose 5 - Retificação 6 - Inversão 7 - Cifose 8 - Espondilose 9 - Espondilolise 10 - Espondilolistese 11 - Luxação 12 - Calcificação 13 - Fratura 14 - Laminectomia 15 - Metástases 16 - Osteomielite 17 - Hérnia 18 - Cicatrizes 19 - Enxerto ósseo 20 - Fixação metálica 21 - Corpo estranho 22 - Mielomálica 23 - Cisto LOCAL 1 - Cervical 2 - Dorsal 3 - Lombar 4 - Sacral(padrão/local/lado) 5.18.2.1 (/ /) RAIÓ-X 5.18.2.2 (/ /) CT-SCAN 5.18.2.3 (/ /) RNM	5.18.4.9 () Rim> 5.18.4.10 () Litiase biliar 5.18.4.11 () Litiase urinária 5.18.4.12 () Hidronefrose 5.18.5 UROGRAFIA (lado) 5.18.5.1 () Litiase urinária 5.18.5.2 () Exclusão renal 5.18.5.3 () Hidronefrose 5.18.5.4 () Atrofia renal 5.19 ELETROMIOGRAFIA 5.19.1 PADRÃO TOPOGRÁFICO (lado) 5.19.1.1 () Polineuropatia 5.19.1.2 () Mononeuropatia multiplex 5.19.1.3 () Mediano 5.19.1.4 () Ulnar 5.19.1.5 () Radial 5.19.1.6 () Supra-escapular 5.19.1.7 () Ílio-inguinal 5.19.1.8 () Femoral 5.19.1.9 () Fibular 5.19.1.10 () Tibial 5.19.1.11 () Ciático 5.19.1.12 () Pudendo 5.19.1.13 () Plexular braquial 5.19.1.14 () Plexular lombar 5.19.1.15 () Plexular sacral 5.19.1.16 () Radicular cervical 5.19.1.17 () Radicular lombar 5.19.1.18 () Radicular sacral 5.19.1.18 () Ponta anterior cervical 5.19.1.19 () Ponta anterior lombar 5.19.1.21 () Ponta anterior sacral 5.19.2 PADRÃO DE LESÃO 5.19.2.1 () Axonal 5.19.2.2 () Mielínico 5.19.2.3 () Misto 5.19.3 VELOCIDADE DE CONDUÇÃO 5.19.3.1 () Sensitiva 5.19.3.2 () Motora 5.19.3.3 () Fibrilações 5.19.3.4 () Ondas positivas
5.18 EXAMES RADIOLÓGICOS PADRÃO 1 - Fratura 2 - Falha óssea 3 - TU delimitado 4 - TU infiltrativo 5 - Gliose 6 - Cisto 7 - Hidrocefalia 8 - Hemorragia 9 - Atrofia cortical 10 - Atrofia subcortical 11 - Porencefalia 12 - Coleção 13 - Calcificações 14 - Metástases ósseas 15 - Deformidades LOCAL 1 - Frontal 2 - Parietal 3 - Temporal 4 - Occipital 5 - Cerebelo 6 - Mesencéfalo 7 - Ponte 8 - Tálamo	5.18.3 OUTRAS IMAGENS (padrão/lado) 5.18.3.1 (/) Ombro 5.18.3.2 (/) Cotovelo 5.18.3.3 (/) Pulso 5.18.3.4 (/) Mão 5.18.3.5 (/) Sacro-iliaca 5.18.3.6 (/) Coxo-femoral 5.18.3.7 (/) Joelho 5.18.3.8 (/) Tornozelo 5.18.3.9 (/) Pé 5.18.3.10 (/) Costela 5.18.3.11 (/) Úmero 5.18.3.12 (/) Antebraço 5.18.3.13 (/) Fêmur 5.18.3.14 (/) Perna 5.18.3.15 (/) Iliaco 5.18.3.16 (/) Pulmão 5.18.4 US ABDOMINAL 5.18.4.1 () Tumor de pâncreas 5.18.4.2 () Hepatomegalia 5.18.4.3 () Metástase hepática 5.18.4.4 () Ascite 5.18.4.5 () Massas abdominais 5.18.4.6 () Mioma uterino 5.18.4.7 () Cisto ovariano 5.18.4.8 () Próstata >	5.20 POTENCIAL EVOCADO (lado) 5.20.1 () Sensitivo anormal 5.20.2 () Visual anormal 5.21 MAPEAMENTO ÓSSEO 1- Tumor 2- Artrose 3- Infecção 4- Distrofia (padrão / lado) 5.21.1 (/) Calota craniana 5.21.2 (/) Coluna cervical 5.21.3 (/) Coluna dorsal 5.21.4 (/) Coluna lombar 5.21.5 (/) Sacro 5.21.6 (/) Iliaco 5.21.7 (/) Gradeado costal 5.21.8 (/) Ombro 5.21.9 (/) Cotovelo 5.21.10 (/) Pulso 5.21.11 (/) Mão 5.21.11 (/) Sacro-iliaco 5.21.12 (/) Coxo-femoral 5.21.13 (/) Joelho 5.21.15 (/) Tornozelo 5.21.16 (/) Pé 5.21.17 (/) Úmero 5.21.18 (/) Antebraço 5.21.18 (/) Fêmur 5.21.19 (/) Perna

Anexo D - EVA Escala Visual Analógica de Dor

Frente da escala visual analógica (EVA)

Verso da escala visual analógica

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Anexo E - Questionário Breve de Dor Mc Gill (MPQ)

2.13 PADRAO DA DOR

Questionário de Dor McGill. Escolha dentre estas, as expressões que melhor descrevam sua dor atual.

Assinale, no máximo, uma expressão de cada grupo. Não assinale palavras que não se aplicam.

SENSITIVOS (1-10); AFETIVOS (11-15); AVALIATIVOS (16); MISCELÂNEA (17-20).

<p>2.13.1 - Nº DE DESCRITORES</p> <p>2.13.1.1 () Sensoriais</p> <p>2.13.1.2 () Afetivos</p> <p>2.13.1.3 () Avaliativos</p> <p>2.13.1.4 () Miscelânea</p> <p>2.13.1.5 () TOTAL</p>	<p>5</p> <p>() 1 - beliscão</p> <p>() 2 - aperto</p> <p>() 3 - mordida</p> <p>() 4 - cólica</p> <p>() 5 - esmagamento</p>	<p>10</p> <p>() 1 - sensível</p> <p>() 2 - esticada</p> <p>() 3 - esfolante</p> <p>() 4 - rachando</p>	<p>16</p> <p>() 1 - chata</p> <p>() 2 - que incomoda</p> <p>() 3 - desgastante</p> <p>() 4 - forte</p> <p>() 5 - insuportável</p>
<p>2.13.2 - ÍNDICE DE DOR</p> <p>2.13.2.1 () Sensoriais</p> <p>2.13.2.2 () Afetivos</p> <p>2.13.2.3 () Avaliativos</p> <p>2.13.2.4 () Miscelânea</p> <p>2.13.2.5 () TOTAL</p>	<p>6</p> <p>() 1 - fisgada</p> <p>() 2 - puxão</p> <p>() 3 - em torção</p>	<p>11</p> <p>() 1 - cansativa</p> <p>() 2 - exaustiva</p>	<p>17</p> <p>() 1 - espalha</p> <p>() 2 - irradia</p> <p>() 3 - penetra</p> <p>() 4 - atravessa</p>
<p>1</p> <p>() 1 - vibração</p> <p>() 2 - tremor</p> <p>() 3 - pulsante</p> <p>() 4 - latejante</p> <p>() 5 - como batida</p> <p>() 6 - como pancada</p>	<p>3</p> <p>() 1 - agulhada</p> <p>() 2 - perfurante</p> <p>() 3 - facada</p> <p>() 4 - punhalada</p> <p>() 5 - em lança</p>	<p>8</p> <p>() 1 - formigamento</p> <p>() 2 - coceira</p> <p>() 3 - ardor</p> <p>() 4 - ferroadada</p>	<p>18</p> <p>() 1 - aperta</p> <p>() 2 - adormece</p> <p>() 3 - repuxa</p> <p>() 4 - espreme</p> <p>() 5 - rasga</p>
<p>2</p> <p>() 1 - pontada</p> <p>() 2 - choque</p> <p>() 3 - tiro</p>	<p>4</p> <p>() 1 - fina</p> <p>() 2 - cortante</p> <p>() 3 - estilhaçada</p>	<p>9</p> <p>() 1 - mal localizada</p> <p>() 2 - dolorida</p> <p>() 3 - machucada</p> <p>() 4 - doída</p> <p>() 5 - pesada</p>	<p>19</p> <p>() 1 - fria</p> <p>() 2 - gelada</p> <p>() 3 - congelante</p>
		<p>15</p> <p>() 1 - miserável</p> <p>() 2 - enlouquecedora</p>	<p>20</p> <p>() 1 - aborrecida</p> <p>() 2 - dá náusea</p> <p>() 3 - agonizante</p> <p>() 4 - pavorosa</p> <p>() 5 - torturante</p>

Anexo F - Inventário Breve de Dor (BPI)

INVENTÁRIO BREVE DE DOR

1) Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (dor de cabeça, dor de dente, etc.). Você teve hoje, dor diferente dessas?

1. Sim ☐ 2. Não ☐

2) Marque sobre o diagrama, com um X, as áreas onde você sente dor, e onde a dor é mais intensa.

3) Circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

4) Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

5) Circule o número que melhor descreve a média da sua dor.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

6) Circule o número que mostra quanta dor você está sentindo agora (neste momento).

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

7) Quais tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?		
Nome	Dose/ Frequência	Data de Início

8) Nas últimas 24 horas, qual a intensidade da melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações que você está usando?
 Circule o percentual que melhor representa o alívio que você obteve.

Sem alívio | 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% | alívio completo

9) Circule o número que melhor descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua:

Atividade geral
 Não interferiu | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Humor
 Não interferiu | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Habilidade de caminhar
 Não interferiu | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Trabalho
 Não interferiu | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Relacionamento com outras pessoas
 Não interferiu | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Sono
 Não interferiu | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Habilidade para apreciar a vida
 Não interferiu | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Anexo G - Questionário para Diagnóstico de Dor Neuropática (DN4)

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

ENTREVISTA DO PACIENTE

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
1- Queimação	☐	☐
2- Sensação de frio dolorosa	☐	☐
3- Choque elétrico	☐	☐

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

	Sim	Não
4- Formigamento	☐	☐
5- Alfinetada e agulhada	☐	☐
6- Adormecimento	☐	☐
7- Coceira	☐	☐

EXAME DO PACIENTE

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
8- Hipoestesia ao toque	☐	☐
9- Hipoestesia a picada de agulha	☐	☐

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

	Sim	Não
10- Escovação	☐	☐

Anexo H - Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (NPSI)

INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE DOR NEUROPÁTICA

Data: _____
 Nome: _____ Apelido: _____
 Sexo: _____
 Idade: _____

Você tem sofrido de dor devido a lesões ou doença do sistema nervoso. Esta dor pode ser de diversos tipos. Você pode ter dor espontânea, ex: dor na ausência de qualquer estímulo, que pode ser duradoura ou ocorrer em ataques breves. Você pode também ter dor provocada ou aumentada por leve toque, pressão, ou contacto com o frio na área dolorosa. Você pode sentir um ou mais tipos de dor. Este questionário foi desenvolvido para ajudar o seu médico a melhor avaliar e tratar diferentes tipos de dor que possa sentir.

*Nós queremos saber se você sente dor espontânea, isto é dor sem qualquer estímulo. Para cada das seguintes questões, por favor seleccione o número que melhor descreve a sua **gravidade média da dor espontânea durante as últimas 24 horas**. Seleccione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).*

Q1. A sua dor dá a sensação de queimadura?

Não	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior
queima												queimadura
												imaginável

Q2. A sua dor dá a sensação de apertar?

Não	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aperta
aperta												o pior
												imaginável

Q3. A sua dor dá a sensação de pressão?

Sem	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior
pressão												pressão
												imaginável

Q4. Durante as últimas 24 horas, a sua dor espontânea tem estado presente:

Selecione a resposta que melhor descreve o seu caso

Permanentemente	☐
Entre 8 e 12 horas	☐
Entre 4 e 7 horas	☐
Entre 1 e 3 horas	☐
Menos que 1 hora	☐

*Nós queremos saber se você teve ataques breves de dor. Para cada das seguintes questões, por favor seleccione o número que melhor descreve a **gravidade média dos seus ataques de dor durante as últimas 24 horas**. Seleccione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).*

Q5. A sua dor dá a sensação de choque eléctrico?

Sem	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	O pior
choque												choque eléctrico
eléctrico												imaginável

INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE DOR NEUROPÁTICA

Q6. A sua dor dá a sensação de apunhalar?												
Sem punhalada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior punhalada imaginável

Q7. Durante as últimas 24 horas , quantos destes ataques de dor teve?												
<i>Selecione a resposta que melhor descreve o seu caso</i>												
Mais de 20												☐
Entre 11 e 20												☐
Entre 6 e 10												☐
Entre 1 e 5												☐
Sem ataque de dor												☐

*Nós queremos saber se você sente dor provocada ou aumentada por leve toque, pressão, contacto com frio na área onde dói. Para cada das seguintes questões, por favor selecione o número que melhor descreve a **gravidade média da dor provocada durante as últimas 24 horas**. Selecione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).*

Q8. A sua dor é provocada ou aumentada por um leve toque na área dolorosa?												
Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior dor imaginável

Q9. A sua dor é provocada ou aumentada por pressão na área dolorosa?												
Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior dor imaginável

Q10. A sua dor é provocada ou aumentada por contacto com algo frio na área dolorosa?												
Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior dor imaginável

*Nós queremos saber se você sente sensações anormais **na zona onde dói**. Para cada das seguintes questões, por favor selecione o número que melhor descreve a **gravidade média das sensações anormais durante as últimas 24 horas**. Selecione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).*

Q11. Sente alfinetes e agulhas?												
Sem alfinetes nem agulhas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Os piores alfinetes e agulhas imagináveis

Q12. Sente dormente?												
Sem dormência	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	O mais dormente imaginável

Anexo I - Escala de Catastrofismo associado à Dor (PCS)

Copyright © 1995
Michael J.L. Sullivan

Escala de desânimo associado à dor PCS

Toda a gente passa por situações de dor em certos momentos da sua vida. Estas experiências podem incluir dores de cabeça, dores de dentes, dores articulares ou dores musculares. As pessoas estão muitas vezes expostas a situações que podem causar dor, tais como doenças, ferimentos, intervenções de dentista ou cirurgias.

Queremos conhecer os pensamentos e sentimentos que tem quando está a sentir dores. Em baixo encontra-se uma lista com treze afirmações que descrevem diferentes pensamentos e sentimentos que podem estar associados à dor. Usando a escala seguinte, por favor indique em que medida tem estes pensamentos e sentimentos quando está com dores.

0 – nunca **1** – ligeiramente **2** – moderadamente **3** – bastante **4** – sempre

Quando estou com dores ...

- 1 ☐ Estou constantemente preocupado(a) em saber se a dor terá fim.
- 2 ☐ Sinto que não consigo continuar.
- 3 ☐ É terrível e penso que nunca mais vai melhorar.
- 4 ☐ É horrível e sinto que me ultrapassa completamente.
- 5 ☐ Sinto que já não aguento mais.
- 6 ☐ Fico com medo que a dor piore.
- 7 ☐ Estou sempre a pensar noutras situações dolorosas.
- 8 ☐ Quero ansiosamente que a dor desapareça.
- 9 ☐ Não consigo deixar de pensar nisso.
- 10 ☐ Estou sempre a pensar no quanto dói.
- 11 ☐ Estou sempre a pensar que quero muito que a dor passe.
- 12 ☐ Não há nada que eu possa fazer para reduzir a intensidade da dor.
- 13 ☐ Pergunto -me se poderá acontecer algo grave.

... Total

Anexo J - Protocolo com número de Projeto PR1054 (imunofenotipagem)

INSTITUTO CENTRAL
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
AV. DR. ENÉAS DE CARVALHO AGUIAR, 255
CEP 05403-900 - SÃO PAULO - BRASIL

São Paulo, 04 de Junho de 2014.

ILMO(S) Sr(s).

Dra. Christiane Pellegrino Rosa

Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

Departamento de Neurocirurgia Funcional - HCFMUSP

Referência: Projeto de Pesquisa:

PR 1054 "Impacto neuroimunológico do uso prolongado de morfina espinal no tratamento da dor crônica neuropática".

A Comissão de Ensino e Pesquisa da Divisão de Laboratório Central considerou exequível a realização da coleta de laboratório relacionados ao seu projeto de pesquisa. Informamos que V.s.a. poderá iniciá-lo conforme seu Cronograma, sendo que os pedidos de exames deverão ser preenchidos conforme modelo abaixo, a fim de evitarmos desvios nos resultados. É FUNDAMENTAL QUE V.S.a PROVIDENCIE UM CARIMBO PARA IDENTIFICAÇÃO DE SEU PROTOCOLO, conforme:

PR 1054 CARIMBADO EM TODOS OS PEDIDOS DE EXAME, DE PREFERÊNCIA, COM TINTA VERMELHA.

No campo PESQUISA com carimbo vermelho: **PR 1054**

Qualquer dúvida ou necessidade de esclarecimentos, contactar Dra. Leila Antonangelo, relatora do projeto, pelo telefone 2661-6179.

Total de pacientes no projeto: 60 pacientes

Duração total do projeto: 06 meses

↳ **Imunofenotipagem linfócitos T, B, NK**

CITOMETRIA DE FLUXO

COLETA

CADASTRO

SERV. AUX.

EXP. LAUDOS

Atenciosamente,

Profa. Dra. Leila Antonangelo
Comissão de Ensino e Pesquisa
Divisão de Laboratório Central
HCFMUSP

9 Referências

Alfonso Romero-Sandoval E, Sweitzer S. Nonneuronal central mechanisms of pain: glia and immune response. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;131:325-58.

Andrade P, Visser-Vandewalle V, Hoffmann C, Steinbusch HW, Daemen MA, Hoogland G. Role of TNF-Alpha during central sensitization in preclinical studies. *Neurol Sci.* 2011;32(5):757-71.

Arnold PM, Harsh V, Oliphant SM. Spinal cord compression secondary to intrathecal catheter-induced granuloma: a report of four cases. *Evid Based Spine Care J.* 2011;2(1):57-62.

Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *J Neuroimmunol.* 2010;229(1-2):26-50.

Backonja MM, Coe CL, Muller DA, Schell K. Altered cytokine levels in the blood and cerebrospinal fluid of chronic pain patients. *J Neuroimmunol.* 2008;195(1-2):157-63.

Ballantyne JC. Chronic pain following treatment for cancer: the role of opioids. *Oncologist.* 2003;8(6):567-75.

Ballantyne JC, Kupelnick B, McPeck B, Lau J. Does the evidence support the use of spinal and epidural anesthesia for surgery? *J Clin Anesth.* 2005; 17:382-391.

Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med.* 2003. 349(20):1943-53.

- Ballard KA, Pellegrino TC, Alonzo NC, Nugent AL, Bayer BM. Enhanced immune sensitivity to stress following chronic morphine exposure. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006;1 (1):106-15.
- Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S105-120.
- Bianchi M, Maggi R, Pimpinelli F, Rubino T, Parolaro D, Poli V, Ciliberto G, Panerai AR, Sacerdote P. Presence of a reduced opioid response in interleukin-6 knock out mice. *Eur J Neurosci.* 1999;11(5):1501-7.
- Bimonte S, Barbieri A, Palma G, Arra C. The role of morphine in animal models of human cancer: does morphine promote or inhibit the tumor growth? *Biomed Res Int.* 2013;2013:258141.
- Bonnet MP, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX, Asehnoune K. The mu opioid receptor mediates morphine-induced tumor necrosis factor and interleukin-6 inhibition in toll-like receptor 2-stimulated monocytes. *Anesth Analg.* 2008;106(4):1142-9.
- Borman A, Ciepielewski Z, Wrona D, Stojek W, Glac W, Leszkowicz E, Tokarski J. Small doses of morphine can enhance NK cell cytotoxicity in pigs. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(3):277-283.
- Borner C, Warnick B, Smida M, Hartig R, Lindquist JA, Schraven B, Höllt V, Kraus J. Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling. *J Immunol.* 2009;183(2):882-889.
- Bottros MM, Christo PJ. Current perspectives on intrathecal drug delivery. *J Pain Res.* 2014;7:615-626.

Borish LC, Steinke KW. 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl):S460-475.

Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.

Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380-87.

Brack A, Rittner HL, Stein C. Immunosuppressive effects of opioids--clinical relevance. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2011;6(4):490-502.

Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214(2):149-60.

Brix-Christensen V, Tønnesen E, Sørensen IJ, Bilfinger TV, Sanchez RG, Stefano GB. Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(1):63-70.

Budd K, Shipton EA. Acute pain the immune system and opioimmunosuppression. *Acute Pain*. 2004;6(3):123-135.

Carr DJ, Mayo S, Gebhardt BM, Porter J. Central alpha-adrenergic involvement in morphine-mediated suppression of splenic natural killer activity. *J Neuroimmunol*. 1994 Aug;53(1):53-63.

Carr DJ, DeCosta BR, Jacobson AE, Rice KC, Blalock JE. Corticotropin-releasing hormone augments natural killer cell activity through a naloxone-sensitive pathway. *J Neuroimmunol.* 1990;28(1):53-61.

Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes, Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolyssacharide. *J Exp Med.* 1993;178(6):2207-11.

Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-Inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(3):265-82.

Catterall W, Mackie K. Anestésicos locais. In: Goodman and Gilman's. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 1996. Cap.15. p.243-255.

Chao CC, Molitor TW, Close K, Hu S, Peterson PK. Morphine inhibits the release of tumor necrosis factor in human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Int J Immunopharmacol.* 1993;15(3):447-453.

Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, Mauskop A, O'Connor PG, Passik SD, Pasternak GW, Portenoy RK, Rich BA, Roberts RG, Todd KH, Miaskowski C; American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2009;10(2):113-30.

Clark AK, Old EA, Malcangio M. Neuropathic pain and cytokines: current perspectives. *J Pain Res.* 2013;6:803-14.

Cohen SP, Dragovich A. Intrathecal analgesia. *Anesthesiol Clin*. 2007;25(4):863-82.

Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth*. 1998;81(1):58-68.

Cornwell WD, Lewis MG, Fan X, Rappaport J, Rogers TJ. Effect of chronic morphine administration on circulating T cell population dynamics in Rhesus macaques. *J Neuroimmunol*. 2013;265(1-2):43-50.

Cuéllar JM, Borges PM, Cuéllar VG, Yoo A, Scuderi GJ, Yeomans DC. 2013. Cytokine expression in the epidural space: a model of non-compressive disc herniation-induced inflammation. *Spine*. 2013;38(1):17-23.

Cunha FQ, Ferreira SH. Peripheral hyperalgesic cytokines. *Adv Exp Med Biol*. 2003;521:22-39.

Cunha TM, Verri WA Jr, Silva JS, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. A cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory hypernociception in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(5):1755-60.

Dave RS. Morphine affects HIV-induced inflammatory response without influencing viral replication in human monocyte-derived macrophages. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;64(2):228-36.

Deer T, Winkelmüller W, Erdine S, Bedder M, Burchiel K. Intrathecal therapy for cancer and nonmalignant pain: patient selection and patient management. *Neuromodulation*. 1999;2(2):55-66.

Deer TR, Prager J, Levy R, Rathmell J, Buchser E, Burton A, Caraway D, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: Recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. *Neuromodulation*. 2012;15(5):436-464; discussion 464-466.

Delhay S, Paul S, Blakqori G, Minet M, Weber F, Staeheli P, Michiels T. Neurons produce type I interferon during viral encephalitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(20):7835-40.

Demartini L, Stocco E, Bonezzi C. 2010. Failed back surgery syndrome and intrathecal drugs infusion. *Eur J Pain*. 2010;4(Suppl.4):299-301.

Di Martino A, Merlini L, Faldini C. Autoimmunity in intervertebral disc herniation: from bench to bedside. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(12):1461-70.

Duarte RV, Raphael JH, Haque MS, Southall JL, Ashford RL. A predictive model for intrathecal opioid dose escalation for chronic non-cancer pain. *Pain Physician*. 2012;15(5):363-69.

Eisenstein TK, Hilburger ME. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. *J Neuroimmunol*. 1998 Mar 15;83(1-2):36-44.

Ellison VJ, Mocatta TJ, Winterbourn CC, Darlow BA, Volpe JJ, Inder TE. The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn. *Pediatr Res*. 2005;57(2):282-86.

Falco FJE, Patel VB, Hayek SM, Deer TR, Geffert S, Zhu J, Onyewu O, Coubarous S, Smith HS, Manchikanti L. Intrathecal infusion systems for long-term management of chronic non-cancer pain: an update of assessment of evidence. *Pain Physician*. 2013;16(2 Suppl):SE185-216.

Fecho K, Maslonek KA, Dykstra LA, Lysle DT. Assessment of the involvement of central nervous system and peripheral opioid receptors in the immunomodulatory effects of acute morphine treatment in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996 Feb;276(2):626-36.

Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of Brief Pain Inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*. 2011; 19(4):505-11.

Flores LR, Hernandez MC, Bayer BM. Acute immunosuppressive effects of morphine: lack of involvement of pituitary and adrenal factors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268(3):1129-34.

Forni JEN. *Caracterização clínica e psicossocial de doentes com síndrome dolorosa pós-laminectomia lombar* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

Freier DO, B A Fuchs BA. A mechanism of action for morphine-induced immunosuppression: corticosterone mediates morphine-induced suppression of natural killer cell activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;270(3):1127-1133.

Freyenhagen R, Geisslinger G, Schug SA. Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ*. 2013;346: f2937.

Gomez-Flores R, Weber RJ. Inhibition of interleukin-2 production and downregulation of IL-2 and transferrin receptors on rat splenic lymphocytes following PAG morphine administration: a role in natural killer and T cell suppression. *J Interferon Cytokine Res*. 1999;19(6):625-30.

Gong L, Dong C, Ouyang W, Qin Q. Regulatory T cells: a possible promising approach to cancer recurrence induced by morphine. *Med Hypotheses*. 2013;80(3):308-10.

Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, Hebbel RP. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res.* 2002; 62(15):4491-98.

Hamra JG, Yaksh TL. Equianalgesic doses of subcutaneous but not intrathecal morphine alter phenotypic expression of cell surface markers and mitogen-induced proliferation in rat lymphocytes. *Anesthesiology.* 1996;85(2):355-65.

Hayek SM, Deer TR, Pope JE, Panchal SJ, Patel VB. Intrathecal therapy for cancer and non-cancer pain. *Pain Physician.* 2011;14(3):219-48.

Hayek SM, Veizi IE, Narouze SN, Mekhail N. Age-dependent intrathecal opioid escalation in chronic noncancer pain patients. *Pain Medicine (Malden, Mass.).* 2011;12(8):1179-89.

Hedrich CM, Bream JH. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease. *Immunol Res.* 2010;47(1-3):185-206.

Hoffman KE, Maslonek KA, Dykstra LA, Lysle DT. Effects of central administration of morphine on immune status in Lewis and Wistar rats. *Adv Exp Med Biol.* 1995;373:155-59.

Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain (London, England).* 2007;11(5):490-518.

Horvath RJ, Landry RP, Romero-Sandoval EA, DeLeo JA.. Morphine tolerance attenuates the resolution of postoperative pain and enhances spinal microglial p38 and ERK phosphorylation. *Neuroscience.* 2010;169(2): 843-54.

Houghtling RA, Bayer BM. Rapid elevation of plasma interleukin-6 by morphine is dependent on autonomic stimulation of adrenal gland. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(1):213-9.

Hsueh Chi-Mei, Chen SF, Ghanta VK, Hiramoto RN. Expression of the conditioned NK cell activity is B-endorphin dependent. *Brain Res.* 1995; 678(1-2):76-82.

Hutchinson MR, Coats BD, Lewis SS, Zhang Y, Sprunger DB, Rezvani N, Baker EM, Jekich BM, Wieseler JL, Somogyi AA, Martin D, Poole S, Judd CM, Maier SF, Watkins LR. Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia. *Brain Behav Immun.* 2008;22(8):1178-1189.

Hutchinson MR, Northcutt AL, Hiranita T, Wang X, Lewis SS, Thomas J, van Steeg K, Kopajtic TA, Loram LC, Sfregola C, Galer E, Miles NE, Bland ST, Amat J, Rozeske RR, Maslanik T, Chapman TR, Strand KA, Fleshner M, Bachtell RK, Somogyi AA, Yin H, Katz JL, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Opioid activation of toll-like receptor 4 contributes to drug reinforcement. *J Neurosci.* 2012;32(33):11187-200.

Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol Rev.* 2011;63(3):772-810.

Jamison DE, Wilkinson IM, Cohen SP. Intrathecal drug delivery for neuropathic pain. *US Neurology.* 2011;7(2):154-62. Disponível em: <http://www.touchneurology.com/articles/intrathecal-drug-delivery-neuropathic-pain>

Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain.* 2009;25:170-175.

Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ, Leonard BE. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004;28(7):1129-1134.

Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. *Imunologia de Kuby*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. Cap. 12 - Citocinas. p.331-355.

Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G, Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013:434010, 6 pages.

Krames ES. Intraspinal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: current practice and clinical guidelines. *J Pain Symptom Manage*. 1996;11(6):333-52.

Kraus J. Regulation of mu-opioid receptors by cytokines. *Front Biosci* (Schol Ed). 2009;1:164-70.

Kraychete DC, Gomes LMRS, Sakata RK. Analgésicos por via espinal. *RBM Rev Bras Med* (Rio de Janeiro). 2013;70(3):76-81.

Krumova EK, Bennemann P, Kindler D, Schwarzer A, Zenz M, Maier C. Low pain intensity after opioid withdrawal as a first step of a comprehensive pain rehabilitation program predicts long-term nonuse of opioids in chronic noncancer pain. *Clin J Pain*. 2013; 29 (9): 760-69.

Kumar K, Bodani V, Bishop S, Tracey S. Use of intrathecal bupivacaine in refractory chronic nonmalignant pain. *Pain Med*. 2009;10(5):819-28.

Kumar K, Kelly M, Pirlot T. Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of nonmalignant etiology: long-term benefits and efficacy. *Surg Neurol*. 2001;55(2):79-86.

Lara Júnior NA. *Infusão intratecal de opióides para tratamento de dor crônica não decorrente de câncer*. 2006. Tese (Doutorado em Neurologia). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-06112006-134008/>>

Leung L, Cahill, CM. TNF-alpha and neuropathic pain - a review. *J Neuroinflammation*. 2010;7:27.

Lysle DT, Hoffman KE, Dykstra LA. Evidence for the involvement of the caudal region of the periaqueductal gray in a subset of morphine-induced alterations of immune status. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996 Jun;277(3):1533-40. Erratum in: *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;279(3):1589.

Magalhães FN, Soares SC, Torres JM, Ungaretti A, Cacciaccarro MF, Teixeira MJ, Fonoff ET. Effects of ozone applied by spinal endoscopy in patients with chronic pain related to failed back surgery syndrome: a pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1759-66.

Mahajan SD, Schwartz SA, Shanahan TC, Chawda RP, Nair MP. 2002. Morphine regulates gene expression of A- and B-chemokines and their receptors on astroglial cells via the opioid M receptor. *J Immunol*. 2002;169 (7): 3589-99.

Maher DP, Wong W, White PF, McKenna Jr R, Rosner H, Shamloo B, Louy C, Wender R, Yumul R, Zhang V. Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis. *Br J Anaesth*. 2014.113 Suppl 1: i88-94.

Maimone D, Gregory S, Arnason BG, Reder AT. Cytokine levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1991;32(1):67-74.

Makimura C, Arao T, Matsuoka H, Takeda M, Kiyota H, Tsurutani J, Fujita Y, et al. Prospective study evaluating the plasma concentrations of twenty-six cytokines and response to morphine treatment in cancer patients. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4561-68.

Maneckjee R, Minna JD. Opioids induce while nicotine suppresses apoptosis in human lung cancer cells. *Cell Growth Differ.* 1994;5(10):1033-40.

Maneckjee R. Anticancer effects of therapeutic opioids. *Pain Forum.* 1999; 8(4):213-15.

Mannino MH, Zhu Z, Xiao H, Bai Q, Wakefield MR, Fang Y. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer Lett.* 2015;367(2):103-7.

McCarthy KF, Connor TJ, McCrory C. Cerebrospinal fluid levels of vascular endothelial growth factor correlate with reported pain and are reduced by spinal cord stimulation in patients with failed back surgery syndrome. *Neuromodulation.* 2013;16(6):519-22; discussion 522.

McCarthy L, Wetzel M, Sliker JK, Eisenstein TK, Rogers TJ. Opioids, opioid receptors, and the immune response. *Drug Alcohol Depend.* 2001;62(2):111-123.

McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD006146.

Mekhail N, Mahboobi R, Farajzadeh Deroee A, Costandi S, Dalton J, Guirguis M, Mehta P. Factors that might impact Intrathecal Drug Delivery (IDD) dose escalation: A longitudinal study. *Pain Pract.* 2014;14 (4):301-8.

Mellon RD, Bayer BM. Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism(s) of action. *J Neuroimmunol.* 1998;83(1-2):19-28.

- Mercadante S, Dardanoni G, Salvaggio L, Armata MG, Agnello A. Monitoring of opioid therapy in advanced cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(4):204-12.
- Merskey NB. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms prepared by the International Association for the Study of Pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
- Miele VJ, Price KO, Bloomfield S, Hogg J, Bailes JE. A review of intrathecal morphine therapy related granulomas. *Eur J Pain*. 2006;10(3):251-261.
- Mika J, Zychowska M, Popiolek-Barczyk K, Rojewska E, Przewlocka B. Importance of glial activation in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2013; 716(1-3):106-19.
- Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to Medicine. *Arthritis Res*. 2002;4 (Suppl 3): S233-S242.
- Natelson BH, Weaver SA, Tseng CL, Ottenweller JE. Spinal fluid abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(1):52-55.
- Nelson CJ, Dykstra LA, Lysle DT. Morphine's immunologic and analgesic effects. Comparison of time course. *Adv Exp Med Biol*. 1998;437:169-75.
- Ninković J, Roy S. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids*. 2013;45(1):9-24.
- Noronha AB, Richman DP, Arnason BG. Detection of in vivo stimulated cerebrospinal-fluid lymphocytes by flow cytometry in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1980;303(13):713-7.

Page GG. The immune-suppressive effects of pain. In: *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6140/>

Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain*. 2001;90(1-2):191-99.

Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage*. 1996;11(2):71-80.

Penn RD, Paice JA. Chronic intrathecal morphine for intractable pain. *J Neurosurg*. 1987;67(2):182-86.

Penn RD, York MM, Paice JA. Catheter systems for intrathecal drug delivery. *J Neurosurg*. 1995;83(2):215-17.

Peterson PK, Molitor TW, Chao CC. The opioid-cytokine connection. *J Neuroimmunol*. 1998;83(1-2):63-69.

Pimenta CAM, Teixeira MJ. Adaptation of McGill Questionnaire to Portuguese language. *Rev Esc Enferm USP*. 1996;30(3):473-83.

Portenoy RK, Farrar JT, Backonja MM, Cleeland CS, Yang K, Friedman M, Colucci SV, Richards P. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain*. 2007;23(4):287-99.

Radu AS. Síndrome pós-laminectomia e fibrose epidural. *Rev Bras Reumatol*. 2000;40(3):137-48.

Radulović J, Mancev Z, Stanojević S, Vasiljević T, Kovacević-Jovanović V, Pesić G. Modulation of humoral immune response by central administration of leucine-enkephalin: effects of mu, delta and kappa opioid receptor antagonists. *J Neuroimmunol.* 1996;65(2):155-61.

Raghavendra V, Rutkowski MD, DeLeo JA. The role of spinal neuroimmune activation in morphine tolerance/hyperalgesia in neuropathic and sham-operated rats. *J Neurosci.* 2002;22(22):9980-9.

Rainov NG, Heidecke V. Management of chronic back and leg pain by intrathecal drug delivery. *Acta Neurochir.* 2007;97(Suppl. Pt 1):49-56.

Rainov NG, Heidecke V, Burkert W. Long-term intrathecal infusion of drug combinations for chronic back and leg pain. *J Pain Symptom Manage.* 2001;22(4):862-71.

Reyes-Gibby CC, El Osta B, Spitz MR, Parsons H, Kurzrock R, Wu X, Shete S, Bruera E. The influence of tumor necrosis factor-alpha -308 G/A and IL-6 -174 G/C on pain and analgesia response in lung cancer patients receiving supportive care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(11):3262-67.

Riss GL, Chang DI, Wevers C, Westendorf AM, Buer J, Scherbaum N, Hansen W. Opioid maintenance therapy restores CD4+ T cell function by normalizing CD4+CD25(high) regulatory T cell frequencies in heroin user. *Brain Behav Immun.* 2012;26(6):972-8.

Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):40-4.

Rittner HL, Stein C. Involvement of cytokines, chemokines and adhesion molecules in opioid analgesia. *Eur J Pain.* 2005;9(2):109-12.

Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2008;16(5):405-416.

Roy S, Balasubramanian S, Sumandeep S, Charboneau R, Wang J, Melnyk D, Beilman GJ, Vatassery R, Barke RA. Morphine directs T cells toward T(H2) differentiation. *Surgery*. 2001 Aug;130(2):304-9.

Roy S, Barke RA, Loh HH. MU-opioid receptor-knockout mice: role of mu-opioid receptor in morphine mediated immune functions. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998;61(1-2):190-94.

Roy S, Ninkovic J, Banerjee S, Charboneau RG, Das S, Dutta R, Kirchner VA, Koodie L, Ma J, Men J, Barke RA. Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2011;6(4):442-465.

Roy S, Ramakrishnan S, Loh HH, Lee NM. Chronic morphine treatment selectively suppresses macrophage colony formation in bone marrow. *Eur J Pharmacol*. 1991;195(3):359-63.

Roy S, Wang J, Gupta S, Charboneau R, Loh HH, Barke RA. Chronic morphine treatment differentiates T Helper cells to Th2 effector cells by modulating transcription factors GATA 3 and T-bet. *J Neuroimmunol*. 2004;147(1-2):78-81.

Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy. *Pain Physician*. 2007 Mar;10(2):357-66.

Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, Ammatuna M, Panerai AE. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg*. 2000;90(6):1411-4.

- Sacerdote P, Franchi S, Gerra G, Leccese V, Panerai AE, Somaini L. Buprenorphine and methadone maintenance treatment of heroin addicts preserves immune function. *Brain Behav Immun*. 2008;22:606-613.
- Sacerdote P, Limiroli E, Gaspani L. Experimental evidence for immunomodulatory effects of opioids. *Adv Exp Med Biol*. 2003;521:106-16.
- Sacerdote P, Limiroli E, Gaspani L. Experimental evidence for immunomodulatory effects of opioids. In: *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6402/>
- Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2(1):14-18.
- Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med*. 2006;20 Suppl 1:s9-15.
- Sachs D, Cunha FQ, Poole S, Ferreira SH. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. *Pain*. 2002;96(1-2):89-97.
- Santagostino A, Garbaccio G, Pistorio A, Bolis V, Camisasca G, Pagliaro P, Girotto M. An Italian national multicenter study for the definition of reference ranges for normal values of peripheral blood lymphocyte subsets in healthy adults. *Haematologica*. 1999;84(6):499-504.
- Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. 2010. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *J Pain*. 2010;11(5):484-90.

Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *J Pain*. 2010;11(5):484-90.

Schäfers M, Sorkin LS, Sommer C. Intramuscular injection of tumor necrosis factor-alpha induces muscle hyperalgesia in rats. *Pain*. 2003;104(3):579-88.

Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. 2007;10(11):1361-68.

Schug SA, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. *Drug Saf*. 2012;7(3):200-213.

Sharp BM, Keane WF, Suh HJ, Gekker G, Tsukayama D, Peterson PK. Opioid peptides rapidly stimulate superoxide production by human polymorphonuclear leukocytes and macrophages. *Endocrinology*. 1985;117(2):793-5.

Shearer WT, Roseblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, Wara DW, Douglas SD, Luzuriaga K, McFarland EJ. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Nov;112(5):973-80.

Slezak M, Korostynski M, Gieryk A, Golda S, Dzbek J, Piechota M, Wlazio E, Bilecki W, Przewlocki R. Astrocytes are a neural target of morphine action via glucocorticoid receptor-dependent signaling. *Glia*. 2013;61(4):623-35.

Smith HS, Deer TR, Staats PS, Singh V, Sehgal N, Corder H. Intrathecal drug delivery. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S89-S104.

Song P, Zhao ZQ, Liu XY. Expression of IL-2 receptor in dorsal root ganglion neurons and peripheral antinociception. *NeuroReport*. 2000;11:1433-1436.

Stump P, Forni JEN, Teixeira MJ, Souza FP, Miura TT. Dorsalgias. *Rev Med (São Paulo)*. 2001;80:335-40.

Sturgill J, McGee E, Menzies V. Unique cytokine signature in the plasma of patients with fibromyalgia. *J Immunol Res*. 2014;2014:938576, 5 pages.

Tabellini G, Borsani E, Benassi M, Patrizi O, Ricotta D, Caimi L, Lanzi R, Micheli F, Iorno V, Bettaglio R, Rezzani R, Rodella LF, Parolini S. Effects of opioid therapy on human natural killer cells. *Int Immunopharmacol*. 2014 Jan;18(1):169-74.

Takahashi H, Suguro T, Okazima Y, Motegi M, Okada Y, Kakiuchi T. Inflammatory cytokines in the herniated disc of the lumbar spine. *Spine (Philadelphia 1976)*. 1996;21(2):218-24.

Teixeira MJ, Yeng LT, Garcia OG, Fonoff ET, Paiva WS, Araujo JO. Failed back surgery pain syndrome: therapeutic approach descriptive study in 56 patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(3):286-91.

Thacker MA, Clark AK, Marchand F, McMahon SB. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesth Analg*. 2007;105(3):838-47.

Thomas J, Mustafa S, Johnson J, Nicotra L, Hutchinson M. The relationship between opioids and immune signalling in the spinal cord. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:207-38.

Uçeyler N, Tschärke A, Sommer C. Early cytokine expression in mouse sciatic nerve after chronic constriction nerve injury depends on calpain. *Brain Behav Immun*. 2007;21(5):553-60.

Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther*. 2004;11(5):354-65.

Valverde-Filho J, Cunha Neto MB, Fonoff ET, Meirelles ES, Teixeira MJ. Chronic spinal and oral morphine-induced neuroendocrine and metabolic changes in noncancer pain patients. *Pain Med*. 2014;16(4):715-25.

Veizi IE, Hayek SM, Narouze S, Pope JE, Mekhail N. Combination of intrathecal opioids with bupivacaine attenuates opioid dose escalation in chronic noncancer pain patients. *Pain Med*. 2011;12(10): 1481-89.

Verri WA Jr, Cunha TM, Parada CA, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther*. 2006;112(1):116-38.

Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2001;40(7):743-49.

Wallace M, Yaksh TL. Long-term spinal analgesic delivery: a review of the preclinical and clinical literature. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25(2):117-57.

Wan Q, Wang X, Wang YJ, Song L, Wang SH, Ho WZ. Morphine suppresses intracellular interferon-alpha expression in neuronal cells. *J Neuroimmunol*. 2008;199(1-2):1-9.

Wang J, Barke RA, Roy S. Transcriptional and epigenetic regulation of interleukin-2 gene in activated T cells by morphine. *J Biol Chem*. 2007; 282(10):7164-7171.

Watson CP. Opioids in chronic noncancer pain: more faces from the crowd. *Pain Res Manag*. 2012;17(4):263-75.

Weed MR, Carruth LM, Adams RJ, Ator NA, Hienz RD. Morphine withdrawal dramatically reduces lymphocytes in morphine-dependent macaques. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006;1(3):250-9.

Wen YR, Tan PH, Cheng JK, Liu YC, Ji RR. Microglia: a promising target for treating neuropathic and postoperative pain, and morphine tolerance. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(8):487-94.

Yao MZ, Gu JF, Wang JH, Sun LY, Lang MF, Liu J, Zhao ZQ, Liu XY. Interleukin-2 gene therapy of chronic neuropathic pain. *Neuroscience*. 2002;112(2):409-16.

Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, Arruda JL, Hildebrandt L, Howell AL. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16(+) lymphocytes in humans. *Anesth Analg*. 2002;94:94-99.

Yokota T, Uehara K, Nomoto Y. Addition of noradrenaline to intrathecal morphine augments the postoperative suppression of natural killer cell activity. *J Anesth*. 2004;18:190-195.

Yoon HK, Kim YK, Lee HJ, Kwon DY, Kim L. Role of cytokines in atypical depression. *Nord J Psychiatry*. 2012;66(3):183-188.

Yousef AA, EL-Deen AS, Al-Deeb AE. 2010. The role of adding hyaluronidase to fluoroscopically guided caudal steroid and hypertonic saline injection in patients with failed back surgery syndrome: a prospective, double-blinded, randomized study: role of hyaluronidase in FBSS. *Pain Pract*. 2010;10(6):548-53.

Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27-37.

Zhu Sm, Liu YM, An ED, Chen QL. Influence of systemic immune and cytokine responses during the acute phase of zoster on the development of postherpetic neuralgia. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10(8):625-30.

Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Moore BJ, Smith MT. Preliminary study of the plasma and cerebrospinal fluid concentrations of IL-6 and IL-10 in patients with chronic pain receiving intrathecal opioid infusions by chronically implanted pump for pain management. *Pain Med*. 2010;11(4):550-61.