VALQUÍRIA APARECIDA DA SILVA

**Modulação condicionada da dor (MCD): estudo comparativo de
três métodos**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ciampi
Araújo de Andrade

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2020**

VALQUÍRIA APARECIDA DA SILVA

**Modulação condicionada da dor (MCD): estudo comparativo de
três métodos**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ciampi
Araújo de Andrade

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Valquíria Aparecida da
Modulação condicionada da dor (M.C.D.) : estudo
comparativo de três métodos / Valquíria Aparecida
da Silva. -- São Paulo, 2019.
Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Daniel Ciampi Araújo de Andrade.

Descritores: 1.Dor 2.Analgesia 3.Percepção da dor
4.Manejo da dor 5.Limiar da dor 6.Sistema nervoso
central

USP/FM/DBD-481/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Este trabalho recebeu bolsa de Mestrado da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior) no programa PROEX (Programa de Excelência Acadêmica) Número do Processo: 88882.184725/2018-01.

Este trabalho deu origem ao artigo científico “*Not just a matter of pain intensity: effects of three different conditioning stimuli on conditioned pain modulation effects*”. Aceito para publicação na revista *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* no dia 28 de maio de 2018 e publicado no dia 6 de junho de 2018 (Anexo 9).

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Valdir e Eurycéia Silva, pelo carinho, amor e incansável apoio
durante todos esses anos.*

*À minha irmã, Viviane A. Silva, pelo amor, cumplicidade e amizade que me
sustentaram no decorrer deste trabalho.*

A Deus, que me deu o privilégio desta caminhada e a satisfação de concluir este trabalho.

Aos voluntários saudáveis, que me permitiram a realização deste projeto.

Ao meu orientador, professor doutor Daniel Ciampi Araújo de Andrade, pelos conhecimentos a mim transmitidos, pela paciência, dedicação, atenção e boa vontade durante toda realização deste trabalho.

Ao professor doutor Manoel Jacobsen, por seu exemplo de dedicação ao ensino e à pesquisa.

Ao professor doutor Ricardo Galhardoni, que muito me ensinou e influenciou com seu grande conhecimento.

À professora doutora Karine São Leão Ferreira, por toda inspiração transmitida e por ser um grande exemplo a ser seguido como profissional de enfermagem.

Aos meus pais, Valdir e Eurycéia Silva, que trabalharam arduamente para que eu tivesse a melhor educação possível e pelos ensinamentos diários que me transformaram na pessoa que sou hoje.

À minha irmã, Viviane A. Silva, que me amparou, com seu amor e amizade, nas horas mais difíceis, ajudando-me a superar o sofrimento que a distância da família nos traz.

A todos os meus amigos, , fundamentais no apoio emocional para concretização deste projeto, em especial à Daiane Ramires.

À Marly Santos, Ester Tomazinni e Thaís do Nascimento Figueira, pela paciência e auxílio nas questões burocráticas da pós-graduação e apoio administrativo durante todo o projeto de meu mestrado no Centro de Dor do Departamento de

Neurologia da Faculdade de Medicina da USP.

À Sandra Falcon e aos colegas do Serviço de Estimulação Magnética Transcraniana do Instituto de Psiquiatria, pelo apoio durante todo o período em que este trabalho foi desenvolvido.

Aos demais colegas do Centro de Dor do Departamento de Neurologia, pela companhia e cooperação durante todos esses anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua 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 Juliade A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

1 INTRODUÇÃO	25
2 OBJETIVOS	28
3 REVISÃO DA LITERATURA	30
3.1 Dor: definição e epidemiologia	31
3.2 Fisiopatologia da Dor	32
3.2.1 Nocicepção	32
3.2.2 Transdução dos estímulos térmicos	34
3.2.3 Transdução dos estímulos mecânicos	35
3.2.4 CPME	36
3.2.5 Modulação condicionada de dor (MCD)	44
4 CAUSUÍSTICA E MÉTODO	49
4.1 Causuística	50
4.1.1 Critérios de inclusão	52
4.1.2 Critérios de exclusão	52
4.2 Protocolo de avaliação	53
4.1.1 Descrição do estímulo teste	53
4.1.2 Descrição dos estímulos condicionantes	54
4.3 Instrumentos de avaliação	59
4.4 Análise dos dados	61
5 RESULTADOS	62
5.1. Amostra	63
5.2 Características gerais da amostra	63
5.3 Estímulo teste não condicionado	65
5.4 Estímulo condicionante e estímulo teste condicionado	66
5.5 Efeitos da MCD	66
6 DISCUSSÃO	69
7 CONCLUSÃO	75
8 REFERÊNCIAS	77
9 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	83
10 ANEXOS	87

SNC: Sistema Nervoso Central

CPME: Corno posterior da medula espinal

d.C.: Depois de Cristo

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LdQ: Limiar de dor ao quente ($^{\circ}\text{C}$)

SdQ: Supra limiar de dor ao quente ($^{\circ}\text{C}$)

EDIM: Estimulação dolorosa Isquêmica manguito

EDTIA: Estimulação dolorosa térmica com imersão na água

EDTFT: Estimulação dolorosa térmica ao frio via Termodo

EVA: Escala Visual analógica 0-100mm

ET: Estímulo teste

EC: Estímulo condicionante

MCD: Modulação condicionada da dor

CIND: Controle inibitório nociceptivo difuso

Tabela 1 – Levantamento de metodologia para o projeto	47
Tabela 2 – Características gerais sociodemográfica dos voluntários saudáveis	64
Tabela 3 – Resultados	68

Figura1 – Via ascendente e descendente modulatória	43
Figura 2 – Diagrama <i>Consort</i> do estudo	51
Figura3 – Cronograma de execução do roteiro de visitas	58
Figura 4 – Efeitos da modulação condicionada dedor	67

Silva VA. *Modulação condicionada da dor (M.C.D.): estudo comparativo de três métodos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A modulação condicionada de dor (MCD) heterotópica forneceu informações clínicas potencialmente úteis, como resposta à medicação na dor neuropática ou a predição de dor após procedimentos cirúrgicos. Apesar desses avanços, vários aspectos metodológicos da MCD ainda precisam ser determinados, como o impacto do tipo de estímulo condicionante (EC) sobre a MCD, quando se controla a intensidade da dor evocada. **Objetivos:** Demonstrar diferenças nos efeitos da MCD usando três EC diferentes (de intensidade semelhante de dor evocada) nos mesmos indivíduos saudáveis. **Métodos:** Foi realizado um estudo randomizado, cross-over em voluntários saudáveis (VS) e procurou-se diferenças no efeito MCD evocado por três EC diferentes [Estimulação dolorosa Isquêmica via manguito (EDIM), Estimulação dolorosa térmica com imersão na água (EDTIA) e Estimulação dolorosa térmica ao frio via Thermode (EDTFT)] no mesmo estímulo teste [(ET) - estimulação de dor de calor supra - limiar doloroso com um thermode de contato de calor). É importante ressaltar que a faixa de dor evocada pelo ET não condicionado e pelo EC foi controlada. Além disso, o grau de desconforto evocado pelo EC [escala visual analógica (EVA: 0-100mm)] foi medido antes do início do ET-condicionado. **Resultados:** Intensidade da dor EVA dos três ETs não condicionados foram semelhantes entre as três sessões. A MCD foi significativamente diferente entre os três tipos de EC (EDTIA = $-0,43 \pm 0,29$; EDIM = $-0,25 \pm 0,24$; e EDTFT = $-0,23 \pm 0,35$; $P = 0,005$): a EDCP induziu a MCD significativamente em comparação com a EDIM ($P = 0,004$) e EDTFT ($P = 0,005$). **Conclusões:** Intensidades significativamente diferentes de MCD podem ser evocadas no mesmo indivíduo de acordo com a natureza do EC, mesmo quando se controla a intensidade do ET não condicionado e a dor evocada pelo EC. Isso pode ter implicações no planejamento de recomendações futuras e pode impactar a transição da MCD do laboratório para a prática clínica.

Descritores: Dor; Analgesia; Percepção da dor; Manejo da dor; Limiar da dor; Sistema nervoso central.

Silva VA. *Conditioned Pain Modulation (C.P.M.): comparative study of three methods*[dissertation].São Paulo:"Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction: Heterotopic conditioned pain modulation (CPM) has provided potentially useful clinical information such as response to medication in neuropathic pain or the prediction of pain after surgical procedures. Despite these advances, several methodological aspects of CPM remain to be determined, such as the impact of the conditioning stimulus (CS) type upon CPM, if one controls for its evoked-pain intensity. **Objectives:** To show differences in the effects of CPM using three different CS (of similar evoked-pain intensity) in the same individuals. **Methods:** We conducted a cross-over randomized study in healthy volunteers (HV) and looked-for differences in the CPM effect evoked by three differing CS [cuff-pressure pain stimulation (CuPS), cold pressor test (CoPT), and thermode-based cold painful stimulation (TCPS)] on the same test stimulus [(TS)–supra-threshold heat pain stimulation with a contact-heat thermode). Importantly, the range of pain evoked by the unconditioned TS and by the CS were controlled for. Also, the unpleasantness evoked by the CS [visual analogic scale (VAS:0-100mm)] was measured before the initiation of the conditioned-TS. **Results:** Pain intensity VAS of the three unconditioned TSs were similar between the three sessions. CPM was significantly different between the three types of CS (CoPT = -0.43 ± 0.29 ; CuPS = -0.25 ± 0.24 ; and TCPS = -0.23 ± 0.35 ; $P=.005$): CoPT induced significantly more robust CPM compared to CuPS ($P=.004$) and TCPS ($P=.005$). **Conclusions:** Significantly different intensities of CPM can be evoked on the same individual according to the nature of the CS, even when controlling for the intensity of the unconditioned-TS, and the pain evoked by the CS. This may have implications in the design of future recommendations and may impact the translation of CPM from the laboratory to clinical practice.

Descriptors: Pain; Analgesia; Pain perception; Pain management; Pain threshold; Central nervous system.

A dor é uma sensação desagradável, de caráter multidimensional e consequências biopsicossociais. É dizer, sua experiência influencia o sujeito comportamentalmente em seu dia a dia. Nesse sentido, portanto, a dor é uma experiência altamente subjetiva, conforme descrito na definição apresentada pela Associação Internacional para o Estudo da Dor: “Sensação e experiência emocional desagradável associada à lesão tecidual, real ou potencial, ou descrita em termos desta lesão” (Merskey, Bogduk, 1994, p. 201).

Desde os primórdios, a dor é uma das grandes preocupações da humanidade. De acordo com registros gráficos pré-históricos, o ser humano procura descrever as razões que justifiquem a ocorrência da dor e desenvolver mecanismos que possam combatê-la (Teixeira, 2009).

Contemporaneamente, no âmbito das ciências da saúde, observa-se uma evolução de métodos para avaliar os efeitos de estímulos dolorosos. Neste trabalho, destaca-se a modulação condicionada da dor (MCD), método psicofísico que permite ao profissional da saúde que atua na área de dor em geral avaliar os efeitos que um estímulo condicionado doloroso exerce sobre um estímulo de teste (ET) aplicado a um segmento diferente do corpo (Jurth et al., 2014).

A MDC está parcialmente relacionada ao controle inibitório nociceptivo difuso experimental (CIND), fenômeno que vem sendo descrito em animais desde 1979 (Le Bars et al., 1979), pelo qual todas as atividades dos neurônios convergentes medulares (corno posterior dorsal da medula espinal – CDME) são inibidas por estímulos nocivos aplicados em áreas remotas (à dolorida) do corpo (contrairritação).

De acordo com Le Bars (1979), neurônios do corno dorsal são

fortemente inibidos quando um estímulo nociceptivo é aplicado a qualquer parte do corpo, distintamente da excitação de campos receptivos. Por conveniência, esse fenômeno foi denominado “controles inibidores nociceptivos difusos” (Le Bars et al., 1979).

Embora bastante simples – a MCD pode ser aplicada ao lado de uma cama ou leito hospitalar –, esse método é capaz de fornecer informações clínicas potencialmente relevantes. Entre elas, a predição de resposta à medicação em dor neuropática (Flood et al., 2017; King, 2014), a predição de dor após toracotomia (Morin, Bushnell, 1998) e, ainda, ser utilizado para fenotipar pacientes portadores de dor crônica, com os mesmos diagnósticos etiológicos em subgrupos separados (Bouhassira et al., 2003).

Essas potencialidades, no entanto, apesar de atraentes, esbarram em questões técnicas relacionadas à não padronização do protocolo MCD, que podem afetar a sua reprodutibilidade e confiabilidade*. Isso pode impactar seu uso de uma maneira mais ampla por profissionais não especializados em psicofísica.

Distintos métodos são utilizados para evocar a MCD, no espectro dos chamados estímulos físicos, como estímulos testes e estímulos condicionados (dor por pressão, eletrecidade, calor, frio etc.), com diferentes graus de complexidade. Dito de outro modo, ainda que existam recomendações claras e diretas para o desempenho da modulação condicionada da dor (Yarnitsky et al., 2010), muitas das suas propostas ainda não foram totalmente validadas, o que gera grandes dificuldades ao pesquisador no momento de selecionar a melhor

* The Free Dictionary [Internet]. “thermode”. Medical Dictionary, Farlex and Partners, 2009 [cited 7 Dec. 2019]. Available from: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/thermode>.

metodologia MCD.

É importante lembrar que, atualmente, não há dados normativos validados dos valores da modulação condicionada da dor. Implica dizer que, a despeito do reconhecimento de que as diferenças interindividuais provavelmente expliquem a grande variação dos valores desse método na população em geral, questões técnicas também contribuem para essa variabilidade*.

* Ibid.

2. OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo demonstrar diferenças nos efeitos da Modulação Condicionada de Dor (MCD) usando três Estimulos Condicionantes (EC) diferentes (de intensidade semelhante de dor evocada) nos mesmos indivíduos saudáveis.

3.1 DOR: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Num aspecto temporal, a dor pode ser classificada em dois tipos, aguda e crônica. As dores agudas apresentam um valor biológico fundamental, que é relacionado ao tempo: elas duram até três meses. Após esse período, a dor perde esse valor biológico e passa a ser crônica (Siqueira et al., 2012). Ao evoluir para o estado crônico, torna-se um problema de saúde pública, provocando morbidade, absenteísmo ao trabalho e incapacidade temporária ou permanente, com custos elevados para os sistemas de saúde (Sá et al., 2009).

Estima-se que entre 8% e 40% da população mundial sofram de dores crônicas (Dellaroza et al., 2007; Fishbain et al., 2007). Uma das hipóteses para essa estimativa elevada pode ser a classificação ampla de cronicidade ou as condições em que esses estudos foram realizados (Harstall, Ospina, 2003). Ressalto que, embora a estimativa máxima (40%) seja alta, há uma baixa produção de estudos de base populacional acerca da dor crônica em âmbito mundial.

Uma exceção é a pesquisa realizada pela Organização Mundial de Saúde, no final dos anos 1990, em 15 centros de atenção primária em saúde de 14 países, que investigou o fenômeno da dor persistente e sua relação com a cultura (Gureje et al., 1998). Os dois representantes da América do Sul, Rio de Janeiro e Santiago do Chile, apresentaram alta prevalência de dor crônica, 31% e 33%, respectivamente. Esse estudo determinou, ainda, a associação de dor persistente com percepções de saúde, sofrimento psíquico e limitações de atividade (Gureje et al., 1998).

No Brasil, onde quase um terço da população vivia com dores, no momento do estudo de Gureje et al. (1998), chama a atenção o fato de que apenas algumas investigações tenham sido conduzidas desde então. Ainda assim, apenas em situações específicas, como pesquisas sobre a saúde de trabalhadores e de idosos, em regiões corporais ou em nível ambulatorial (Teixeira et al., 2001; Queiroz et al., 2006; Kreling, 2006).

No cenário da atenção à saúde, estudo transversal realizado em amostra populacional de 2.297 indivíduos com idade igual ou superior a 20 anos, em Salvador (BA), em 1999 e 2000, Sá et al. (2009) demonstraram que entre 75% e 80% dos atendimentos eram motivados pela dor. Os autores também constataram que aproximadamente 30% a 40% dos indivíduos com dor crônica utilizavam cinco vezes mais os serviços de saúde do que a média geral dos demais usuários. Entre a população com mais de 60 anos, há uma prevalência de dor crônica de 51,4%, que diminui após os 75 anos (Sá et al., 2009).

3.2 FISIOPATOLOGIA DA DOR

3.2.1 Nocicepção

Teixeira et al. (2001, p. 22 e 23) aponta a sequência dos eventos que originam o fenômeno doloroso sensitivo. Segundo esses autores, o primeiro passo é “[...] a transformação dos estímulos ambientais em potenciais de ação que, das fibras nervosas do sistema nervoso periférico (SNP), são transferidos para o sistema nervoso central (SNC)” (Teixeira et al., 2001, p. 22 e 23).

Os receptores nociceptivos, também chamados de nociceptores, são representados pelas terminações nervosas livres presentes nas fibras mielínicas finas A-delta e amielínicas C. De acordo com os estímulos que os acionam, os nociceptores são classificados como termomecânicos, químicos e polimodais inespecíficos (Willis et al., 1997).

A sensibilização da nocicepção nos tecidos acontece por diferentes mecanismos, como ativação de receptores “silenciosos”. Em condições normais, muitos deles, especialmente os relacionados às fibras C, são ativados durante a ocorrência de processos inflamatórios (Teixeira, 2009). As fibras A-delta são pouco mielinizadas, de médio diâmetro e medeiam a sensação dolorosa inicial, representada pela dor aguda e passageira que aparece logo após a lesão tecidual. Já as fibras C, não mielinizadas, são de pequeno diâmetro, medeiam a dor seguinte à inicial, mais latente e difusa, de maior duração (Teixeira, 2009). Ambas as fibras (A-delta e C) podem ser chamadas de polimodais, uma vez que não respondem a estímulos nocivos térmicos, mecânicos e químicos, apresentando receptores termosensíveis ao calor e ao frio, bem como receptores específicos para substâncias algogênicas (Teixeira, 2009).

Os corpos celulares dos neurônios sensoriais, de grande diâmetro e localizados na raiz do gânglio dorsal, dão origem às fibras mielinizadas, de rápida condução, chamadas de fibras primárias aferentes A-beta. Essas fibras detectam estímulos inócuos aplicados sobre pele e músculos, não contribuindo para a condução da dor, em situações normais (Millan, 2002).

Desse modo, basicamente, os neurônios aferentes primários podem ser ativados por uma gama de mediadores, liberados no tecido lesionado. A lesão

tecidual pode ser desencadeada por estímulos térmicos, traumas mecânicos, invasão de agentes infecciosos e reações antígeno anticorpo (Teixeira, 2009). Esses mediadores promovem a despolarização das fibras aferentes primárias A-delta e C. Estas, por sua vez, irão conduzir o impulso doloroso, iniciado em diferentes tecidos, para o corno dorsal da medula espinhal, principalmente até as lâminas mais superficiais, lâminas I/II e profundas V/VI e X (Millan, 2002; Craig, 2002).

A partir da integração dos impulsos no corno dorsal, as vias nociceptivas aferentes dão origem a diferentes modelos de projeção a estruturas corticais e supracorticais. Nesse estágio, os três componentes (sensoriais, discriminativos e afetivos), juntamente com os componentes cognitivos, são atribuídos ao impulso nociceptivo (Teixeira, 2009).

3.2.2 Transdução dos Estímulos Térmicos

O mecanismo da transdução térmica envolve proteínas de membranas ou moléculas efetoras intracelulares com elevado coeficiente de temperatura. Os receptores de capsaicina e os térmicos são membros da família dos receptores de potenciais transitórios (RPT). Eles estão localizados predominantemente nas fibras C e A-delta do tipo II, sendo sensíveis ao calor nocivo moderado ($>43^{\circ}\text{C}$). Também parecem estar presentes nos aferentes A-delta do tipo I, ou seja, térmicos de elevada intensidade e insensíveis à capsaicina (Teixeira, 2009).

Cerca de 45% dos neurônios finos ou médios, ou seja, as fibras C reativas ao calor e as fibras A-delta do tipo II dos gânglios sensitivos, apresentam

correntes de membrana evocadas pelo calor e sofrem ativação moderada com limiar de 42°C; 5% a 10% desses receptores respondem ao calor com limiar mais elevado (51°C) (células com diâmetro médio ou elevado e fibras A-delta do tipo I) (Teixeira, 2009).

3.2.3 Transdução dos Estímulos Mecânicos

Os nociceptores podem ser ativados por estímulos mecânicos diretos, deformação tecidual e alterações da osmolaridade. Os receptores mecânicos sensíveis podem ser divididos em quatro grupos: fibras A-alfa propriopcetivas, que detectam a tensão muscular ou a posição da articulação; fibras A-beta, que processam o tato e são ativadas por estímulos pressóricos fracos; fibras A-delta; e fibras C nociceptivas, que respondem a estímulos mecânicos intensos. Os mecanorreceptores são ligados ao citoesqueleto e às moléculas da matriz extracelular, permitindo que sejam identificados deslocamentos físicos relativos à superfície celular (Teixeira, 2009).

A deformação mecânica primária libera mensageiros químicos e difusíveis que medeiam as reações de tração ou de lesão e ativam as terminações nervosas vizinhas, processo denominado de transdução mecanoquímica. Cerca de 50% das fibras nociceptivas A-delta e 30% das fibras nociceptivas do grupo C são insensíveis mecanicamente (receptores “silenciosos”) (Teixeira, 2009).

3.2.4 Corno Posterior da Substância Cinzenta da Medula Espinal (CPME)

Segundo Teixeira (2009, p. 155), o corno posterior da medula espinal (CPME), que recebe a grande maioria das fibras sensitivas oriundas dos tecidos, é o local

[...] da primeira sinapse dos aferentes primários no SNC e a região de origem dos tratos de projeção rostral das unidades sensitivas segmentares e de recepção de projeções originadas do encéfalo e de outras regiões da medula espinal.

Teixeira (2009, p. 155 e 156) acrescentam que seus circuitos neuronais estão envolvidos

[...] na geração de reflexos regionais ativados pelas projeções centrais dos aferentes primários, de neurônios intrínsecos cujos axônios se mantêm na medula espinal e se projetam localmente ou em outros segmentos espinais contíguos, de neurônios de projeção, cujos axônios alcançam a substância branca para então se dirigirem rostralmente para as várias regiões do encéfalo e da medula espinal e de axônios que se originam no encéfalo e que, com trajetória caudal, exercem atividade modulatória na transmissão das informações no CPME.

É também importante para a função da medula espinal a atividade das células gliais, ou seja, dos oligodendrócitos, dos astrócitos e dos microgliócitos (Teixeira, 2009).

Os aferentes primários penetram na substância cinzenta da medula espinal, instalando-se por toda a superfície de contato com a substância branca. Importante ressaltar que a extensão da superfície de projeção dos aferentes C é menor do que a dos aferentes A-delta. Há também projeções para a substância cinzenta da medula espinal contralateral (Broton, Rosenfeld, 1982). As fibras

aferentes C parecem terminar exclusivamente nas lâminas superficiais do CPME (Dinarelo, 1988; Lenz et al., 1988), com o plexo de orientação longitudinal ou com os feixes orientados sagitalmente (Dinarelo,1988).

As fibras aferentes primárias participam do trato de Lissauer, dividindo-se em ramos rostrais e caudais, que originam colaterais que penetram na região média do corno posterior da medula espinal. A partir daí alcançam as lâminas intermediárias e profundas dessa estrutura (Willis et al., 1989).

O CPME, que se localiza posteriormente ao canal central da medula espinal (Teixeira et al., 2009), pode ser dividido em lâminas de acordo com a morfologia, a bioquímica e a atividade celular. Ainda, mediante estímulos de diferentes naturezas ou em função das fibras de projeção supra-segmentares que originam.

Contemporaneamente, o princípio mais aceito para a organização das unidades que compõem o corno posterior da medula espinal é o proposto por Rexed (1952), que dividiu a substância cinzenta da medula espinal de gatos em dez lâminas, segundo padrão autoarquitetônico de suas células. O CPME corresponde às seis primeiras lâminas da organização proposta por Rexed (Waisbrod et al., 1984) e é composto por fibras nervosas dos aferentes primários, dos tratos rostrocaudais, dos neurônios internunciais, dos neurônios de projeção e das células gliais, incluindo os oligodendrócitos, os astrócitos e os microglíócitos, que também participam da condução, da modulação e da operacionalidade dos circuitos neuronais (Teixeira, 2009).

A organização, a conectividade e a fisiologia sináptica dos neurônios do corno posterior da medula espinal interferem no complexo processamento

funcional das unidades que transferem e controlam o fluxo dos impulsos dos seus eferentes.

O trato de Lissauer é composto por fibras amielinizadas e, em menor número, por fibras mielinizadas, que se originam das vias aferentes primárias e das projeções axonais dos neurônios localizados no CPME. Apesar das controvérsias (Teixeira, 2009), admite-se que no trato de Lissauer predominem, numericamente, os aferentes primários (Dinarello, 1988).

Nessa estrutura, as fibras aferentes nociceptivas com projeção rostral deslocam-se lateralmente, enquanto as caudais, medialmente (Dinarello, 1988). Na sua região interna, há predominância das fibras mielinizadas finas e das amielinizadas, que se projetam no CPME. Na região externa predominam as fibras inter-segmentares oriundas, principalmente, da substância gelatinosa da medula espinal (Richardson et al., 1979).

Os aferentes primários A-delta formam plexos transversais na superfície do corno posterior da medula espinal, enquanto nas regiões profundas são orientados longitudinalmente. As aferentes C alcançam a região lateral da substância branca lateral da medula espinal, situando-se medialmente os aferentes primários do grupo A (Teixeira, 2009).

Nos segmentos rostrais ou caudais da medula espinal as projeções dos neurônios das lâminas I, II e III são escassas e não coincidentes nos mesmos segmentos espinais. Os neurônios da lâmina II projetam-se nas lâminas I, III e V, enquanto os das lâminas III e V apresentam arborizações próximas aos seus corpos celulares (Teixeira, 2009). Além das unidades que compõem o CPME, os aferentes primários nociceptivos também alcançam os neurônios motores

presentes no corno anterior da medula espinal e os neurônios da coluna intermediolateral (Jasmin et al., 2003). Há grande densidade de projeções dos aferentes nociceptivos nas lâminas I, II e V do CPME (Willis et al., 1977).

Os aferentes primários do grupo A-delta, portanto, formam o plexo transversal na superfície do CPME, projetando-se nas regiões profundas da lâmina I e originando colaterais para as regiões externas da lâmina II (Dinarello, 1988). Os aferentes primários do grupo C compõem o plexo longitudinal que cobre a lâmina I ou os feixes orientados sagitalmente (Teixeira, 2009).

Os aferentes primários A-beta e A-delta dividem-se em rostrais e caudais no trato de Lissau e reoriginam colaterais que penetram na região medial do corno posterior da medula espinal. Então, alcançam as lâminas IV, V, VI e IX e recorrem para terminar nas lâminas III e II; na lâmina III terminam em arborizações (Koerber et al., 1995; Lenz et al., 1988).

Os aferentes primários A-delta projetam-se nas lâminas I, II e V do CPME, enquanto os aferentes C, nas lâminas I e II. Há neurônios nociceptivos específicos na lâmina I e na substância gelatinosa (Lenz et al., 1988). As lâminas III e IV não recebem aferências viscerais e musculares, o que sugere estratificação entre as projeções espinais dos aferentes cutâneos e os oriundos das estruturas profundas (Teixeira, 2009).

Os aferentes primários A-beta realizam sinapses simples com os dendritos ou como arranjo gromerular. Os aferentes oriundos dos folículos pilosos fazem contato direto com terminação contendo ácido glutâmico, o que sugere que sejam responsáveis pela inibição pré-sináptica via GABA (Dinarello, 1988). As fibras mielinizadas de mecanorreceptores de baixo limiar penetram medialmente

na medula espinal. À medida que se distanciam do local de entrada, seus colaterais terminam nas lâminas II-interna à V (Teixeira, 2009). Há uma maior densidade de projeções centrais nas proximidades do local de penetração das fibras no corno posterior da medula espinal. Ressalva-se, porém, que à medida que as fibras se projetam profundamente tornam-se mais difusas, deslocando-se ventral e medialmente (Koerber et al., 1995).

Os padrões de projeção dos aferentes viscerais e musculares são similares (Dinarello, 1988). Os neurônios da lâmina IV reagem à estimulação mecânica de baixo limiar, enquanto os da lâmina V, à estimulação de receptores mecânicos de limiares baixos e elevados. Os neurônios da lâmina III reagem à estimulação de mecanorreceptores de baixo limiar (Willis et al., 1977).

O CPME não é apenas uma estação de coleta de informações transmitidas pelos aferentes primários. Ele contém interneurônios que interferem no processamento das informações sensitivas, inibindo ou facilitando a transmissão dos potenciais veiculados pelos aferentes primários para os sistemas de projeção supra-segmentares. Além das aferências oriundas dos nervos periféricos destinadas aos neurônios nele situados, o corno posterior da medula espinal também recebe projeções originadas no córtex cerebral, nas estruturas subcorticais e no tronco encefálico que participam do mecanismo de modulação segmentar da atividade sensitiva.

A reação sensitiva gerada por determinados impulsos não é estática. O processamento da informação neuronal não é determinado por um sistema rígido de conexões pré-estabelecidas, mas, sim, dinâmico, modificando-se permanentemente, dependendo dos níveis de excitabilidade neuronal e da

atividade sináptica. a níveis de excitabilidade neuronal e atividade simpática podem alterar-se profundamente durante períodos curtos (segundos) ou prolongados (dias) ou persistir indefinidamente (Salter, Kalia, 2004).

O estímulo que gera a sensação não dolorosa em uma determinada ocasião, em outra pode causar dor; um estímulo doloroso pode não causar dor em determinado momento, mas fazê-lo posteriormente. A transmissão da informação sensitiva na medula espinal pode ser ativada ou suprimida por mecanismos facilitatórios ou inibitórios, segmentares ou supra-segmentares. Importante ressaltar que a supressão da dor pode ser necessária para os indivíduos fugirem ou reagirem a agentes agressores, quando necessário (Teixeira, 2009).

Os mecanismos inibitórios podem ser ativados por vários estímulos periféricos, assim como por influências rostrocaudais, em decorrência da modificação das funções cerebrais superiores. Essa característica contribui para a analgesia induzida pela estimulação elétrica transcutânea, pela acupuntura, pelo placebo, pela sugestão, pela hipnose, pela distração e pela cognição. Esses mecanismos inibitórios endógenos podem ser mimetizados farmacologicamente com opióides, agentes gabaérgicos e adrenérgicos (Benn et al., 2002).

As alterações funcionais, químicas e estruturais nos neurônios sensitivos do CPME e do encéfalo são responsáveis por muitas das transformações dinâmicas do sistema somatossensitivo. A lesão de estruturas do sistema nervoso central resulta em comprometimento das conexões normais, em formação de conexões anormais e em alteração no balanço entre mecanismos excitatórios e inibitórios. Estes são responsáveis pelas diversas anormalidades

sensitivas representadas por fenômenos negativos, como a redução da sensibilidade aos cátions, ou positivos, como as parestesias e a dor.

A reorganização no corno posterior da medula espinal e as sequelas funcionais podem perdurar prolongadamente após a cicatrização da lesão inicial. Isso significa a possibilidade de ocorrência de alteração persistente no processamento sensitivo do CPME (Teixeira, 2009).

Localizados no tronco encefálico, os centros de controle da dor enviam à medula espinhal comandos de inibição ou de facilitação dos estímulos dolorosos por uma via descendente, do tronco encefálico para a medula espinhal (Yarnitsky, 2010; Yarnitsky et al., 2015). Essa via pode ainda sofrer intervenções por aspectos psicológicos (Lewis et al., 2012; Yarnitsky et al., 2015). Há, ainda, uma forma de acesso ao controle da sensação dolorosa por via ascendente, por meio de estímulos dolorosos vindos da periferia (Yarnitsky et al., 2015).

Figura 1 – Processamento sensorial no corno dorsal da medula espinal*.

*(a) A estimulação das fibras C pela lesão intradérmica produz dor espontânea e dor provocada por toques leves no local da lesão (hiperalgesia primária). Além disso, uma área de hiperalgesia secundária (dor mecânica aumentada após um estímulo nocivo) fora da área da lesão primária é produzida pela ativação dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) junto ao sistema nervoso central (SNC), que ocorre em consequência do tráfico de impulsos nociceptores aferentes. (b) Quando ativados por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos, os nociceptores conduzem impulsos aferentes na direção da medula espinal. (c) O corno dorsal da medula espinal constitui o 1º centro de retransmissão sensorial junto ao SNC. Os sinais nociceptores que chegam são submetidos a uma considerável modulação antes da deflagração dos sinais ascendentes. (d) Quando há ativação de áreas localizadas no tálamo e no córtex cerebral, as projeções secundárias ao nível do trato espinotalâmico, trato da medula dorsal e outras vias nociceptoras levam à percepção consciente da dor.

Fonte: Oaklander (2013)

3.2.5 Modulação Condicionada de Dor (MCD)

Desde a Antiguidade sabe-se que dor inibe dor, em um fenômeno conhecido como contrairritação (Le Bars et al., 1979). Ele é descrito como a já mencionada modulação condicionada de dor (MCD), quando se trata de seres humanos, e como controle inibitório nociceptivo difuso (CIIND), no caso de animais (Le Bars et al., 1979; Yarnitsky, 2010).

A modulação condicionada de dor é um sistema bem caracterizado como tal, que permite ao profissional da saúde regular o processamento nociceptivo, facilitando ou inibindo a dor (Campbell et al., 2015; Granovsky et al., 2017).

A modulação inibitória endógena da dor é um termo abrangente que envolve os mecanismos cerebrais, que são capazes de reduzir ou amplificar a sensação dolorosa (Yarnitsky et al., 2015).

Muitos estudos com animais indicam a existência de caminhos descendentes facilitadores da transmissão do sinal de dor. Acredita-se que a ativação desses circuitos, no entanto, pode estar na base de alguns estados de dor crônica (Teixeira, 2009).

Os primeiros trabalhos nesse sentido demonstraram repetidamente que a excitabilidade cortical é diretamente influenciada pela via descendente e entradas provenientes de centros superiores do cérebro. Essa dinâmica sugere que a modulação descendente pode ser inibitória e/ou de natureza facilitatória (Teixeira, 2009). Nas últimas décadas, outras investigações vêm demonstrado que muitas regiões do cérebro estão envolvidas nessa modulação descendente,

incluindo o lobo frontal, o córtex, a ínsula, o hipotálamo, o núcleo cuneiforme e a medula ventromedial rostral.

A MCD é baseada em mecanismos identificados por pesquisas realizadas originalmente com ratos (Le Bars et al., 1979), cujos resultados demonstram um *spino-bulbo-spinal loop* através do qual neurônios de ampla faixa dinâmica no corno da medula espinhal recebem um estímulo condicionante nocivo em uma parte do corpo e enviam um sinal ao subnúcleo reticular dorsal medular. Este, então, transmite de forma descendente e generalizada a inibição de neurônios secundários espinhais, por meio dos funículos dorsolaterais.

Atualmente há grande interesse da ciência na conduta da modulação condicionada de dor. Isso se deve a um crescente conjunto de evidências que sugerem que a MCD pode ser um importante biomarcador de dor crônica, em particular nos pacientes com fibromialgia. Nesses casos, por exemplo, a baixa eficiência de MCD refletiria uma baixa capacidade inibitória da dor, sendo um fator patogénético no desenvolvimento das síndromes idiopáticas da dor.

A medida reduzida de MCD também mostrou eficiência preditiva de dor aguda e crônica no pós-operatório e, em alguns relatos, associados aos níveis de dor neuropática (Yarnitsky et al., 2010). Mais do que isso, é preditora de resposta aos tratamentos de dor (Campbell et al., 2015; Granovsky et al., 2017). É preciso, no entanto, ressaltar que não há padronização para o teste de modulação condicionada da dor.

Uma reunião de consenso, realizada em 2015, encorajou os pesquisadores a incluir um segundo estímulo teste ou um segundo protocolo MCD em projetos de pesquisa, com vistas à geração de evidências que

permitissem comparações (Yarnitsky et al., 2015). Ainda, um teste sequencial sugerindo protocolos que poderiam ser vantajosos em relação a protocolos paralelos de medidas para a modulação condicionada da dor, sugerindo um membro superior e outro inferior como locais de teste padrão (Yarnitsky et al., 2015).

Na época em que foi lançado, o fórum de especialistas, no entanto, concluiu que havia dados insuficientes para apoiar as recomendações de uso de um protocolo MCD específico. Por exemplo, alguns estudos apontam que a aplicação de calor nocivo em uma parte do corpo, como o braço, acaba por resultar na diminuição da resposta aos estímulos dolorosos numa região heterotópica, como as pernas (Lautenbacher et al., 2002). Além disso, estimar a confiabilidade do protocolo MCD, identificando mudanças reais em relação a erro de medição, provou ser um desafio devido à heterogeneidade nos desenhos, análise dos estudos e relatórios insuficientes.

A seguir o levantamento bibliográfico de métodos que nos ajudaram a compor a metodologia deste estudo.

Tabela 1 – Estudos com modulação condicionada de dor (MCD) em humanos, pesquisados no início do projeto para seleção dos métodos que seriam realizados posteriormente nesta pesquisa.

Autor	Ano	N (total)	Local do Estimulo Teste (ET)	Local do Estimulo condicionante (EC)	Quantidade de estímulos	Estimulos concomitantes?	Resultado
Goodin et al.	2009	35	Dor por pressão antebraço e trapézio E	<i>Cold pressor</i> mão D	Uma visita de 90 min. O condicionante repetido quatro vezes, com intervalos de 2 min., tempo máximo de imersão de 3 min.	Sim	MCD -
Mylius et al.	2009	20	Cold Pressor mão E	Dor por pressão (algômetro Somedic), região da articulação do joelho E, e injeção de solução salina no músculo tibial E	Duas sessões individuais com 1 mês de diferença	Sim	MCD-
Potvin et al.	2008	20	Calor termode (Pertier) antebraço E	<i>Cold pressor</i> antebraço D	Única avaliação		
Tousignant-Lafamme et al.	2008	83	Calor termode (Medoc) Palma da mão E e parte anterior do cotovelo E	<i>Cold pressor</i> imersão até o cotovelo E	Não há dados	Sim	MCD +
Sandrini et al.	2006	30	Reflex eletromiografia (RII) nervo sural	<i>Cold pressor</i> mão contralateral	Duas vezes, com intervalo de 2 min. em cada sequência	Sim	MCD +
Pud et al.	2005	40	Calor termode mão E ou D	<i>cold pressor</i> mão contralateral	Avaliação única	Sim	MCD -
Serraosa et al.	2004	36	Reflex eletromiografia (RII) MID	<i>Cold pressor</i> (2-48°C) MSD	Três vezes o teste para achar o limiar de dor; depois uma vez o teste completo	Sim	MCD +

- Continua na próxima página

-Continuação da página anterior

Autor	Ano	N (total)	Local do Estimulo Teste (ET)	Local do Estimulo condicionante (EC)	Quantidade de estímulos	Estímulos concomitantes?	Resultado
Robert R, et al.	2003	45	Calor termode (medoc) Antebraço E, Tornozelo E.	Cold pressor mão D	O intervalo entre uma sessão teste e outra foi de 10 min., e para condic. Quatro imersões de 70 seg. cada	Não	MCD +
Robinson et al.	2003	33	Calor mão D (termode)	Imersão mão E em água quente	Três vezes no mesmo dia	Sim	MCD -
Washington et al.	2000	15	Calortermode (Medoc) dorso da mão não dominante	<i>Cold pressor</i> mão dominante	Três vezes pré-teste, pós-imersão, e 1 hora após o frio	Não	MCD +
Rolf-Detlef	1998	54	Capsaicina diluída aplicada na gengiva, no pré-molar E ou D	Cold pressor na mão não dominante	Duassessões, com intervalo de 30 min	Não	MCD -

Legenda: tabela demonstrando a análise dos estudos com modulação condicionada de dor em humanos, pesquisados no início do projeto para seleção dos métodos que seriam realizados posteriormente nesta pesquisa. Número de sujeitos (N), modulação condicionada de dor (MCD), estímulo teste (ET), estímulo condicionante (EC), positivo (+) e negativo (-).

Fonte: Elaborada pela autora.

4.1 CASUÍSTICA

Este é um estudo prospectivo sobre grupo paralelo randomizado e aleatorizado, em que foram avaliados 30 voluntários saudáveis provenientes do complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

O tamanho dessa amostra foi calculado usando-se o G* Power 3.1 (Faul et al., 2007). Considerando o tamanho do efeito da MCD = 0,78 (Lewis et al., 2012), chegou-se ao número de 30 voluntários saudáveis. Outros estudos sobre modulação condicionada de dor em pessoas saudáveis usaram amostras semelhantes, que variaram de 20 a 30 participantes por braço (Landau et al., 2010; Flood et al., 2017; Lopes et al., 2018).

Os grupos paralelos foram divididos em A, B e C, sendo posteriormente randomizados. Para a randomização dos voluntários foi utilizado o *software open source*, disponível no site www.randomizer.org, onde foi gerada uma sequência de números em três braços:

- a) estímulo condicionante doloroso isquêmico, realizado a partir de um *cuff* e um manguito;
- b) estímulo condicionante térmico frio, realizado a partir do teste quantitativo de sensibilidade térmica (TQS), também conhecido pela sigla QST, do inglês *quantitative sensory test* (modelo TSA-II Neurosensory Analyzer – Medoc Ltd.); e
- c) estímulo condicionante térmico pressórico ao frio, a partir da introdução da mão do paciente em uma bacia com água e gelo, a uma temperatura aproximada de 0°C.

Aprovado pela Comissão de Ética do HC-FMUSP (Anexos 1), este estudo incluiu exclusivamente voluntários saudáveis, distribuição é apresentada segundo o diagrama Consort (Turner, Shamseer et al., 2012) (Figura 2).

Figura 2 – Diagrama *Consort* do estudo.

Fonte: Turner et al. (2012)

4.1.1 Critérios de Inclusão

Os participantes desta pesquisa foram selecionados seguindo os critérios indicados abaixo (Anexo 3).

- não ter qualquer histórico de doença cardiovascular, neurológica ou que acarrete qualquer tipo de dor crônica nos últimos três meses;
- não fazer uso de qualquer tipo de medicamento;
- não apresentar qualquer tipo de dor nos últimos três meses;
- idade superior a 18 anos;
- capacidade de entender o desenho do estudo; e
- consentir a participação no estudo mediante assinatura voluntária do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.1.2 Critérios de Exclusão

Em contrapartida, foram definidos os critérios de exclusão dos participantes do estudo, conforme descrito abaixo (Anexo 3):

- histórico de doenças doença cardiovascular, neurológica ou que acarrete qualquer tipo de dor crônica nos últimos três meses;
- fazer uso de qualquer medicação;
- apresentar sinais e sintomas sugestivos de dor;
- gravidez;
- ter escores positivos nos questionários BPI, HADs, McGill e PCS (descritos adiante); e
- ter sido avaliado pela investigadora como incapaz ou indisponível para aderir aos procedimentos e exigências do protocolo.

4.2 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

4.2.1 Descrição do Estímulo Teste

Todos os voluntários saudáveis foram submetidos ao mesmo estímulo teste: dor ao calor evocada por um estímulo supradoloroso (*supra-threshold*, na expressão em inglês) com um termodo (30x30, TSA-II Neurosensory Analyzer – Medoc Ltd.), durante cinco segundos sobre coxa direita, com temperatura máxima de 49°C.

Três estímulos condicionantes foram realizados na mão esquerda dos voluntários, em três sessões experimentais diferentes. Estas foram executadas com uma semana de intervalo, em um modelo de ensaio cruzado (*design cross-over*). O grau de desconforto para cada um dos estímulos condicionantes foi classificado segundo uma escala EVA de 0 a 100 milímetros.

Todos os estímulos condicionantes foram aplicados até que se atingisse uma EVA >40/100 milímetros. Essa intensidade foi, então, utilizada no estímulo condicionante para induzir a modulação condicionada da dor.

Os estímulos condicionantes foram:

- i. dor ao manguito por compressão isquêmica sobre o pulso;
- ii. imersão da mão, até o pulso, em água fria zero grau; e
- iii. supradoloroso com dor ao frio com termodo (30x30mm Termodo TSA-II S/W, média de temperatura de 0°C a 50°C – Medoc Ltd.) sobre a eminência ténar.

4.2.2 Descrição dos Estímulos Condicionantes

4.2.2.1 Estimulação dolorosa isquêmica manguito (EDIM)

O processo foi dividido em três passos. No primeiro, o estímulo condicionante visou ao limiar de dor ao quente (LdorQ). Para tanto, o termodo foi colocado na coxa direita do voluntário, previamente instruído a apertar o botão do mouse no instante em que a temperatura atingida causasse o início de uma dor ao quente.

No segundo passo verificou-se o estímulo supradoloroso ao quente (estímulo teste). Para tanto foram acrescentados 4°C à temperatura encontrada como limiar de dor ao quente do voluntário, apurado no passo 1. Assim, na máquina TSA-II Neurosensory Analyzer – Medoc Ltd., selecionamos o estímulo supradoloroso configurando o equipamento para que o estímulo durasse cinco segundos, à temperatura 4°C acima do LdorQ, como já mencionado.

O voluntário era, então, convidado a descrever sua dor ao respectivo estímulo, conforme uma escala EVA >40/100 milímetros. Se a EVA relatada fosse menor que 40, repetíamos o estímulo aumentando gradativamente a temperatura (de 1 em 1 grau Celsius), até que ele relatasse uma EVA de pelo menos 40/100 milímetros.

No terceiro passo o estímulo condicionante ocorreu por compressão isquêmica sobre o pulso esquerdo. Para tanto, o voluntário foi orientado a estender o braço sobre o apoio de uma poltrona. Em seguida, a pesquisadora inflava o *cuff*, já envolto no pulso do participante, ao máximo permitido pelo aparelho. O cronômetro era então disparado e pausado apenas quando ele,

previamente orientado, sinalizasse uma dor de pelo menos 40 milímetros, em uma escala de 0 a 100. Esse era o marco de T1 (Tempo 1).

Ainda com o *cuff* inflado, o pesquisador disparava o mesmo estímulo supradoloroso verificado no estímulo teste anterior. Ao término, o pesquisador desinflava o *cuff* e, então, o cronômetro era pausado. Esse era o marco de T2 (Tempo 2). Os voluntários eram então orientados a apontar novamente a EVA de 0 a 100 milímetros para a coxa direita, informando o grau de desconforto em uma escala de 0 a 100 milímetros.

4.2.2.2 Estimulação dolorosa termica ao frio Termodo (EDTFT)

Para mensurar o limiar de dor a quente, um termode foi colocado na coxa direita do voluntário. Este foi instruído a apertar o botão do mouse no instante em que a temperatura atingida causasse o início de uma dor ao quente.

No segundo passo o estímulo teste possibilitou a verificação do estímulo supradoloroso, acrescentando-se 4 graus Celsius à temperatura apurada anteriormente como LdorQ do voluntário.

Na máquina TSA-II Neurosensory Analyzer – Medoc Ltd., foi selecionado o estímulo supradoloroso, programado para durar cinco segundos, a uma temperatura 4 graus acima do limiar de dor ao quente. O voluntário era, então, convidado a descrever a sua dor ao respectivo estímulo a partir de uma escala uma EVA >40/100 milímetros; se a dor relatada fosse menor, o estímulo era repetido, com aumento gradativo da temperatura de 1 em 1 grau Celsius, até que ele relatasse uma EVA de pelo menos 40.

No terceiro passo, para verificar o limiar de dor ao frio, o voluntário foi

orientado a estender o braço sobre o apoio de uma poltrona. O pesquisador então colocava o termodo (30x30mm Thermo TSA-IIS/W média de temperatura de 0°C a 50°C – Medoc Ltd.) sobre a eminência ténar do voluntário, disparando em seguida o estímulo térmico doloroso ao frio. Ele foi orientado a apertar o botão do mouse quando sentisse dor ao estímulo térmico, repetido três vezes.

Uma média foi previamente calculada pela máquina, fornecendo um número de temperatura que sinalizava o L_{dorF} do voluntário. Partindo desse limiar, foi realizado o estímulo supradoloroso, configurado para durar cinco segundos, sob uma temperatura 4 graus abaixo do limiar de dor ao frio previamente encontrado.

Em seguida, o voluntário era convidado a descrever a dor provocada pelo respectivo estímulo, segundo uma escala EVA >40/100 milímetros. Se indicasse uma EVA menor que 40, o estímulo era repetido, com o aumento gradativo da temperatura (1 em 1 grau Celsius), até que ele relatasse uma EVA de pelo menos 40/100 milímetros. Ao término do estímulo supradoloroso, o pesquisador retirava o termodo.

Os participantes eram, então, orientados a dizer novamente a intensidade da EVA (de 0 a 100 milímetros) na coxa direita, bem como o grau de desconforto sentido numa mesma escala.

4.2.2.3 Estimulação dolorosa termica com imersão na água (EDTIA)

O primeiro passo para mensurar o limiar de dor ao quente foi a colocação do termodo na coxa direita do voluntário, já instruído a apertar o botão do mouse assim que a temperatura atingida causasse o início de dor ao quente.

Em seguida, para apurar o estímulo supradoloroso ao quente foram acrescentados 4 graus Celsius à temperatura encontrada como limiar de dor a quente. Na máquina TSA-II Neurosensory Analyzer (Medoc Ltda.), foi selecionado o estímulo supradoloroso, configurada para que o estímulo durasse cinco segundos, com a temperatura 4°C acima do LdorQ.

O voluntário era convidado, então, a descrever a sua dor ao respectivo estímulo em uma escala EVA >40/100 milímetros. Se o valor relatado fosse menor que 40, o estímulo era repetido, aumentando-se gradativamente a temperatura de 1 em 1 grau Celsius, até que ele informasse uma EVA de pelo menos 40/100 milímetros.

No terceiro passo o estímulo condicionante envolvia a imersão da mão na água com gelo a 0°C. O voluntário era orientado a imergir a mão espalmada no fundo de uma bacia com água e gelo a 0°C. Nesse momento, o pesquisador disparava o cronometro, que era mantido ligado até que o voluntário, previamente orientado, sinalizasse o nível da dor de pelo menos 40 milímetros, em uma escala de 0 a 100. Esse foi o marco de T1 (Tempo 1).

Ainda com a mão submersa, ao atingir essa marca mínima o pesquisador disparava o mesmo estímulo supradoloroso desferido no estímulo teste anterior. Ao final, os participantes eram orientados a retirar a mão da água, enquanto o cronômetro era pausado. Esses foram o marco de T2 (Tempo 2). O voluntário então era orientado a dizer novamente a EVA de 0 a 100 milímetros para a coxa direita, bem como o grau de desconforto sentido, em uma escala de 0 a 100 milímetros.

A figura a seguir ilustra o cronograma e o roteiro das visitas de voluntários saudáveis que participaram do estudo.

Figura 3 – Cronograma e roteiro de execução de visitas dos voluntários saudáveis.

Fonte: elaborado pela autora

4.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PARA CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS VOLUNTÁRIOS

Este estudo combinou diferentes instrumentos de avaliação para definir os critérios de inclusão e exclusão dos participantes, voluntários saudáveis usuários do complexo HC-FMUSP.

A avaliação sociodemográfica realizada incluiu sexo, idade e cor da pele pelos critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2010. (ANEXO 4).

Foi empregado, ainda, o Inventário Breve de Dor (IBD), validado para a língua portuguesa por Ferreira et al. (2011). De fácil compreensão, o instrumento permite avaliar o quanto a dor interfere no cotidiano do paciente. Também avalia a eficácia do tratamento, intensidade e local da dor. O BPI pode ser dividido em duas partes. A primeira refere-se à média de dor, com pontuação de 0 a 10; a segunda, à interferência da dor no cotidiano, com escore de 0 a 70 pontos (ANEXO 5).

Outro instrumento utilizado foi o Questionário Breve de Dor McGill. Igualmente validado para a língua portuguesa (Ferreira et al., 2011; Menezes Costa et al., 2011), é constituído de 15 itens que indicam o domínio sensitivo, com escore máximo de 33 pontos, e 4 sobre o domínio afetivo, com máximo de 12 pontos. O questionário é utilizado para a investigação dos descritores e índices de dor (ANEXO 6).

Seguindo a opção do Grupo de Dor, ao qual a presente pesquisa está vinculada, foi utilizada a Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HAD), validada para a língua portuguesa por Marcolino et al. (2007). A HAD é constituída por 14 itens que permitem avaliar os domínios de ansiedade e

depressão, com escore máximo de 42 pontos (Anexo 7).

Por fim, este trabalho aplicou o questionário Pain Catastrophizing Scale (PCS), ferramenta desenvolvida e validada por Sullivan et al. (1995). Composto por 13 itens, o PCS possibilita a avaliação de pensamentos e sentimentos dos indivíduos no momento em que estão sentindo dor. Seu escore máximo é de 52 pontos (Anexo 8).

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados encontrados foram expressos como médias e desvios padrão. A sua normalidade foi aferida pelo teste de Kolmogorof-Smirnov e gráficos Q-Q. Os dados encontrados não paramétricos foram avaliados por teste de Kruskall- Wallis.

Os efeitos de múltiplas análises foram corrigidos pelo método de Bonferroni, enquanto os testes de correlação foram realizados pelo de Spearman. Variáveis de caráter nominal foram avaliadas pelo teste de quiquadrado. Em todos os casos a significância foi estabelecida em $p < 0.05$.

5.1 AMOSTRA

Participaram deste estudo 30 voluntários saudáveis, dos quais 14 homens e 16 mulheres, com idade de $31,1 \pm 7,9$ anos; todos participaram das três sessões experimentais. Nenhum evento adverso, como rubor no local da aplicação dos estímulos, foi relatado por qualquer participante nas 90 sessões experimentais.

5.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

As características gerais dos voluntários saudáveis foram gênero, idade, estado civil, renda, e religião, disponíveis na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2 – As características gerais dos voluntários saudáveis foram: idade, gênero, nível educacional, estado civil, situação de trabalho, e religião.

(N = 30)		Média ± Dp (min.- max.)
Idade (anos)		57.57±12.21 (30; 92)
Sexo	Mulheres	16 (53,3%)
	Homens	14 (46,7%)
Nível educacional	Ensino médio	3 (10%)
	Superior	10 (33,3%)
	Pós-graduados	17 (56,7%)
Estado civil	Solteiros	23 (76,7%)
	Casados	7 (23,3%)
Situação de trabalho	Empregado	24 (80%)
	Autônomo	2 (6,7%)
	Desempregado	4 (13,3%)
Religião	Ateu	1 (3,3%)
	Evangélico	3 (10%)
	Católico	18 (60%)
	Espírita	4 (13,3%)
	Outra	4 (13,3%)

Legenda: Os valores das características sociodemográficas gerais dos participantes são apresentados como Média ± DP (min .- máx.) E frequência (porcentagem).

5.3 ESTÍMULO TESTE NÃO CONDICIONADO

A intensidade da dor (EVA) dos três estímulos testes não condicionados foi semelhante nas três sessões: Estimulação dolorosa termica com imersão na água (EDTIA) = $72,8 \pm 14,2$; Estimulação dolorosa isquemica manguito (EDIM) = $69,2 \pm 14,4$; e Estimulação dolorosa termica ao frio Termodo (EDTFT) = $67,5 \pm 13,9$; $P = ,32$. (Ver abaixo na tabela 3).

5.4 ESTÍMULO CONDICIONANTE E ESTÍMULO TESTE CONDICIONADO

A intensidade da dor (EVA) desencadeada pelos diferentes testes estímulos condicionados diferiu entre as sessões (estimulação dolorosa térmica com imersão na água (EDTIA) = $41,6 \pm 22,9$; estimulação dolorosa isquêmica via manguito (EDIM) = $50,9 \pm 19,1$; estimulação dolorosa térmica ao frio termodo (EDTFT) = $51,9 \pm 27,4$; $P = 0,043$).

Já o grau de desconforto (EVA, 0-100mm) do estímulo condicionante não apresentou resultado significativamente diferente entre as sessões (EDTIA = $66,0 \pm 19,2$; EDIM = $59,3 \pm 20,3$; e a EDTFT = $57,6 \pm 18,6$; $P = 0,067$) (ver Tabela 3).

5.5 EFEITOS DA MODULAÇÃO CONDICIONADA DE DOR

O efeito da modulação condicionada da dor foi significativamente diferente entre os três grupos (estimulação dolorosa térmica com imersão na água (EDTIA) = $-0,43 \pm 0,29$; estimulação dolorosa isquêmica via manguito (EDIM) = $-0,25 \pm 0,24$; e estimulação dolorosa térmica ao frio termodo (EDTFT) = $-0,23 \pm 0,35$; $P = 0,005$).

Comparações entre pares mostraram que a EDTIA induziu efeito de modulação condicionada de dor (MCD) significativamente mais robusto em comparação com EDIM e EDTFT (Tabela 3).

A MCD, após o uso de estimulação dolorosa isquêmica via manguito e após estimulação dolorosa térmica ao frio termodo, não diferiu significativamente (Figura 4). Não foram encontradas correlações entre o escore de

desagradabilidade do estímulo condicionante de uma sessão (EVA) e sua MCD evocada subsequentemente ($P > 0,36$). Além disso, a modulação condicionada da dor não diferiu significativamente nas diversas sequências de estímulos condicionados, em cada uma das sessões ($p = 0,162$, avaliado para a EDTIA). Esse achado sugere que a ordem de aplicação desses estímulos não influenciou os resultados deste estudo.

A MCD foi calculada pelo estímulo teste condicionado [EVA] – ET não condicionado [EVA] / ET não condicionado [EVA].

Figura 4 – Efeitos da modulação condicionada de dor.

Legenda: Estimulação dolorosa térmica com imersão na água (EDTIA); estimulação dolorosa isquêmica via manguito (EDIM); e estimulação dolorosa térmica ao frio termodo (EDTFT).

Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 3 – Intensidade do estímulo doloroso, provocado pela intensidade dator, grau de desconforto, modulação condicionada da dor provocada pelo estímulo condicionado e não condicionado.

	EDTIA	EDIM	EDTFT	P
LdQ (°C)	45,7 ± 1,6 [46,4 (42-48)]	45,7 ± 1,8 [46,4 (42-48)]	45,0 ± 1,4 [44,1(41,6-47,5)]	0,22
SdQ (°C)	48,4 ± 1,1 [49 (45 - 49)]	48,2 ± 1,1 [49 (45 - 49)]	48,3 ± 1,0 [49 (45 -49)]	0,98
Intensidade da dor ET não condicionado (EVA)	72,8 ± 14,2 [74,5 (50-100)]	69,2 ± 14,4 [70,5 (53-100)]	67,5 ± 13,9 [63,5 (51-100)]	0,32
Intensidade da dor ET condicionado (EVA)	41,6 ± 22,9 [39 (02-95)]	50,9 ± 19,1 [49,5 (15-100)]	51,9 ± 27,4 [55 (02-100)]	0,043*
Intensidade da Dor EC (EVA)	54,4± 1,9 [55 (51-56)]	53,2± 1,5 [53 (51-55)]	53,3± 1,5 [53 (51-56)]	0,38
EC Grau de desconforto (EVA)	66,0±19,2 [65 (20-100)]	59,3±20,3 [60 (20-100)]	57,6±18,6 [60 (10-100)]	0,067
(ET condicionado) – (ET-não condicionado) (EVA)	-31,1 ± 21,0 [-31,5 (-67-21)] ^{Ψ, ΨΨ}	-18,3 ± 18,0 [-18,5 (-62-18)] ^Ψ	-15,6 ± 23,4 [-9 (-62-28)] ^{ΨΨ}	0,007**
Efeito MCD	-0,43±0,29 [-0,43 (-0,96-04,5)] ^{#, ##}	-0,25±0,24 [-0,26 (-0,81-0,30)] [#]	-0,23±0,35 [-0,13 (-0,96-0,43)] ^{##}	0,005**

Legenda: Os resultados estão apresentados em média ± desvio padrão [mediana (min-max)]. Limiar de dor ao quente (°C) (LdQ), e supralimiar de dor ao quente (°C) (SdQ). Estimulação dolorosa isquêmica manguito (EDIM), estimulação dolorosa térmica com imersão na água (EDTIA) e estimulação dolorosa térmica ao frio termodo (EDTFT). Escala visual analógica (EVA) 0-100mm. Estímulo teste (ET), estímulo condicionante (EC) e modulação condicionada da dor (MCD). Os “dados brutos” dos efeitos MCD foram calculados como estímulo teste condicionado (EVA) e estímulo teste não condicionado EVA. ^Ψ Comparações por pares: EDTIA vs EDIM (P=0.006); ^{ΨΨ} EDTIA vs EDTFT (P=0.003); significance *P<0.05. A MCD foi calculada pelo estímulo térmico condicionado EVA – ET não condicionado EVA/ET não condicionado EVA. [#] Comparações em pares: EDTIA vs EDIM (P=0.004); ^{##} EDTIA vs EDTFT (P=0.005); significância* P<0.05.

Variações na modulação condicionada da dor podem ocorrer devido a características pessoais inter-individuais (Martel et al., 2013), bem como por questões metodológicas (Kennedy et al., 2016). Nossos resultados mostram que várias magnitudes de MCD podem ser evocadas no mesmo indivíduo, ainda que seja controlada a intensidade da dor evocada pelo estímulo teste não condicionado e condicionado.

Estudos anteriores que compararam, por exemplo, a modulação condicionada da dor evocada por estimulação dolorosa térmica com imersão na água (EDTIA) e estimulação dolorosa isquêmica via manguito (EDIM), como estímulo condicionante, descobriram que a EDTIA foi capaz de desencadear respostas mais intensas do que a EDIM. No entanto, nesse caso, a intensidade da dor relacionada com ao EC não foi controlada, enquanto a dor evocada pelo teste de pressão ao frio foi de fato significativamente maior do que a provocada pelo teste isquêmico (Imai et al., 2016).

Como é bem conhecido o fato de que a modulação condicionada da dor é altamente afetada pela intensidade do estímulo condicionante, não é possível determinar se as modulações condicionadas da dor mais altas foram realmente desencadeadas pela própria estimulação dolorosa térmica com imersão na água ou por sua intensidade de dor (maior) (Tousignant-Laflamme et al., 2008; Oono, 2011; Valencia et al., 2013). Dado que a dor evocada por estímulo condicionante foi desencadeada dentro de um intervalo fixo (ou seja, 40-60/100mm EVA), foi possível controlar essa variável e determinar que o teste de pressão ao frio estava associado à MCD mais elevada no mesmo indivíduo, independentemente da intensidade da dor.

Há muito tempo se reconhece que certo grau de somação espacial é necessário para evocar efeitos de MCD mais fortes (Lautenbacher et al., 2005). Embora a soma espacial da modulação condicionada da dor não tenha sido

formalmente abordada aqui, o teste de EDTIA como EC forneceu um estímulo térmico doloroso que envolveu toda a mão e o pulso, em uma área maior do que a estimulada pelo termodo de contato.

A área da mão humana tem cerca de 540 centímetros quadrados (Kaye, Konz, 1986), o que é superior à área estimulada pelo termômetro de contato na sessão de estimulação dolorosa térmica ao frio termodo (EDTFT). Isso poderia explicar a superioridade do efeito MCD na imersão em água fria da mão e do punho em comparação com o termômetro de dor fria. Por outro lado, se as variáveis espaciais foram os únicos fatores a desempenhar um papel nesse cenário, a dor isquêmica desencadeada pela pressão ao manguito (evocando dor na mão/punho) deveria fornecer efeitos MCD semelhantes em comparação aos grupos de teste com pressão ao frio. Mas esse também não foi o caso.

Além disso, foi demonstrado em estudos experimentais em animais e humanos que os estímulos condicionantes de maior duração levariam a efeitos de modulação condicionada de dor mais elevados (Parent et al., 2016; Flood et al., 2017). Nessas pesquisas, entretanto, a intensidade da dor evocada pelo EC não pôde ser controlada ou não foi avaliada (Treister et al., 2010).

De fato, como apresentado na Tabela 3, em uma série complementar de experimentos realizados no presente estudo, não foi encontrada uma correlação direta entre a duração do estímulo condicionante e a modulação condicionada da dor evocada pelo teste de pressão ao frio, quando controlada a intensidade da dor desencadeada pelo EC. Esse resultado sugere que a intensidade da dor e a duração do estímulo condicionante pode ser um fator determinante que afeta a variabilidade dos efeitos da MCD, identificado em relatórios anteriores.

No presente estudo, analisamos os efeitos do EC na modulação condicionada da dor em jovens adultos saudáveis. Foi previamente sugerido que o efeito da MCD pode diminuir com a idade (Larivière et al., 2007), embora também

tenha sido demonstrado que o tipo de estímulo de dor administrado (profundo *versus* superficial) pode ser diferentemente afetado pelo envelhecimento (Lautenbacher, et al., 2005). De fato, tem sido relatado que os limiares de dor profunda diminuem com a idade, enquanto os limiares superficiais somatossensoriais seriam diferentemente afetados pela senescência. Assim, esses dados combinados sugerem que a escolha do paradigma de MCD poderia ser influenciada diferentemente pelo aumento da idade, dependendo da qualidade dos estímulos testes e condicionantes.

Além disso, a presença de dor clínica também pode afetar a modulação condicionada da dor. Enquanto algumas síndromes dolorosas, como a cefaléia do tipo tensional, podem diminuir o efeito da MCD, semelhantemente ao descrito para a fibromialgia (Pielsticker et al., 2005), outras, como a dor relacionada ao Parkinson, parecem estar relacionadas à diminuição da modulação condicionada da dor (Nilsen et al., 2014).

A fim de mitigar esses potenciais vieses, optamos por estudar jovens saudáveis e sem dor. Por outro lado, isso também significa que os resultados encontrados podem não se aplicar a casos de dor clínica ou a indivíduos mais velhos.

O estímulo teste consistia em estímulos de calor supralimiar de curta duração (cinco segundos), aplicados sobre a coxa, recrutando assim principalmente fibras C e A-delta (sobretudo do tipo II) (Ringkamp, Meyer, 2009). A pressão ao frio e a dor ao frio baseada em termodo foram provavelmente mediadas pelas fibras C e A-delta (Morin, Bushnell, 1998; Bautista, 2006), enquanto a dor por pressão ao manguito foi possivelmente provocada por aferentes de fibra C insensíveis à mecânica, que são conhecidos por codificar a dor para pressão tônica (Schmidt et al., 2000). Essa assumpção está de acordo com as descrições de estudos de efeitos condicionados mais intensos realizados com animais (Controles inibitórios nociceptivos difusos - CIND), segundo os quais

os estímulos condicionates precisam ser dolorosos, enquanto os estímulos testes dolorosos fornecem CIND (Le Bars et al., 1979).

Os dados atuais não nos permitem determinar se a ativação de diferentes proporções de fibras A-delta e C ou de diferentes proporções de subtipos de fibras C e A-delta poderiam ter influenciado os achados deste trabalho. Assim, o resultado ora apresentado não permite identificar o fator exato que desencadeia uma “maior” MCD, após a estimulação dolorosa termica com imersão na água como estímulo condicionante, por exemplo.

Ele sugere, contudo, que sua força motriz não pode ser explicada por um fator univariado, como condicionamento da intensidade da dor, duração ou desagradabilidade, catastrofização ou humor. Diferentes estudos, como o de Chalaye et al. (2003), indicam que em voluntários saudáveis a magnitude das alterações cardiovasculares detectadas durante o desempenho do estímulo condicionante foi positivamente associada à magnitude da MCD. Posteriormente, foi também demonstrado em pacientes com fibromialgia que aqueles com aumento mais pronunciados da pressão arterial sistólica durante estímulo condicionante tiveram a MCD mais robusta (Chalaye et al., 2014).

Esses achados embasaram a tese de que, além da intensidade do estímulo condicioante, outro aspecto que poderia influenciar a MCD seria o nível de “estresse” associado a certos protocolos de EC. Nessa perspectiva, de acordo com King (2014), estímulos mais estressantes desencadeariam respostas cardiovasculares mais pronunciadas e respostas MCD mais robustas.

Embora essa hipótese ainda não tenha sido confirmada, no presente estudo foi possível medir o nível de desagradabilidade evocado por cada um dos três estímulos condicionantes, não tendo sido encontrada diferença significativa entre as três técnicas referentes a essa variável. A exploração desses fatores, objeto de estudos futuros, exigirá metodologia estatística mais complexa, bem como amostras maiores.

De um ponto de vista pragmático, os dados deste trabalho confirmam que o mesmo indivíduo pode apresentar efeitos de MCD variáveis, dependendo do método e configuração básica da medição da modulação condicionante da dor. Nessa perspectiva, é possível dizer que a MCD é afetada não apenas pelo tipo de estímulo teste (Lie et al., 2017), mas também pelo tipo de estímulo condicionante. No contexto da busca de dados normativos para a modulação condicionada da dor (Yarnitsky et al., 2008), essa informação tem implicações importantes na classificação de um paciente como portador de uma MCD normal ou anormal. Isso porque um paciente pode ter efeitos diferentes de MCD, dependendo do estímulo condicionante escolhido e independentemente de seu uso e duração.

Este estudo permitiu concluir que intensidades significativamente diferentes de modulação condicionada da dor podem ser evocadas no mesmo indivíduo, de acordo com a natureza do estímulo condicionante, ainda que controlada a intensidade do estímulo teste não condicionado e da dor evocada pelo EC.

Esse achado pode ter implicações importantes no planejamento do tratamento mais indicado a pacientes que procuram o sistema de saúde em razão da dor. E essa perspectiva pode impactar a transição da MCD do laboratório para a prática clínica.

Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Pobleto J, Yamoah EN, Basbaum AI, Julius D. TRPA mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell*. 2006;124:1269-82.

Benn, S. Perrelet D, Kato AC, Scholz J, Decosterd I, Mannion RJ, Bakowska JC, Woolf CJ.. Hsp27 up regulation and phosphorylation is required for injured sensory and motor neuron survival. *Neuron*. 2002; Sep 26;36(1):45-56.

Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F, Atta N. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain*. 2003;126:1068-78.

Broton, JG, Rosenfeld JP. Rostral trigeminal projections signal perioral facial pain. *Brain Res*. 1982 Jul 15;243(2):395-400.

Campbell CM, Buenaver LF, Raja SN, Kiley KB, Swedberg LJ, Wacnik PW, Cohen SP, Erdek MA, Williams KA, Christo PJ. Dynamic pain phenotypes are associated with spinal cord stimulation-induced reduction in pain: a repeated measures observational pilot study. *Pain Med*. 2015 Jul;16(7):1349-60.

Chalaye P, Devoize L, Lafrenaye S, Dallel R, Marchand S. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. *Pain*. 2013 Aug;154(8):1377-82.

Chalaye P, Lafrenaye S, Goffaux P, Marchand S. The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. *Pain*. 2014 Jun;155(6):1064-9.

Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Aug;3(8):655-66.

Dellaroza MS, Pimenta C, Matsuo T. Prevalência e caracterização da dor crônica em idosos não institucionalizados. *CadSaúdePública*. 2007;23(5):1151-60. doi: 10.1590/S0102-311X20070005000174.

Dinarello CA. Biology of interleukin 1. *FASEB J*. 1988 Feb;2(2):108-15.

Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. 2007;39:175. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>.

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

Fishbain DA, Lewis JE, Cole B, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Variables associated with current smoking status in chronic pain patients. *Pain Med*. 2007;8(4):301-11. doi: 10.1111/j.1526-4637.2007.00317.x.

Flood A, Waddington G, Thompson K, Cathcart S. Increased conditioned pain modulation in athletes. 2017 Jun;35(11):1066-72. doi: 10.1080/02640414.2016.1210196.

Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being. a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*. 1998 Jul 8;280(2):147-51.

Granovsky Y, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granot M. Efficient conditioned pain modulation despite pain persistence in painful diabetic neuropathy. *Pain Rep*. 2017 Apr 20;2(3):e592. doi: 10.1097/PR9.0000000000000592.

Harstall C, Ospina M. How prevalent is chronic pain? *Pain Clin Updates*. 2003 Jun;11(2):1-4.

Imai Y, Petersen KK, Mørch CD, Arendt NL. Comparing test–retest reliability and magnitude of conditioned pain modulation using different combinations of test and conditioning stimuli. *Somatosensory & Motor Research*. 2016;33(3-4):169-177. Doi: 10.1080/08990220.2016.1229178.

Jasmin L, Rabkin SD, Granato A, Boudah A, Ohara PT. Analgesia and hyperalgesia from GABA mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature*. 2003 Jul 17;424(6946):316-20.

Jurth C, Rehberg B, Dincklage FV. Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. *Pain Res Manag*. 2014 Mar-Apr;19(2):93-6.

Kaye R, Konz S. Volume and Surface Area of the Hand. *Proceedings of the Human Factors Society Annual Meeting*. 1986;30(4):382-4.

Kennedy D, Kemp H, Ridout D, Yarnitsky D, Rice A. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain*. 2016 Nov;157(11):2410-19.

Koerber HR, Mirnics K, Mendell LM. Properties of regenerated primary afferents and their functional connections. *J. Neurophysiol*. 1995;73:693-702.

King CD. A possible mechanism underlying conditioned pain modulation. *Pain*. 2014 Jun;155(6):1047-8.

Kreling MCGD, Cruz DALM, Pimenta CAM. Prevalência de dor crônica em adultos. *Rev. bras. enferm*. 2006;59(4):509-13.

Landau R, Kraft JC, Flint LY, Carvalho B, Richebé P, Cardoso M, Lavand'homme P, Granot M, Yarnitsky D, Cahana A. An experimental paradigm for the prediction of Post-Operative Pain (PPOP). *J Vis Exp*. 2010 Jan 27;(35). pii: 1671. doi: 10.3791/1671.

Larivière M, Goffaux P, Marchand S, Julien N. Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain*. 2007 Jul-Aug;23(6):506-10.

Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*. 2005 Jun;115(3):410-8.

Lautenbacher S, Roscher S, Strienc F. Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS): a contribution to the psychophysics of pain inhibition. *Eur J Pain*. 2002;6(5):365-74.

Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*. 1979 Jun;6(3):305-27.

Lenz AF, Tasker RR, Dostrovsky JP. Abnormal single-unit activity and response to stimulation in the presumed ventrocaudal nucleus of patients with central pain. In: n: Dubner R, Gebhart GF, Bond MR. *Pain research and clinical management*. Amsterdam: Elsevier; 1988. p. 157-64.

Lewis GN, Heales L, Rice DA, Rome K, McNair PJ. Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. *Pain Res Manag*. 2012 Mar-Apr;17(2):98-102.

Lie UM, Matre D, Hansson P, Stubhaug A, Zwart JA, Nilsen KB. A tonic heat test stimulus yields a larger and more reliable conditioned pain modulation effect compared to a phasic heat test stimulus. *Pain Rep*. 2017 Nov 15;2(6):e626. doi: 10.1097/PR9.0000000000000626.

Lopes LCG, Galhardoni R, Silva V, Jorge FMH, Yeng LT, Callegaro D, Chadi G, Teixeira MJ, Ciampi de Andrade D. Beyond weakness: Characterization of pain, sensory profile and conditioned pain modulation in patients with motor neuron disease: A controlled study. *Eur J Pain*. 2018 Jan;22(1):72-83. doi: 10.1002/ejp.1091.

Marcolino J, Mathias L, Piccinini F, Guaratini A, Suzuki F, Allil. Escala hospitalar de ansiedade e depressão: estudo da validade de critério e da confiabilidade com pacientes no pré-operatório. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;57(1):52-62.

Martel MO, Wasan AD, Edwards RR. Sex differences in the stability of conditioned pain modulation (CPM) among patients with chronic pain. *Pain Med*. 2013 Nov;14(11):1757-68. doi: 10.1111/pme.12220.

Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.

Millan, M.J. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002 Apr;66(6):355-474.

MorinC, Bushnell, MC. Temporal and qualitative properties of cold pain and heat pain: a psychophysical study. *Pain*. 1998 Jan;74(1):67-73.

Mylius V, Engau I, Teeper M, Stiasny-Kolster K, Schepelmann K, Oertel WH, Lautenbacher S, Möller JC. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jan;80(1):24-8. doi: 10.1136/jnnp.2008.145995.

Nilsen KB, Olsen IC, Solem AN, Matre D. A large conditioned pain modulation response is not related to a large blood pressure response: a study in healthy men. *Eur J Pain*. 2014 Oct;18(9):1271-9. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.486.x.

Oono Y. *Conditioned pain modulation (CPM): experimental studies in the craniofacial region in healthy humans*. Center for Sensory-Motor Interaction (SMI), Aalborg (Denmark): Department of Health Science and Technology, Aalborg University; 2011.

Parent AJ, Tetreault P, Roux M, Belleville K, Longpre JM, Beaudet N, et al. Descending nociceptive inhibition is modulated in a time-dependent manner in a double-hit model of chronic/tonic pain. *Neuroscience*. 2016;315:70-8.

Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):215-23. Epub 2005 Oct 3.

Richardson RR, Siqueira E, Cerullo LJ. Spinal epidural neurostimulation in acute and chronic intractable pain: initial and long-term results. *Neurosurgery*. 1979 Sep;5(3):344-8.

Sá K, Baptista AF, Matos MA, Lessa I. Prevalência de dor crônica e fatores associados na população de Salvador, Bahia. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(4):622-30.

Salter MW, Kalia LV. Src kinases: a hub for NM DA receptor regulation. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Apr;5(4):317-28.

Schmidt R, Schmelz M, Torebjörk HE, Handwerker HO. Mechano-insensitive nociceptors encode pain evoked by tonic pressure to human skin. *Neuroscience*. 2000;98(4):793-800.

Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess*. 1995;7(4):524-32.

TeixeiraMJ, TeixeiraWGJ, SantosFPS, AndradeDCA, BezerraSL, FigueiróJB, Okada M. Epidemiologia clínica da dor músculo-esquelética. *Rev Med*. 2001;80(Spec):1-21.

Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *BrainRes.* 2008 Sep 16;1230:73-9. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.120. Epub 2008 Jul 9.

Treister R, Eisenberg E, Gershon E, Haddad M, Pud D. Factors affecting – and relationships between – different modes of endogenous pain modulation in healthy volunteers. *Eur J Pain.* 2010 Jul;14(6):608-14. doi: 10.1016/j.ejpain.2009.10.005. Epub 2009 Nov 10.

Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, Dias S, Schulz KF, Plint AC, Moher D. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:MR000030. doi: 10.1002/14651858.MR000030.pub2.

Valencia C, Kindler L, Fillingim R, George S. Stability of conditioned pain modulation in two musculoskeletal pain models: investigating the influence of shoulder pain intensity and gender. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 Jun 10;14(182).

Waisbrod, D.H.; Hansen, D.; Gerbershagen, H.U. Chronic pain in paraplegics. *Neurosurgery.* 1984 Dec;15(6):933–4.

Willis WD, Haber LH, Martin RG. Inhibition of spinothalamic tract cells and interneurons by brain stem stimulation in the monkey. *J. Neurophysiol.* 1977 Jul;40(4):968-81.

Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010 Oct;23(5):611-5. doi: 10.1097/ACO.0b013e32833c348b.

Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, Lautenbacher S, Marchand S, Wilder-Smith O.. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain.* 2010 Apr;14(4):339. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.02.004. Epub 2010 Mar 12.

Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, Landau R, Marchand S, Matre D, Nilsen KB, Stubhaug A, Treede RD, Wilder-Smith OH.. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *Eur J Pain.* 2015 Jul;19(6):805-6. doi: 10.1002/ejp.605. Epub 2014 Oct 20.

Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain.* 2008 Aug 15;138(1):22-8. Epub 2008 Jan 8.

9 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Agostoni E, Frigerio R, Santoro P. Atypical facial pain: clinical considerations and differential diagnosis. *Neurol Sci*. 2005 May;26 Suppl 2:s71-4.

Alvarez FK, de Siqueira SR, Okada M, Teixeira MJ, de Siqueira JT. Evaluation of the sensation in patients with trigeminal post-herpetic neuralgia. *J Oral Pathol Med*. 2007 Jul;36(6):347-50.

Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguiere F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol*. 2006 Jul;117(7):1536-44. Epub 2006 Jun 5.

André-Obadia N, Mertens P, Lelekov-Boissard T, Afif A, Magnin M, Garcia-Larrea L. Is life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain Physician*. 2014 Jan-Feb;17(1):53-62.

Araújo H, Iglesias R, Correia G, Fernandes D, Galhardoni R, Marcolin MA, Teixeira MJ, Andrade DC. Estimulação magnética transcraniana e aplicabilidade clínica: perspectivas na conduta terapêutica neuropsiquiátrica. *Rev Med*. 2011 jan./mar.;90(1):3-14.

Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x. Epub 2010 Apr 9.

Basbaum, A.; Bushnell, M.C. Pain: basic mechanisms. *Pain 2002: an update review refresh course syllabus*. Seattle: IASP; 2002. p. 3-7.

Botega N, Bio M, Zomignani M, Garcia J, Pereira W. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD). *Rev. Saúde Pública*. 1995 Oct;29(5):355-63.

Coghill RC, Yarnitsky D. Healthy and normal? The need for clear reporting and flexible criteria for defining control participants in quantitative sensory testing studies. *Pain* 2015 Nov;156(11):2117-8. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000331.

Dubner R, Gebhart GF, Bond MR. *Pain research and clinical management*. Amsterdam: Elsevier, 1988.

Draisci G, Catarcil S, Vollono C, Zanfini A, Pazzaglia C, Cadeddu C, Viridis D, Valeriani M.. Pregnancy-induced analgesia: a combined psychophysical and neurophysiological study. *Eur J Pain*. 2012 Nov;16(10):1389-97. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00139.x. Epub 2012 Mar 22.

Edwards RR, Dolman AJ, Martel MO, Finan PH, Lazaridou A, Cornelius M,

Wasan AD. Variability in conditioned pain modulation predicts response to NSAID treatment in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Jul 13;17:284. doi: 10.1186/s12891-016-1124-6.

Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain*. 1989 Jan;36(1):37-41.

Nir RR, Granovsky Y, Yarnitsky D, Sprecher E, Granot M. A psychophysical study of endogenous analgesia: the role of the conditioning pain in the induction and magnitude of conditioned pain modulation. *Eur J Pain*. 2011 May;15(5):491-7. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.10.001. Epub 2010 Oct 28.

Olesen S, van Goor H, Bouwense S, Wilder-Smith O, Drewes A. Reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in patients with painful chronic pancreatitis. *Reg Anesth Pain Med*. 2012 Sep-Oct;37(5):530-6. doi: 10.1097/AAP.0b013e3182632c40.

Pimenta CADM, Teixeira MJ. Questionário de dor MCgill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. *Rev. Esc. Enf. USP*. 1996;30(3):473-83.

Queiroz LP, Barea LM, Blank N. An epidemiological study of headache in Florianopolis, Brazil. *Cephalalgia*. 2006 Feb;26(2):122-7.

Riddoch G. The clinical features of central pain. *Lancet*. 1938;234:1093-98.

Ringkamp M, Meyer RA. Physiology of nociceptors. In: Basbaum IA, Bushnell MC, editors. *Science of Pain*. San Diego: Elsevier; 2009. cap. 8, p. 97-114.

Sardá J, Nicholas M, Pereira I, Pimenta C, Asghari A, Cruz R. Validation of the pain-related catastrophizing thoughts scale. *Acta Fisiatr*. 2008;15(1):31-6.

Siqueira SRDT, Teixeira MJ. Neuralgia idiopática do trigêmeo. In: Siqueira J, Teixeira MJ, editores. *Dores orofaciais: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Artes Médicas; 2012. p. 396-408

Smith A, Pedler A. Conditioned pain modulation is affected by occlusion cuff conditioning stimulus intensity, but not duration. *Eur J Pain*. 2018 Jan;22(1):94-102. doi: 10.1002/ejp.1093. Epub 2017 Aug 14.

Sullivan MJ, Stanish W, Waite H, Sullivan M, Tripp DA. Catastrophizing pain, and disability in patients with soft-tissue injuries. *Pain*. 1998 Sep;77(3):253-60.

Sullivan MJ, D'Eon JL. Relation between catastrophizing and depression in chronic pain patients. *J Abnorm Psychol*. 1990 Aug;99(3):260-3.

Sullivan MJ, Rodgers WM, Kirschi I. Catastrophizing, depression and expectancies for pain and emotional distress. *Pain*. 2001 Mar;91(1-2):147-54.

Teixeira MJ. Fisiopatologia da dor. In: Alves Neto O, Costa C, Siqueira J, Teixeira MJ, editors. *Dor. princípios e prática*. Porto Alegre: Artmed; 2009. p.145-75.

Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. *Pain*. 2014Apr;155(4):663-5. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.005. Epub 2013 Nov 21.

Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2012 Jun;153(6):1193-8. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.021. Epub 2012 Apr 3.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983Jun;67(6):361-70.

ANEXO 1: Aprovação do comitê de ética com parecer consubstanciado do CEP para realização do projeto.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Modulação condicionada da dor (M.C.D.). Estudo comparativo de três métodos.

Pesquisador: Daniel Ciampia Araujo de Andrade

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 54135416.2.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.840.452

Apresentação do Projeto:

O pesquisador informa que por solicitação da comissão pós-graduação houve mudança no título da pesquisa para "MODULAÇÃO CONDICIONADA DA DOR (M.C.D.) - ESTUDO COMPARATIVO DE TRÊS MÉTODOS. O referido projeto é tema de mestrado da enfermeira Valquíria Aparecida da Silva

Objetivo da Pesquisa:

Comunicado de alteração de título por solicitação da Comissão de Pós-Graduação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências. Tomamos ciência da troca de adequações do título por solicitação da Comissão de Pós-Graduação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.840.452

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_809655 E1.pdf	28/11/2016 15:15:25		Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	28/11/2016 15:14:12	Daniel Ciampia Araujo de Andrade	Aceito
Declaração de Pesquisadores	valquirianotifi.pdf	28/11/2016 15:09:48	Daniel Ciampia Araujo de Andrade	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NOVO_TCLE_MCD_15_11.pdf	15/11/2016 16:30:30	Daniel Ciampia Araujo de Andrade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMCD.docx	13/10/2016 11:49:55	Daniel Ciampia Araujo de Andrade	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 29 de Novembro de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “Modulação condicionada da Dor (M.C.D.) – Estudo comparativo de três métodos”.
2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade
3. PESQUISADOR EXECUTANTE: Enf. Valquíria Aparecida da Silva
4. CARGO/FUNÇÃO PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Coordenador do Centro de Dor do Departamento de Neurologia
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 108.232
5. UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica
6. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

7. DURAÇÃO DA PESQUISA: 12 meses

1 - Convite à participação:

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Modulação condicionada da dor (M.C.D.) – Estudo comparativo de três métodos”.

2 - Justificativa e objetivos do estudo:

Nosso objetivo é realizar a construção de uma curva de normalidade para o Teste Quantitativo de Sensibilidade em voluntários saudáveis. Atualmente no Brasil não temos nenhum estudo que demonstre e elabore o teste para uma curva de normalidade em voluntários saudáveis com dor crônica, padronizando e comparando os testes entre si.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

3 – Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados:

Caso concorde em participar da pesquisa pedimos que você realize uma bateria completa do teste quantitativo de sensibilidade e de quatro diferentes técnicas de Controle Inibitório Difuso da dor. O teste quantitativo de sensibilidade é composto pelos testes do limiar de detecção mecânica, o limiar de dor, para isso serão utilizados os filamentos de von Frey de 1,7 a 300 g. O teste também é composto por uma avaliação da sensibilidade térmica e vibratória. Para a vibratória será feita utilizando um aparelho VSA- 3000/TSA-II (Medoc, Ramat Yshai, Israel). E para a detecção do limiar térmico de calor e frio, usaremos os métodos de limite. Como por exemplo, o termodo de contato (30x30 mm) de elementos Peltier será colocado sobre as áreas de testes a uma temperatura basal de 32°C. A temperatura será aumentada ou reduzida em 1°C por segundo para uma temperatura de até 50°C (LTC) ou 0°C (LTF). Os testes serão realizados na eminência tênar da mão esquerda e na superfície da coxa direita do voluntário. Os voluntários serão orientados a apertar um botão assim que sentirem uma mudança de temperatura. O limiar final será definido através da média dos três testes consecutivos. As três diferentes técnicas de Controle Inibitório Difuso da dor são:

Estímulo condicionante isquemia, realizado a partir de um cuff e um manguito (aparelho para aferição da pressão arterial); 2) Estímulo condicionante térmico, realizado a partir da máquina de *Teste quantitativo de sensibilidade* (TSA-Medoc), com estímulo térmico frio; 3) Estímulo condicionante *Cold Pressur*, realizado a partir da introdução da mão do paciente em uma bacia com água e gelo a uma temperatura de 0°C,.

i. Manguito por isquêmica sobre o pulso

Passo 1. Limiar de Dor ao Quente.

O termode é colocado na coxa direita do voluntário, já instruído a apertar o botão do mouse no instante em que a temperatura atingida causasse o início de uma dor ao quente.

Passo 2. Supra limiar de dor ao quente (Estímulo Teste).

Para verificar o estímulo supra doloroso, é acrescentado 2°C a temperatura encontrada como limiar de dor ao quente anterior do voluntário, na máquina da Medoc selecionamos o estímulo

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

suprathreshold e configuramos para que o estímulo dure 5 segundos, e esteja a temperatura de 2°³ graus acima do limiar de dor ao quente, o voluntário então é convidado a descrever a sua dor ao respectivo estímulo com uma escala uma VAS > 70/100 milímetros, se a escala visual analógica relatada pelo voluntário for menor que 70, repetimos o estímulo aumentando gradativamente a temperatura de 1 em 1°C, até que ele relate uma escala visual analógica de pelo menos 70/100 milímetros.

Passo 3. Isquemia sobre o pulso esquerdo (Estímulo condicionante).

Para o estímulo condicionante os voluntários são orientados a estender o braço sobre o braço de uma poltrona. O pesquisador então infla o cuff já envolto no pulso do voluntário, ao máximo permitido pelo aparelho, mantém o cuff inflado e dispara o cronometro que só é pausado quando o voluntário já previamente orientados a sinalizar uma dor em uma escala de 0 a 100 milímetros de pelo menos 70 milímetros, esse será o marco de T1 (Tempo 1).

O cuff é mantido inflado, e então o pesquisador dispara o mesmo estímulo suprathreshold disparado no estímulo teste anterior. Quando o estímulo suprathreshold terminar, o pesquisador desinfla o cuff e então o cronometro é pausado, e esse será o marco de T2 (Tempo dois). Eles então são orientados a dizer novamente a escala visual analógica de 0 a 100 mm, para a coxa direita, e o grau de desconforto que sentiu em uma escala de 0 a 100 milímetros.

i. Induzida por termode Frio

Passo 1. Limiar de dor ao quente.

O termode é colocado na coxa direita do voluntário, já instruídos a apertar o botão do mouse no instante em que a temperatura atingida causasse o início de uma dor ao quente.

Passo 2. Supra Limiar de Dor ao Quente (Estímulo Teste).

Para verificar o estímulo supra doloroso, é acrescentado 2°C a temperatura encontrada como Limiar de dor ao quente anterior do voluntário, na máquina da Medoc selecionamos o estímulo suprathreshold e configuramos para que o estímulo dure 5s, e esteja a temperatura de 2° acima do Limiar de dor ao quente, o voluntário então é convidado a descrever a sua dor ao respectivo estímulo com uma escala uma escala visual analógica > 70/100 milímetros, se a escala visual analógica relatada pelo voluntário for menor que 70, repetimos o estímulo aumentando gradativamente a temperatura de 1 em 1°C, até que ele relate uma escala visual analógica de pelo menos 70/100 milímetros.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

4

Passo 3. Termode Frio (Estimulo condicionante).

Para o estimulo condicionante os voluntarios são orientados estender o braço sobre o braço de uma poltrona. O pesquisador então coloca o termode (30x30 Medoc) sobre a eminência tênar do voluntário, para verificar seu limiar de dor ao Frio, dispara então o estímulo térmico doloroso ao frio, o voluntario é orientado a apertar o botão do mouse quando sentir dor ao estimulo térmico, esse estimulo se repete por três vezes e uma media é previamente calculada pela maquina, fornecendo um numero de temperatura que sinaliza o limiar de dor ao Frio do voluntario, partindo desse limiar, será realizado o estimulo suprathreshold que configuramos para que o estimulo dure 5 segundos, e esteja a temperatura de 2° C abaixo do limiar de dor ao Frio previamente encontrado, o voluntário então é convidado a descrever a sua dor ao respectivo estimulo com uma escala uma escala visual analógica > 70/100 milímetros, se a escala visual analógica relatada pelo voluntário for menor que 70, repetimos o estimulo aumentando gradativamente a temperatura de 1 em 1°C, ate qe ele relate uma escala visual analógica de pelo menos 70/100 milímetros. Quando o estimulo suprathreshold terminar, o pesquisador retira o termode, os participantes então são orientados a dizer novamente a escala visual analógica de 0 a 100 mm, para a coxa direita, e o grau de desconforto que sentiu em uma escala de 0 a 100milímetros.

ii. Infusão da mão na bacia com agua egelo.

Passo 1. Limiar de dor ao quente.

O termode é colocado na coxa direita dos voluntarios, já instruídos a apertar o botão do mouse no instante em que a temperatura atingida causasse o inicio de uma dor ao quente.

Passo 2. Supra Limiar de Dor ao Quente (Estimulo Teste).

Para verificar o estimulo supra doloroso, é acrescentado 2°C a temperatura encontrada como Limiar de dor ao quente anterior dos voluntarios, na maquina da Medoc selecionamos o estimulo suprathreshold e configuramos para que o estimulo dure 5s, e esteja a temperatura de 2° acima do Limiar de dor ao quente, o voluntário então é convidado a descrever a sua dor ao respectivo estimulo com uma escala uma escala visual analógica > 70/100 milímetros, se a escala visual analógica relatada pelo voluntário for menor que 70, repetimos o estimulo aumentando gradativamente a temperatura de 1 em 1°C, ate que ele relate uma escala visual analógica de pelo menos 70/100 milímetros.

Passo 3. Imersão de mão na água com gelo a 0°C (Estimulo condicionante).

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Para o estímulo condicionante os voluntários são orientados a imergir a mão em uma bacia com água e gelo a °C, com a mão espalmada no fundo da bacia. O pesquisador então no momento em que o voluntário imerge a mão na água, dispara o cronômetro e só para quando o voluntário já previamente orientados sinalizar uma dor em uma escala de 0 a 100 milímetros de pelo menos 70 milímetros, esse será o marco de T1 (Tempo 1).

Os voluntários são orientados a não retirar a mão da água quando sentir essa dor de pelo menos 70 milímetros, e então o pesquisador dispara o mesmo estímulo suprathreshold disparado no estímulo teste anterior. Quando o estímulo suprathreshold terminar, os participantes são orientados a retirar a mão da água e então o cronômetro é pausado, e esse será o marco de T2 (Tempo dois). Eles então são orientados a dizer novamente a escala visual analógica de 0 a 100 mm, para a coxa direita, e o grau de desconforto que sentiu em uma escala de 0 a 100 milímetros.

4 – Explicação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa:

Você não sofrerá nenhum desconforto ou risco, mas também não terá nenhum benefício.

5 – Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

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; você participante também receberá uma via deste termo de consentimento.

Você tem direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

É seu direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

6 – Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica dos pesquisadores

6

7 – Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa:

Os dados dessa pesquisa serão utilizados apenas pelos pesquisadores, e posteriormente analisados, apenas para o benefício desta pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica dos pesquisadores

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para o esclarecimento de dúvidas. O investigador principal é o Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade e a pesquisadora executante é a Enfermeira Valquíria A. da Silva que podem ser encontrados no endereço Rua Ovídio Pires de Campos, 785, 2º andar - ala sul, Setor de Estimulação Magnética Transcraniana - tel: (11) 2661-8159.

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: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

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 “Modulação condicionada da dor (M.C.D.) – Estudo comparativo de três métodos.”.

Eu discuti com o Dr. Daniel Ciampi de Andrade/ Valquíria A. Silva 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. Assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

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

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador

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 (.....)

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

ANEXO 3: Critérios de Inclusão e Exclusão para os voluntários saudáveis

Critérios de inclusão para voluntários saudáveis

- Não ter nenhum histórico de doença nos últimos três meses;
- Não fazer uso de nenhum tipo de medicação;
- Não apresentar nenhum tipo de dor nos últimos três meses;
- Idade superior a dezoito anos;
- Capacidade de entender o desenho do estudo;
- Consentir em participar do estudo, mediante assinatura voluntária do Termo de consentimento livre-esclarecido (TCLE).

Critérios de Exclusão para voluntários saudáveis

- Histórico de doenças recentes, inferior a três meses.
- Fazer uso de qualquer medicação.
- Sinais e sintomas sugestivos de dor.
- Gravidez.
- Avaliado pelo investigador como incapaz ou indisponível para aderir aos procedimentos e exigências do protocolo.

ANEXO 4. Questionário sociodemográfico

I.DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS		
SEXO	IDADE	DATA DE NASCIMENTO
1.masculino () 2.feminino ()	_____ anos	____/____/____
NÍVEL EDUCACIONAL:		
1.Analfabeto()	2. Ensino médio ()	3. Ensino fundamental ()
4.Superior ()	5.pós-graduação ()	
ESTADO CIVIL:		
1.solteiro() 2.casado() 3.união consensual() 4.separado() 5.divorciado() 6.viúvo()		
SITUAÇÃO CONJUGAL: 1.Com companheiro() 2.sem companheiro()		
RELIGIÃO:		
1.atéu() 2.evangelico() 3.católico() 4.espírito()		
5.Outro _____		
PRATICANTE:	SITUAÇÃO DE TRABALHO:	
0. não()	1.empregado() 2.desempregado() 3.aposentado() 4.dona de casa()	
1. sim ()	5.autônomo() 6.estudante() 7.Licença saúde() 8.informal()	
Você está trabalhando atualmente? 0.não () 1.sim ()		
RENDA:		
I.individual(mensal):R\$ _____		
II.Suficiente para suprir necessidades? 0.não () 1.sim ()		
III.familiar (mensal): R\$ _____		IV.Nº de pessoas que vivem com esta renda: _____
VI.Você é o principal responsável pelo sustento de sua família? 0.não () 1.sim ()		
CASO VOCÊ NÃO TENHA RENDA PRÓPRIA		
I. Como você se mantém?		
1. ajuda da família () 2. ajuda de instituição () qual? _____		
3. ajuda de vizinhos ou amigos () 4. ajuda de pessoas estranhas ()		
COMO AVALIA A SUA SAÚDE DE FORMA GERAL		
1.muito ruim() 2.ruim() 3. nem ruim nem boa() 4. Boa() 5. muito boa ()		
2.Você tem alguma das seguintes doenças:		
	Não ⁰	Sim ¹
1. Diabetes Mellitus		
2. Cerebrovascular		
3. Hipertensão arterial		
4. Doenças vascular periférica		
5. Doença renal crônica		
6. Neoplasia maligna		
7. Doença cardiocirculatória		
8. Doença hepática		
9. Depressão		
10. Doença do trato gastrointestinal		
11. Doença autoimune		
12. Outras: _____		

III. ANTECEDENTES MÉDICOS PESSOAIS:		31 – Tratou-se de alguma destas doenças:			
☐ Artrite reumatóide	☐ Asma	☐ Bronquite	☐ Hepatite	☐ Amigdalite	☐ Derrame (AVC)
☐ Fibromialgia	☐ Sinusite	☐ Pressão alta (HAS)	☐ Diabete	☐ Úlcera	☐ Gastrite
☐ Rinite alérgica	☐ Coração	☐ Doença renal (rins)	☐ Depressão	☐ Infecções	☐ Enxaqueca
☐ Herpes zoster (cobreiro)	☐ Parkinson	☐ Outra: _____			

Bebe?

Fuma?

Destro/ canhoto?

Usa contraceptivo oral?

Raça

Altura

peso

– Está em tratamento médico atual? ()N ()S Doenças que tem e remédios que usa: _____

tem dor em alguma parte do corpo? se sim onde?

Observações

Nacionalidade

Naturalidade: _____

ANEXO 5. Inventário breve de dor.

Centro
Multidisciplinar Dor
FMUSP

Protocolo:

Nome: _____ Nº no estudo _____

RGHC: _____ Nº visita: _____ Data: __/__/__

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

Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of Brief Pain Inventory to Brazilian patients with pain. Support Care Cancer. 2010 Mar 10. [Epub ahead of print].

7. Quais tratamentos ou medicamentos 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 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Humor

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Habilidade de caminhar

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Trabalho

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Relacionamento com outras pessoas

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Sono

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Habilidade para apreciar a vida

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

ANEXO 6. Questionário McGill breve de dor.

Centro
Multidisciplinar Dor
FMUSP

Protocolo:

Nome: _____ Nº no estudo _____

RGHC: _____ Nº visita: Baseline _____ Data: / /

McGILL breve		
Dimensão	Presente	Ausente
Sensorial		
1.Latejante		
2.Pontada		
3.Choque		
4.Fina-Agulhada		
5.Fisgada		
6.Queimação		
7.Espalha		
8.Dolorida		
Afetivo		
9.Cansativa-exaustiva		
10.Enjoada		
11.Sufocante		
12.Apavorante-Enlouquecedora		
13.Aborrecida		
Avaliativo		
14.que incomoda		
15.Insuportável		

Intensidade Da Dor

Presente

Localização da Dor

ANEXO 7. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

Centro
Multidisciplinar
Dor FMUSP

Protocolo: _____

Nome: _____ Nº no estudo _____

RGHC: _____ Visita: _____ Data: ____/____/____

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

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

A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
- 1 () Não tanto quanto antes
- 2 () Só um pouco
- 3 () Já não sinto mais prazer em nada

A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de um jeito muito forte
- 2 () Sim, mas não tão forte
- 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0 () Não sinto nada disso

D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Atualmente um pouco menos
- 2 () Atualmente bem menos
- 3 () Não consigo mais

A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Raramente

D 6) Eu me sinto alegre:

- 3 () Nunca
- 2 () Poucas vezes
- 1 () Muitas vezes
- 0 () A maior parte do tempo

A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- 0 () Sim, quase sempre
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

Centro
Multidisciplinar
Dor FMUSP

D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3 () Quase sempre
- 2 () Muitas vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0 () Nunca
- 1 () De vez em quando
- 2 () Muitas vezes
- 3 () Quase sempre

D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3 () Completamente
- 2 () Não estou mais me cuidando como deveria
- 1 () Talvez não tanto quanto antes
- 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Um pouco menos do que antes
- 2 () Bem menos do que antes
- 3 () Quase nunca

A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
- 2 () Várias vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Não sinto isso

D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- 0 () Quase sempre
- 1 () Várias vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Quase nunca

ANEXO 8: Escala de Catastrofismo Associado à dor.

Centro
Multidisciplinar Dor
FMUSP

Protocolo:

Nome: _____ Nº no estudo _____
RGHC: _____ Visita: _____ Data: __/__/__

Escala de Catastrofismo Associado à Dor¹ (PCS)

Toda a pessoa passa por situações de dor em certos momentos da vida. Estas experiências podem incluir dores de cabeça, dores de dentes, dores articulares ou dores musculares. As pessoas estão 1 de dentistas ou cirurgias.

Queremos conhecer os pensamentos e sentimentos que você tem quando está sentindo dores. Abaixo encontra-se uma lista com treze afirmações que descrevem diferentes pensamentos e sentimentos que podem estar associados à dor. **Por favor, leia atentamente cada uma das afirmações e assinale, com um X, nas colunas o quanto você tem estes pensamentos e sentimentos quando está com dores. As suas respostas podem variar de nunca (0) a sempre (4).**

Quando estou com dores...	Nunca	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Sempre
1. Estou constantemente preocupado (a) em saber se a dor terá fim.	0	1	2	3	4
2. Sinto que não consigo continuar.	0	1	2	3	4
3. É terrível e penso que nunca mais vai melhorar.	0	1	2	3	4
4. É horrível e sinto que me ultrapassa completamente.	0	1	2	3	4
5. Sinto que já não aguento mais.	0	1	2	3	4
6. Fico com medo que a dor piore.	0	1	2	3	4
7. Estou sempre a pensar noutras situações dolorosas.	0	1	2	3	4
8. Quero ansiosamente que a dor desapareça.	0	1	2	3	4
9. Não consigo deixar de pensar nisso.	0	1	2	3	4
10. Estou sempre a pensar no quanto dói.	0	1	2	3	4
11. Estou sempre a pensar que quero muito que a dor passe.	0	1	2	3	4
12. Não há nada que eu possa fazer para reduzir a intensidade da dor.	0	1	2	3	4
13. Pergunto-me se poderá acontecer algo grave.	0	1	2	3	4

Pontuação total: _____

ANEXO 9: Artigo originário deste projeto de pesquisa, aceito para publicação na revista Neurophysiology Clinique/Clinical Neurophysiology no dia 28 de maio de 2018.

ORIGINAL ARTICLE

Not just a matter of pain intensity: effects of three different conditioning stimuli on conditioned pain modulation effects.

Valquíria Aparecida da Silva^{1#}, Ricardo Galhardoni^{1,3#}, Manoel Jacobsen Teixeira^{1,2}, Daniel Ciampi de Andrade^{1,2*}

These authors contributed equally to the work.

¹Pain Center, Department of Neurology, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

²Pain Center, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, Brazil.

³School of Medicine, University of City of Sao Paulo (UNICID), Sao Paulo, Brazil

Corresponding author:

*Prof. Daniel Ciampi de Andrade

Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP

Secretaria da Neurologia, Instituto Central

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar, sala 5084 – Cerqueira César

05403-900 – São Paulo – SP - Brazil

+55 11 26 61 71 52

ciampi@usp.br

Running title: Effects of different conditioning stimuli on conditioned pain modulation.

Abstract

Introduction: Heterotopic conditioned pain modulation (CPM) has provided potentially useful clinical information such as response to medication in neuropathic pain or the prediction of pain after surgical procedures. Despite these advances, several methodological aspects of CPM remain to be determined, such as the impact of the conditioning stimulus (CS) type upon CPM, if its evoked-pain intensity is controlled for [measured on a visual analogue scale (VAS:0-100mm)].

Objectives: To explore potential differential effects of CPM using three distinct CS (having similar evoked-pain intensity) in the same individuals.

Methods: We conducted a cross-over randomized study in healthy volunteers (HV) and looked-for differences in the CPM effect evoked by three differing CS [cuff-pressure pain stimulation (CuPS), cold pressor test (CoPT), and thermode-based cold painful stimulation (TCPS)] on the same test stimulus [(TS)–supra-threshold heat pain stimulation with a contact-heat thermode). CPM was calculated as a ratio: [conditioned TS VAS – unconditioned TS VAS] / [unconditioned TS VAS]. Importantly, the range of pain evoked by the unconditioned-TS and by the CS was controlled for. Also, the unpleasantness evoked by the CS [visual analogue scale (VAS:0-100mm)] was measured before the initiation of the conditioned-TS.

Results: Pain intensity VAS of the three unconditioned-TSs were similar between the three sessions. CPM was significantly different between the three types of CS (CoPT=0.43±0.29; CuPS=-0.25±0.24; and TCPS=-0.23±0.35; $P=.005$); CoPT induced significantly more robust CPM compared to CuPS ($P=.004$) and TCPS ($P=.005$).

Conclusions: Significantly different intensities of CPM can be evoked on the same individual according to the nature of the CS, even when controlling for the intensity of the unconditioned-TS, and the pain evoked by the CS. This may have implications for the design of future recommendations and may impact the translation of CPM from the laboratory to clinical practice.

Keywords: conditioned pain modulation, ischemia pain, experimental pain, cold pressor, chronic pain, diffuse noxious inhibitory control, psychophysics.

Introduction

Heterotopic conditioned pain modulation (CPM) is a psychophysical method that allows for the assessment of the effects exerted by a painful conditioning stimulus (CS) on a test stimulus (TS) delivered to a different segment of the body [21]. It is considered to be at least partially related to diffuse noxious inhibitory control, which has been described in animals[21]. CPM can be performed at the bedside and has provided potentially useful clinical information such as response to medication in neuropathic pain[16; 24], the prediction of pain after thoracotomy [47] or cesarean section delivery [7]. It has also been used to phenotype chronic pain patients with the same etiological diagnoses into separate subgroups[6]. However, despite these appealing potentialities, there are some still non-standardized technical issues related to the CPM protocol that may affect its reproducibility and reliability [14] and impact its broader use by general pain practitioners not specialized in psychophysics. Several methods have been used to evoke CPM, including different physical stimuli (pressure pain, electric, heat, cold stimulations etc.), which require different methodological setups, and have varying degrees of complexity. Despite the existence of clear and straightforward recommendations for CPM performance [45], it has been acknowledged that more methodological studies are needed in this field. Indeed, several of these recommendations have not yet been fully validated, complicating the selection of the best CPM setup by non-experts. For instance, CPM can be performed as a single-run measurement using a pressure cuff [40] and a contact thermode [9]. This takes a few minutes to perform and demands tools that are usually widely available in pain centers as part of the regular quantitative sensory testing apparatus. Alternatively, it can also be performed in more complex setups using several-run paradigms employing customized devices for dual-thermode stimulation [20], which require dedicated labs, and may be costly and lengthy. Importantly, so far, a relatively restricted number of studies have assessed the effects of different CS on the final CPM effect in controlled design[3] and there is currently no validated normative data for CPM values. Despite the acknowledgement that inter-individual differences may well account for large variation of CPM values in the general population, technical issues could also contribute to this variability [14]. The role of the different TS upon CPM magnitude has been extensively studied in the literature. However, the role of the CS, whose intensity and duration are also known to influence CPM has been less frequently

assessed [32], or assessed in experimental setups where pain triggered by the CS was not controlled for [12]. Here we hypothesized that using different CS would provide different CPM effects on the same individuals, even when controlling for the pain intensity range evoked by the CS- and the uncontrolled-TS. We then chose three different CS commonly reported in the literature, including both thermal and ischemic stimuli, all applied to the same body area. We conducted a cross-over randomized study in healthy volunteers (HV), and looked-for differences in the CPM effects evoked by three differing conditioning stimuli (CS) [cuff-pressure pain stimulation (CuPS), cold pressor test (CoPT), and thermode-based painful cold stimulation (TCPS)]. Each experiment had the TS (i.e., unconditioned-TS) performed by the same method, and evoked pain intensity within a controlled range [60-70/100mm visual analogue scale (VAS)] in all sessions. Also, all CS performed over the distal left upper limb and were controlled in order to provide similar pain intensity ranges (50-60/100mm VAS) before conditioned-TS were started. This allowed comparison of the magnitudes of CPM evoked by CS methods of different qualities [ischemic (CuPS) vs. cold (CoPT and TCPS)], of different temporal [shorter (TCPS) vs. longer stimulation (CuPS and CoPT)], and spatial properties [localized (TCPS) vs. larger – whole hand and wrist- (CoPT, CuPS)].

Methods

Study design

The study protocol was approved by the Institution's Ethics Review Board (#54135416.2.0000.0068). All participants provided written informed consent before participation in the study. Thirty healthy right-handed volunteers were recruited among students and staff members from the University of Sao Paulo, Brazil, and filled in mood (Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS) [2,25,50] and catastrophism (Pain-Related Catastrophizing Thoughts Scale - PRCTS) [28,38] assessments, and participated in three experimental sessions in a randomized sequence. Exclusion criteria were: presence of chronic pain or pregnancy, previous mood disorder, chronic alcohol use, analgesic use during the 30 days preceding the experimental sessions, and self-reported current irregular sleep schedule (e.g. having been on-duty for the last 7 days for medical students or night shift job workers).

Experimental session

An experimental session included a brief training period (5 min) when participants were introduced to the experimental CPM setup. During the session, pain intensity was determined at the following time-points:

- i. After unconditioned-TS determination;
- ii. When the CS reached its target pain range (50-60/100mm VAS), before the conditioned-TS was initiated;
- iii. After the delivery of the conditioned-TS (i.e. CPM effect).

Pain intensity was measured using a 0-100mm visual analogue scale (VAS) ranging from “no pain” and “maximal pain imaginable”. Pain unpleasantness was measured in a 0-100mm VAS, anchored at “no unpleasantness” and “maximal unpleasantness imaginable” performed at the moment CS-evoked pain intensity reached 50-60/100mm (i.e. before the initiation of the conditioned-TS). We did not formally define pain intensity or unpleasantness for participants; we left each volunteer describe these variables as they personally understood it, based on their own semantic interpretation. Afterwards, the determination procedure of the unconditioned-TS was started over the right mid-thigh [24-33]. The unconditioned-TS was determined by using the heat pain temperature able to trigger evoked pain intensity in the 60-70/100mm VAS range. After a ten minute interval, one of the three different CS was initiated on the contralateral hand. When pain intensity reached its target CS threshold (50-60/100mm VAS), CS pain intensity and unpleasantness were determined by the use of a (0-100mm) VAS. The selected TS stimulus was subsequently delivered concomitantly to the still ongoing CS, and pain intensity of the conditioned-TS was determined in a 0-100mm VAS.

Test stimulus

The aim of this part of the experiment was to determine the experimental sessions' TS intensity (i.e. the heat pain temperature that would evoke pain in the 60-70/100mm VAS range). Each participant sat in a comfortable chair in a sound-attenuated room at 23°C to 25°C. After instructions were given heat pain threshold (HPT) was obtained according to the classic methodology using 30x30 thermodes (TSA, Medoc, Israel) by the method of limits[6]. Supra-threshold painful heat (SuH) was delivered at 3°C above the HPT over the right thigh for five seconds. Pain intensity VAS was assessed immediately after the end of the five second-stimulation, and if it was below 60/100 mm, the test was performed again at a temperature +3°C higher than the preceding run [16]. This sequence was repeated until the temperature reached 49°C or the pain

intensity VAS reached 60-70/100 mm: this was then considered the unconditioned-TS for that given session (and its respective pain intensity VASs was recorded). After a 10-min interval, the CS was started according to a randomized sequence.

Conditioning stimuli (CS) and conditioned pain modulation (CPM) calculation

The cold pressor test (CoPT), cuff pressure stimulation (CuPS), and thermode-based cold pain stimulation (TCPS) were used as CSs. In all cases, CPM was calculated as a ratio: $[\text{conditioned TS VAS} - \text{unconditioned TS VAS}] / [\text{unconditioned TS VAS}]$ so that negative values indicate efficacious CPM, and positive values indicate increased pain after the procedure [46]. CPM results were also provided as raw data $[\text{conditioned TS VAS} - \text{unconditioned TS VAS}]$.

Cold pressor test (CoPT)

HV were instructed to immerse the left hand in a bucket with water and ice at 4°C (Sanremo buckets, 3L, São Paulo) with the hand flat on its bottom. The participant was instructed to indicate when VAS reached 50-60/100 mm, and at this point the conditioned test stimulus was immediately initiated. Pain and unpleasantness (VAS 0-100mm) related to the CS were assessed right before the initiation of the conditioned-TS application.

Cuff pressor stimulation (CuPS)

HV left arms were raised for 15 s to allow for exsanguination. A 10-cm wide straight segmental cuff was then applied over the left wrist, inflated to 220 mmHg to occlude blood flow, and then participants rested their arm on the chair[24]. Participants were asked to open and close their hands vigorously, and were instructed to inform when pain reached VAS of 50-60/100mm. Pain and unpleasantness (VAS 0-100mm) related to the CS were assessed right before the initiation of the conditioned-TS application.

Thermode-based cold pain stimulation (TCPS)

HV cold pain thresholds (CPT) were determined as described previously[6] by a thermode (30x30mm Medoc, Israel) placed on the left thenar eminence. Painful supra-threshold cold pain was performed by a five-second stimulation at temperature -3°C below CPT. After the stimulus, the pain intensity VAS was assessed. If VAS was below 50/100mm, then a new run was performed at a temperature further -3°C below the

previous run. The participant was instructed to indicate when VAS reached 50-60/100 mm. This procedure was repeated until the temperature reached 0°C or VAS reached the 50-60/100mm target, which was considered the CS. Pain and unpleasantness (VAS 0-100mm) related to the CS were assessed right before the initiation of the conditioned-TS application.

Supplementary experiment.

After the results indicating that CPM was higher when using CoPT as CS, an extra experimental session was undertaken in order to assess the role of the duration of the CS on CPM. We recruited 23 of the original 30 participants for an additional CPM session. For this supplementary experiment, only the CS triggering the larger CPM was used (ie, CoPT). All the set up for CS and TS (a five-second SuH applied by contact-heat thermode over the right thigh) determination were identical as above, with the difference that this time the duration (seconds) of the CS (CoPT) was also measured (ie, the time from its beginning of the cold pressor test until VAS reached 50-60/100mm – immediately before the conditioned-TS was initiated). Thus, except for the measurement of CS duration, all methodological steps of this session were conducted identically to those described above.

Sample size calculation

Sample size was calculated with the use of G*Power 3.1[10]. Considering the effect size of the CPM=0.78[22] α =5%, and power=0.95, the sample should have 30 healthy volunteers. Other studies on CPM in healthy volunteers used similar samples, ranging from 20-30 participants per arm[11; 16; 24].

Statistical analyses

Data were expressed as means and standard deviations. The normality of the data was measured by Shapiro-Wilks test. Non-normal data were evaluated by Friedman test followed by Wilcoxon's test. Correlation analyses were performed by Spearman's test. In all cases, significance was set at $p < 0.05$. The SPSS 20.0 (Statistical Program for Social Sciences for Mac) was used for analyses.

Results

Thirty HVs (16 women, aged 31.1 ± 7.9 years) participated in the three experimental sessions. As expected, all HVs had catastrophizing (PRCTSs) (2.8 ± 4.5) scores below cutoff values, and HAD-anxiety and depression sub-scores were 2.0 ± 2.1 and 3.3 ± 3.4 , respectively. No adverse events were experienced by any participants across the 90 experimental sessions.

Unconditioned-TS

Baseline TS HPT and SuH did not differ between sessions. Pain intensity (VAS) of the three unconditioned-TSs were similar between the three sessions (CoPT= 72.8 ± 14.2 ; CuPS= 69.2 ± 14.4 ; and TCPS= 67.5 ± 13.9 ; $P = .32$), Table 1.

CS and conditioned-TS

Pain intensity (VAS) triggered by the different conditioned-TS differed between sessions (CoPT= 41.6 ± 22.9 ; CuPS= 50.9 ± 19.1 ; and TCPS= 51.9 ± 27.4 ; $P=0.043$). Differently, the unpleasantness VAS (0-100mm) of the CS (CoPT= 66.0 ± 19.2 ; CuPS= 59.3 ± 20.3 ; and TCPS= 57.6 ± 18.6 ; $P=.067$), was not significantly different between sessions, Table 1.

CPM effects

The CPM was significantly different between the three groups (CoPT= -0.43 ± 0.29 ; CuPS= -0.25 ± 0.24 ; and TCPS= -0.23 ± 0.35 ; $P=.005$). Pairwise comparisons showed that CoPT induced significantly more robust CPM compared to CuPS and TCPS (Table 1). Conditioned pain modulation after CuPS and after TCPS did not differ significantly (Figure 1). No correlations were found between the HADs or PRCTSs and CPM values for any session and no correlations were found between a session's conditioning stimulus unpleasantness score (VAS) and its subsequent evoked CPM ($P > .36$). Also, the CPM evoked by the different sequences of CS used across sessions did not significantly differ ($P=.162$, assessed for CoPT), suggesting that the order of the different CSs did not influence our results.

Supplementary experiment

In this supplementary analysis, we found no correlation between the duration of the CS (164.1 ± 35.4 sec) and its subsequent CPM effect (-0.37 ± 0.24 ; $P=.27$).

Discussion

There has been a call to further improve the reliability of CPM protocols [14- 45]. Variations in CPM may occur due to personal inter-individual characteristics [26] as well methodological issues [14]. Our results show that various magnitudes of CPM can be evoked in the same individual, even when controlling for the intensity of pain evoked by the unconditioned-test stimulus and the conditioning stimulus. Previous studies have, for instance, compared CPM evoked by CoPT and CuPS as conditioning stimuli, and have found that CoPT was able to trigger more intense responses than CuPS. However, in this instance, the intensity of pain related to the CS was not controlled for, and the pain evoked by the cold-pressor test was indeed significantly higher than the pain evoked by the ischemic challenge [12]. Since it is well-known that CPM is highly affected by the intensity of the CS, it cannot be determined whether the higher CPMs were actually triggered by CoPT itself or by its (higher) pain intensity [34,41,43]. Here, since CS-evoked pain was triggered within a fixed range (i.e. 50-60/100mm VAS) we could control for this variable and determine that cold pressor test was associated with higher CPM's in the same individual independently of its pain intensity.

It has long been acknowledged that a certain degree of spatial summation is necessary to evoke stronger CPM effects[13]. Although CPM spatial summation was not formally addressed here, the cold pressor test as the conditioning stimulus delivered a painful thermal stimulus that enveloped the whole hand and wrist, which is wider than the area stimulated by the contact-thermode. The area of the human hand is about 540cm²[15], which is superior to the area stimulated by the contact thermode in the TCPS session, and this could explain the superiority of the CPM effect in the cold-water immersion of the wrist and hand compared to the cold pain thermode. On the other hand, if spatial variables were the only factors playing a role in this scenario, the ischemic pain triggered by the cuff applied to the wrist (evoking hand/wrist pain) should provide similar CPM effects compared to the cold pressor test groups, which was also not the case here. Also, it has been shown in both animal and human experimental studies that conditioning stimuli of longer durations would lead to higher CPMs [11,35]. However, in these studies, the intensity of the pain evoked by the conditioning stimulus either could not be controlled for (e.g. animal experimental study) or was not assessed [42]. In fact, in a supplementary run of experiments, we did not find a direct correlation

between duration of the conditioning stimulus and CPM evoked by the cold pressor test, once pain intensity triggered by the CS was controlled for, which suggests that pain intensity, rather than the duration of the CS may be a driving factor affecting variability of CPM effects in previous reports. In the present work, we studied the effects of the CS on CPM in young healthy adults. It has been previously suggested that CPM effect may decrease with age [18], although it has also been shown that type of pain stimulus delivered (deep vs. superficial) may be differently affected by aging [19]. Indeed, it has been reported that deep pain thresholds tend to decrease with age, while superficial somatosensory thresholds are differently affected by senescence. Thus, these combined data would suggest that the choice of the CPM paradigm might be differently influenced by increased age depending on the quality of the TS and CS. The presence of clinical pain may also affect CPM. While some pain syndromes such as tension-type headache may decrease CPM similarly to that described for fibromyalgia [36], others, such as Parkinson-related pain do seem to be related to decreased CPM [30]. In order to mitigate these potential biases, we chose to study pain-free young individuals. On the other hand, this also means that our results may not apply to instances of clinical pain, or to older individuals.

The TS consisted of a short-lasting (5 sec.) supra-threshold heat stimuli applied over the thigh, thus recruiting mainly C- and A-fiber mechano-heat nociceptors (mainly type II) [37]. The cold-pressor and thermode-based cold pain were probably mediated by C and A delta fibers [1,29], while pressure-cuff pain was believed to be triggered by C-fiber mechanical-insensitive nociceptors, which are known to encode pain to tonic pressure [39]. This is in accordance with seminal DNIC descriptions reporting that CS need to be painful, and that painful TS provide more intense conditioned (DNIC) effects than non-painful afferents [21]. However, it is likely that other inputs, not directly related to pain transmission, were also evoked by these methods. In keeping with this, it is plausible that the cuff-pressure stimulus also triggered responses in the A range. It is also conceivable the cold-pressor test activated myelinated beta-fibers. Additionally, the role of local and systemic sympathetic responses triggered by the three different CS were not assessed. These “secondary” stimulations and effects may have played some role in the net effect of the different conditioning stimuli upon CPM here, and may have influenced results to an unknown degree. Therefore, the present data do not allow us to determine whether the activation of different proportions of A-delta and C fibers or different proportions of subtypes of C and A delta fibers could have influenced our

findings.

Hence, our results do not allow definition of the exact factor triggering higher CPMs after the cold pressor test as a conditioned stimulus, but they suggest that its driving force cannot be accounted for by a univariate factor, such as conditioning stimulation pain intensity, duration or unpleasantness, catastrophizing, or mood. It has been reported in healthy volunteers that the magnitude of cardiovascular changes detected during the performance of the CS was positively associated with the magnitude of CPM [4]. It was also subsequently shown in fibromyalgia patients that those with more pronounced increases in systolic blood pressure during CS had more robust CPMs [5]. It has been proposed, then, that besides the intensity of the CS, another aspect that could influence CPM would be the “stress” level associated with certain CS protocols, so that more stressful stimuli would trigger more pronounced cardiovascular responses and more robust CPM responses [17]. Although this hypothesis remains to be confirmed, in the present study we measured the unpleasantness level evoked by each of the three CSs, and found no significant difference between the three techniques concerning this variable. Further studies assessing cardiovascular markers of stress evoked by different CSs may shed light on this issue and provide novel insights into the actual mechanisms behind CPM. The disentangling of these factors will be the aim of future studies and will require more complex statistical methodology and larger samples of patients. From a pragmatic point of view, our data confirm that the same individual may present quite variable CPM effects depending on the methodological setup of the CPM measurement. CPM is thus affected not only by type of TS [23], but also the type of CS. In the context of the quest for normative data for CPM [45] this information has important implications in the classification of a patient as having normal or abnormal CPM, since a patient may have different CPM effects depending on the conditioning stimulus chosen, irrespective of its duration, intensity or unpleasantness.

Disclosures The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments: The authors thank Ester Tomazzini, Marly Santos and Sandra de Lima Falcon for their assistance in the conduction of the administrative part of our study. Funding for this study was provided by the Pain Center of the Department of Neurology, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

References

- [1] Bautista, DM, Jordt, SE, Nikai, T, Tsuruda, PR, Read, AJ, Poblete, J, et al. TRPA

- mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell* 2006;124:1269-82.
- [2] Botega N, Bio M, Zomignani M, Garcia J, Pereira W. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD). *Rev Saúde Pública* 1995;29:355-63.
- [3] Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F, Atta N. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain* 2003;126:1068-78.
- [4] Chalaye P, Devoize L, Lafrenaye S, Dallel R, Marchand S. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. *Pain* 2013;154:1377-82.
- [5] Chalaye P, Lafrenaye S, Goffaux P, Marchand S. The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. *Pain* 2014;155:1064-9.
- [6] Coghill RC, Yarnitsky D. Healthy and normal? The need for clear reporting and flexible criteria for defining control participants in quantitative sensory testing studies. *Pain* 2015;156:2117-8.
- [7] Draisci G, Catarci S, Vollono C, Zanfini A, Pazzaglia C, Cadeddu C, et al. Pregnancy-induced analgesia: a combined psychophysical and neurophysiological study. *Eur J Pain* 2012;16:1389-97.
- [8] Edwards RR, Dolman AJ, Martel MO, Finan PH, Lazaridou A, Cornelius M, et al. Variability in conditioned pain modulation predicts response to NSAID treatment in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:284.
- [9] Farlex Partner Medical Dictionary. Definition of Thermode, <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/thermode>; 2009 [access 17.03.18].
- [10] Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175-91.
- [11] Flood A, Waddington G, Thompson K, Cathcart S. Increased conditioned pain modulation in athletes. *J Sports Sci* 2017;35:1066-72.
- [12] Imai Y, Petersen KK, Mørch CD, Arendt-Nielsen L. Comparing test-retest reliability and magnitude of conditioned pain modulation using different combinations of test and conditioning stimuli. *Somatosens Mot Res* 2016;33:169-77.
- [13] Jurth C, Rehberg B, Dincklage FV. Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. *Pain Res Manag* 2014;19:93-6.
- [14] Kennedy D, Kemp H, Ridout D, Yarnitsky D, Rice A. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain* 2016;157:2410-9.
- [15] Kaye R, Konz S. Volume and Surface Area of the Hand. *Proceedings of the Human Factors Society Annual Meeting* 1986;30:382-4.
- [16] Landau R, Kraft JC, Flint LY, Carvalho B, Richebé P, Cardoso M, et al. An experimental paradigm for the prediction of Post-Operative Pain (PPOP). *J Vis Exp* 2010;(35). doi: 10.3791/1671.
- [17] King, CD. A possible mechanism underlying conditioned pain modulation. *Pain* 2014;155:1047-8.
- [18] Larivière M, Goffaux P, Marchand S, Julien N. Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain* 2007;23:506-10.
- [19] Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 2005;115:410-8.

- [20] Lautenbacher S, Roscher S, Strienc F. Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS): a contribution to the psychophysics of pain inhibition. *Eur J Pain* 2002;6:365-74.
- [21] Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 1979;6:305-27.
- [22] Lewis GN, Heales L, Rice DA, Rome K, McNair PJ. Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. *Pain Res Manag* 2012;17:98-102.
- [23] Lie UM, Matre D, Hansson P, Stubhaug A, Zwart JA, Nilsen KB. A tonic heat test stimulus yields a larger and more reliable conditioned pain modulation effect compared to a phasic heat test stimulus. *Pain Rep* 2017;2:626.
- [24] Lopes LCG, Galhardoni R, Silva V, Jorge FMH, Yeng LT, Callegaro D, et al. Beyond weakness: Characterization of pain, sensory profile and conditioned pain modulation in patients with motor neuron disease: A controlled study. *Eur J Pain* 2018;22:72-83.
- [25] Marcolino J, Mathias L, Piccinini F, Guaratini A, Suzuki F, Alli L. Escala hospitalar de ansiedade e depressão: estudo da validade de critério e da confiabilidade com pacientes no pré-operatório. *Rev Bras Anestesiol* 2007;1:52-62.
- [26] Martel MO, Wasan AD, Edwards RR. Sex differences in the stability of conditioned pain modulation (CPM) among patients with chronic pain. *Pain Med* 2013;14:1757-68.
- [27] Maurset A, Hustveit O, Oye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain* 1989;36:37-41.
- [28] Michael J, Sullivan S. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524-32.
- [29] Morin C, Bushnell MC. Temporal and qualitative properties of cold pain and heat pain: a psychophysical study. *Pain* 1998;74:67-73.
- [30] Mylius V, Engau I, Teepker M, Stiasny-Kolster K, Schepelmann K, Oertel WH, et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:24-8.
- [31] Nilsen KB, Olsen IC, Solem AN, Matre D. A large conditioned pain modulation response is not related to a large blood pressure response: a study in healthy men. *Eur J Pain* 2014;18:1271-9.
- [32] Nir RR, Granovsky Y, Yarnitsky D, Sprecher E, Granot M. A psychophysical study of endogenous analgesia: the role of the conditioning pain in the induction and magnitude of conditioned pain modulation. *Eur J Pain* 2011;15:491-7.
- [33] Olesen S, van Goor H, Bouwense S, Wilder-Smith O, Drewes A. Reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in patients with painful chronic pancreatitis. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:530-6.
- [34] Oono, Y. Conditioned pain modulation (CPM): experimental studies in the craniofacial region in healthy humans. Center for Sensory-Motor Interaction (SMI), Department of Health Science and Technology, Aalborg University. River Publishers Denmark 2011. p. 1657.
- [35] Parent AJ, Tetreault P, Roux M, Belleville K, Longpre JM, Beaudet N, et al. Descending nociceptive inhibition is modulated in a time-dependent manner in a double-hit model of chronic/tonic pain. *Neuroscience* 2016;315:70-8.
- [36] Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain* 2005;118:215-23.

- [37] Ringkamp M, Meyer RA. Physiology of nociceptors. In: Science of Pain, edited by Basbaum IA, Bushnell MC, editors. Oxford, UK: Elsevier, 2009. p. 97-114.
- [38] Sardá J, Nicholas M, Pereira I, Pimenta C, Asghari A, Cruz R. Validation of the Pain-Related Catastrophizing Thoughts Scale. *Acta Fisiatr* 2008;15:31-6.
- [39] Schmidt R, Schmelz M, Torebjörk HE, Handwerker HO. Mechano-insensitive nociceptors encode pain evoked by tonic pressure to human skin. *Neuroscience* 2000;98:793-800.
- [40] Smith A, Pedler A. Conditioned pain modulation is affected by occlusion cuff conditioning stimulus intensity, but not duration. *Eur J Pain* 2018;22:94-102.
- [41] Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res* 2008;1230:73-9.
- [42] Treister R, Eisenberg E, Gershon E, Haddad M, Pud D. Factors affecting – and relationships between-different modes of endogenous pain modulation in healthy volunteers. *Eur J Pain* 2010;14:608-14.
- [43] Valencia C, Kindler L, Fillingim R, George S. Stability of conditioned pain modulation in two musculoskeletal pain models: investigating the influence of shoulder pain intensity and gender. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:12.
- [44] Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:611-5.
- [45] Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot M, et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain* 2010;14:339.
- [46] Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, et al. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *Eur J Pain* 2015;19:805-6.
- [47] Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 2008;138:22-8.
- [48] Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. *Pain* 2014;155:663-5.
- [49] Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012;153:1193-8.
- [50] Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.