KARINE AZEVEDO SÃO LEÃO FERREIRA

**DOR E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE
PACIENTES COM CÂNCER: INFLUÊNCIA DAS
CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS
TNF- α , IL-6, IL-8 E IL-1 β**

**Tese apresentada à Escola de Enfermagem
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em
Enfermagem.**

Área de concentração: Saúde do Adulto

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Miako Kimura

Financiamento: FAPESP

SÃO PAULO

2008

Catálogo na Publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Ferreira, Karine Azevedo São Leão.

Dor e qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com câncer: influência das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-1 β . / Karine Azevedo São Leão Ferreira. – São Paulo, 2008.

253 p.

Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.
Orientadora: Profª Drª Miako Kimura.

1. Neoplasias 2. Dor 3. Qualidade de vida 4. Interleucinas 5. Citocinas. I.
Título.

DECLARAÇÃO

Eu declaro que este trabalho não contém nenhum conteúdo que tenha sido aceito para obtenção de outro título ou diploma em qualquer outra universidade ou instituição de ensino ou pesquisa. Além disto, não contém nenhum conteúdo previamente publicado ou escrito por qualquer outra pessoa, exceto as citações referenciadas no texto.

Permito que esta tese seja copiada após ser depositada na Biblioteca, estando disponível para empréstimo e fotocópia.

Karine Azevedo São Leão Ferreira

31 de Janeiro de 2008.

FOLHA DE APROVAÇÃO

A tese apresentada pela candidata KARINE AZEVEDO SÃO LEAO FERREIRA, para obtenção do título de Doutor em Enfermagem foi defendida no dia 13 de Fevereiro de 2008, às 9 horas, no Auditório Maria Rosa de Souza Pinheiro da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, tendo sido avaliada pela banca constituída pelos seguintes membros:

Membros da Banca Examinadora	Assinaturas
Profa. Dra. Miako Kimura (Orientadora)	_____
Profa. Dra. Cibele Andruccioli de Mattos Pimenta	_____
Prof. Dr. Fernando de Queiroz Cunha	_____
Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira	_____
Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff	_____

A aluna foi considerada:

- APROVADA ()
- REPROVADA ()

Á minha avo Arlinda pelo seu exemplo de vida, que sempre me inspirou.

**Aos meus pais por todos os esforços e a amor a mim dedicados e por terem me
apresentado a Deus que hoje é indispensável em minha vida.**

Ao meu amor, amigo e companheiro Eduardo. Obrigada por fazer-me tão feliz.

AGRADECIMENTOS

Há duas razões por que os agradecimentos são escritos no início da tese. Primeiro, por ser a página mais popular de toda a tese. Poucas pessoas chegarão a ler até o final, mas eu desafio você a não parar nesta página, mas a ler todo o documento. Segundo, os agradecimentos é a parte mais importante deste trabalho. Sem as pessoas mencionadas nestas páginas, talvez esta tese nunca tivesse existido, ou pelo menos, não nesta forma final. Estas pessoas me ajudaram durante os momentos difíceis e compartilharam muitas das minhas alegrias. Suas contribuições serão lembradas cada vez que alguém ler esta sessão. Isto é o mínimo que posso fazer para agradecer as pessoas que contribuíram e me auxiliaram durante o meu doutorado.

Eu gostaria de iniciar agradecendo à minha orientadora Profa. Dra. Miako Kimura, que me acompanhou e apoiou durante a execução desta pesquisa. Muito obrigada pela oportunidade de realizar o doutorado direto, pela amizade, ensinamentos, carinho, confiança e por ter sempre feito o possível e impossível para que todos os nossos planos se tornassem realidade. Agradeço também ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira por sua supervisão e co-orientação durante todos os anos do doutorado e também da graduação, na Liga de Dor. Muito obrigada pelo seu exemplo de vida, sua amizade, confiança e por todas as oportunidades a mim concedidas, inclusive a de conviver contigo durante todos estes anos.

Ao Prof. Dr. Fernando Queiroz Cunha. O tempo que eu estive em seu laboratório organizando, aprendendo e conduzindo os meus experimentos foi muito agradável e proveitoso. Você e seus colaboradores deram muito mais apoio do que eu podia imaginar. Foi uma experiência realmente muito boa. Agradeço também à bióloga Giuliana pelo treinamento e supervisão em todos os experimentos. Sem você, os resultados desta tese não seriam possíveis.

O meu profundo agradecimento aos Prof. Dr. Charles S. Cleeland, Dr. Tito Medonza, Prof. Dr. Eduardo Bruera, Dr. Allen Burton e Enfermeira Deborah por terem me recebido no M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, e terem discutido o meu projeto e me dado oportunidades para aprender muitas coisas em relação à pesquisa, análise de dados, dor e cuidados paliativos.

Ao Prof. Dr. Charles S. Cleeland em especial, pela revisão dos resultados desta tese e pelas sugestões para a discussão.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, sem o suporte da qual esta tese realmente não teria acontecido. Muito obrigada pela bolsa de doutorado direto (Processo nº 04/14747-1), pelo financiamento à pesquisa (Processo nº 05/53958-0), pela bolsa de doutorado *sandwich* e toda ajuda e orientação constantes passadas pelo avaliador *Ad-hoc*.

À Pró-reitoria de Pós-graduação da Universidade de São Paulo pelo financiamento de viagens e atividades desenvolvidas por mim em Barcelona, Milão, San Francisco e tantos outros locais no Brasil e fora. O suporte de vocês foi fundamental.

Ao Dr. José Cláudio Marinho da Nóbrega, que tanto admiro e confio. Muito obrigada pelos conselhos, amizade, paciência sempre e a colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

À Profa. Dra. Eloisa Bonfar, a Dra. Wilma e a bióloga Elaine Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Departamento de Reumatologia e da Faculdade de Medicina da USP, pela concessão de espaço deste Laboratório para a guarda das amostras. Muito obrigada pelo cuidado, amizade e ensinamentos.

Estes agradecimentos não estariam completos se não incluísse meus antigos e presentes orientadores. Agradeço a todos os docentes da Escola de Enfermagem da USP que aqui me receberam de maneira tão carinhosa e acolhedora. Agradeço à Profa. Dra. Maria Conceição de Oliveira Costa, da Universidade Estadual de Feira de Santana. Muito obrigada por todos os ensinamentos e exemplos, você não imagina o quanto és especial e importante em minha vida profissional e pessoal. Espero um dia ser, ao menos, um pouquinho semelhante a você. Obrigada por ter confiado em mim quando eu ainda estava no primeiro ano da Faculdade de Enfermagem na Universidade Estadual de Feira de Santana e ter me dado a oportunidade de pesquisar, escrever, participar de congressos e tudo mais que hoje eu tanto gosto e desejo para minha vida. Você sempre estará em meu coração. Agradeço também à Profa. Dra. Rita Tostes Passaglia, do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, pela amizade e oportunidade para realização de iniciação científica em seu laboratório durante toda a minha graduação na USP. À Profa. Dra. Cibele Pimenta pelos ensinamentos, confiança, oportunidades, motivação e sugestões a este e outros trabalhos. Vocês são exemplos de sucesso e excelência e certamente foram fundamentais para a minha vida profissional.

À Dra. Silvia Graziane, da Ginecologia pela amizade, carinho e disponibilidade sempre; ao Dr. Marcus D'Oglio da Urologia, à Dra. Tereza, da Pneumologia; às Sras. Penha

e Diná, do Ambulatório de Dor Oncológica, pela paciência e compreensão; e aos funcionários do IBCC por terem facilitado o acesso aos pacientes para a coleta dos dados deste estudo.

Aos funcionários da EEUSP, que foram sempre maravilhosos, amigos, acolhedores, compreensivos e sempre deram um jeitinho para que os meus pedidos fossem atendidos. Seu Mauro, Luiz, Rubens, Dorinha, Beth, Rose, Marisa, Ricardo, Rose da Informática, Serginho, Marcão, Marquinhos, Marcelo, Ronaldo da Reprografia, Silvana, Dayse, Tieko, Cristiana da ATAAC, Sebastião, Terezinha do ENS, Edna, Nadir da Biblioteca... não vou mais nomear pois acabarei esquecendo de alguns. Adoro todos vocês e saibam que sempre estarão em meu coração e minhas orações. Muito obrigada e desculpa toda chateação.

Aos colegas de pós-graduação, especialmente Juliana Nery, Kátia, Dalete, Lenita, Melina, Ramon, Grazielle e Ana Cláudia que sempre estiveram juntos compartilhando dificuldades e celebrando vitórias. Foi muito bom estar estes anos com vocês.

Não poderia deixar de agradecer a todos os pacientes e familiares que tão prontamente participaram deste estudo. Com vocês aprendi muito mais que do que como tratar dor e os sintomas do câncer; eu aprendi o significado da vida e pude ver, a cada dia, a nossa fragilidade e o quanto Deus é o nosso porto seguro, sempre. Muito obrigada.

Finalmente, eu agradeço às pessoas mais importantes da minha vida, o meu companheiro, Eduardo, amor da minha vida, por todo carinho, compreensão e apoio incondicional, sempre; aos meus pais, Francisco Rui e Ana Luiza, por todo carinho e dedicação; aos meus irmãos, Raquel, France e Chico pela amizade, torcida e paciência; aos meus tios, Aderbal e Ferreira que sempre me apoiaram financeiramente, com amor e confiança. Aos meus primos Lula, Eduardo e Sandro e meus tios Carlinhos e José Vicente por todas as viagens feitas juntos, rumo a São Paulo. As minhas avós Arlinda e Ana Rosa que sempre me apoiaram. Amo muito vocês e sei que sem o amor, confiança, admiração e suporte de todos eu não seria nada.

Agradeço a Deus, sem Ti eu nada seria...

***“Clamo por nenhuma garantia especial à verdade, apenas a liberdade de
procurá-la, submetê-la ao debate, e errar um milhão de vezes para lograr um só
acerto”.***

Morris West

Esta tese está de acordo com:

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

Abreviaturas dos títulos dos periódicos: *List of Journals Indexes in Index Medicus*

Apresentação do documento: Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT NBR 14724:2005

RESUMO

Ferreira KASL. Dor e qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com câncer: influência das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-1 β . [Tese] São Paulo (SP): Escola de Enfermagem da USP; 2008.

Objetivos: avaliar a associação entre dor oncológica crônica e as citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6), IL-8, IL-1 β e TNF- α , e a interferência destas citocinas na relação entre dor, qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e desempenho funcional (DF). **Método:** 220 pacientes ambulatoriais com câncer, que não haviam recebido nenhum tratamento antineoplásico nos últimos 30 dias, foram avaliados pelo Inventário Breve de Dor, Questionário de Dor McGill (MPQ), Inventário de Depressão de Beck, Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky e a escala de QVRS, EORTC-QLQ-c30. Os níveis plasmáticos das citocinas foram dosados através do teste imunoenzimático ELISA e comparados entre pacientes com dor leve (G1), moderada a intensa (G2) e sem dor (G3) usando a ANOVA ou o teste de Kruskal-Wallis seguido por análise de múltiplas comparações. Os pacientes do G1 e G2 apresentavam apenas dor oncológica e estavam em uso de analgésicos. Os do G3 tinham câncer, mas não apresentaram dor ou fizeram uso de analgésicos nos últimos 14 dias. 23 voluntários saudáveis (G4) foram incluídos como controle. A ANCOVA foi utilizada para avaliar o efeito das citocinas na relação dor, QVRS e DF. A análise de Árvore de Classificação e Regressão (CART) avaliou a relação entre citocinas e níveis de dor, ajustada por características clínicas, demográficas e sintomas. As correlações foram avaliadas pelos testes de Spearman e Pearson. **Resultados:** Os pacientes do G2 (n=49) apresentaram significativamente ($p<0,05$) maiores níveis de IL-6 e IL-8 que todos os demais grupos. Os níveis do TNF- α e da IL-1 β foram maiores no G2 que no G1 (n=76) e G4, mas não diferiram significativamente do G3 (n=95). Entre pacientes com dor (n=125) foram observadas correlações significativas ($p<0,05$) ou com tendência a significância entre: IL-6 e a pior dor ($r=0,23$) e o escore total do MPQ ($r=0,18$); TNF- α e os descritores afetivos do MPQ ($r=0,33$); IL-8 e escore total do MPQ ($r=0,16$); dimensão emocional da QVRS e IL-8 ($p=-0,26$) e IL-6 ($r=-0,17$); escalas de sintomas de dor e IL-6 ($r=0,21$), e de fadiga com IL-8 ($r=0,14$). A ANOVA mostrou que os pacientes do G2 tiveram significativamente pior DF e QVRS que os do G1, G3 e G4, na maioria das escalas. Segundo a ANCOVA apenas a IL-8 moderou o efeito da dor sobre a escala de perda de apetite; e independentemente aumentou a fadiga. A análise de CART selecionou o estágio da doença, a IL-8, a insônia moderada a intensa, a fadiga leve a intensa e a idade ≤ 48 anos como preditoras de dor. O maior percentual de casos com dor moderada a intensa foi observado entre os com estágio IV da doença e IL-8 $> 5,20$ pg/ml. **Conclusões:** o aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α esteve relacionado ao aumento da dor. A IL-6 e IL-8 estavam associadas à ocorrência de dor moderada a intensa. A IL-8 moderou o efeito da dor sobre a perda de apetite em pacientes com dor, não interferindo no impacto da dor sobre o desempenho funcional, a QVRS geral e os domínios físico, emocional, social e cognitivo da QVRS. A IL-8 e IL-6 estavam independentemente correlacionadas com redução da QVRS emocional e a IL-8 com piora da fadiga em pacientes com dor oncológica. Os resultados sugerem que tratamento com antagonistas/inibidores das citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α pode contribuir para o alívio da dor em pacientes com câncer.

Descritores: neoplasia, dor, citocinas, citocinas, interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa, interleucina-8, interleucina-1 beta, qualidade de vida, sintomas.

ABSTRACT

Ferreira KASL. Pain and health-related quality of life in patients with cancer: influence of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-1 β . [Thesis] São Paulo (SP): School of Nursing of University of São Paulo; 2008.

Aims: to examine the association between chronic cancer pain and the pro-inflammatory cytokines interleukin-6 (IL-6), IL-8, IL-1 β and TNF- α , as well as the interference of these cytokines in the relationship between pain, health-related quality of life (HRQOL), and performance status (PS). **Methods:** 220 cancer outpatients, who didn't receive any antineoplastic treatment in the last 30 days, were evaluated by the Brief Pain Inventory (BPI), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Beck Depression Inventory (BDI), Karnofsky Performance Scale (KPS), and a HRQOL measurement, the EORTC-QLQ-30. Plasma cytokine levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and were compared among patients with mild (G1), moderate to severe (G2) and without pain (G3) using one-way analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis followed by multiple comparison tests. Patients in G1 and G2 had only cancer pain and were using analgesics. G3 members had cancer but felt no pain and didn't use analgesics in the last 14 days. Twenty-three healthy volunteers (G4) were included as controls. ANCOVA was used to assess the effect of cytokines on the pain, HRQOL and PS relationship. Associations between pain and cytokines, adjusted by cancer symptoms and clinical and demographic characteristics were also examined using Classification and Regression Tree (CART) analysis. Correlations were assessed by Spearman's and Pearson's tests. **Results:** the IL-6 and IL-8 levels in G2 (n=49) patients was significantly ($p<0.05$) higher than of those in all other groups. The IL-1 β and TNF- α levels were significantly higher in G2 than in G1 (n=76) and G4, but not significantly different when compared with G3 (n=95). Among patients with pain (n=125), it was observed significant, or almost significant, correlations between: IL-6 with worst pain ($r=0.23$) and with the total score of MPQ ($r=0.18$); TNF- α with MPQ affective domain ($r=0.33$); IL-8 with total score of MPQ ($r=0.16$); emotional HRQOL domain and IL-8 ($p=-0.26$) and IL-6 ($r=-0.17$) and; between HRQOL pain scale and IL-6 ($r=0.21$), and fatigue scale and IL-8 ($r=0.14$). ANOVA showed that PS and HRQOL were significantly worse in G2 than in G1, G3 and G4 in most scales. According to ANCOVA, there was an interaction between pain and IL-8 that increased loss of appetite. IL-8 independently increased fatigue. CART analysis selected disease stage, IL-8, moderate to severe insomnia, mild to severe fatigue and age ≤ 48 years as markers for pain. The highest percentage of patients with moderate to severe pain was observed among those with disease stage IV and plasma level of IL-8 > 5.20 pg/ml. **Conclusions:** increase of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, IL-1 β and TNF- α was related to increase in pain. IL-6 and IL-8 were related to moderate to severe pain occurrence. IL-8 was a moderator to the pain effect on loss of appetite in patients with pain but has not interfered neither on pain effect over performance status, nor on general HRQOL nor its physical, emotional, social and cognitive domains. IL-8 and IL-6 were found to be independently correlated with the decrease of the emotional domain scores of HRQOL and the IL-8 with increased fatigue on patients with cancer pain. Results suggest that treatment with IL-6, IL-8, IL-1 β and TNF- α cytokine inhibitors/antagonists may provide pain relief in cancer patients.

Keywords: neoplasm, pain, cytokine, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-8, interleukin-1 beta, quality of life, symptom.

RESUMEN

Ferreira KASL. Dolor y calidad de vida relacionada a la salud de pacientes con cáncer: influencia de las citoquinas pro-inflamatorias TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-1 β . [Tesis] São Paulo (SP): Escuela de Enfermería de la USP; 2008.

Objetivos: Evaluar la asociación entre dolor oncológico crónico y las citocinas pro-inflamatorias interleucina-6 (IL-6), IL-8, IL-1 β e TNF- α , y la interferencia de estas citocinas en la relación entre dolor, calidad de vida relacionada con la salud (QVRS) y desempeño funcional (DF). **Método:** 220 pacientes ambulatorios con cáncer, que no habían recibido ningún tratamiento antineoplásico en los últimos 30 días, fueron evaluados a través del Inventario Breve de Dolor, Cuestionario de dolor McGill (MPQ), Inventario de Depresión de Beck, Escala de desempeño funcional de Karnofsky y la escala de QVRS, EORTC-QLQ-30. Los niveles plasmáticos de las citocinas fueron dosificados a través de la prueba inmunoenzimática ELISA y comparados entre pacientes con dolor leve (G1), moderada a intensa (G2) y sin dolor (G3) usando el ANOVA o teste de Kruskal-Wallis seguido por el análisis de múltiples comparaciones. Los pacientes del G1 y G2 solamente presentaban dolor oncológico y usaban analgésicos. Los del G3 tenían cáncer, pero no presentaban dolor o usaron analgésicos en los últimos 14 días. 23 voluntarios saludables (G4) fueron incluidos como control. El ANCOVA fue utilizado para evaluar el efecto de las citocinas en la relación dolor, QVRS e DF. El análisis del Árbol de Clasificación y Regresión (CART) evaluó la relación entre citocinas y niveles de dolor, ajustada por características clínicas, demográficas y síntomas. Las correlaciones fueron evaluadas por las pruebas de Spearman y Pearson. **Resultados:** Los pacientes del G2 (n=49) presentaron significativamente ($p<0,05$) mayores niveles de IL-6 e IL-8 que todos los demás grupos. El nivel de TNF- α y de la IL-1 β fue mayor en el G2, que en el G1 (n=76) y G4, pero no tuvo una diferencia significativa del G3 (n=95). Entre pacientes con dolor (n=125) se observaron correlaciones significativas ($p<0,05$) o con tendencia a ser significativas entre: IL-6 y el peor dolor ($r=0,23$) y la puntuación total de MPQ ($r=0,18$); TNF- α y los descriptores afectivos del MPQ ($r=0,33$); IL-8 y la puntuación total del MPQ ($r=0,16$); dimensión emocional de la QVRS e IL-8 ($p=-0,26$) e IL-6 ($r=-0,17$); escalas de síntomas de dolor e IL-6 ($r=0,21$), y de fatiga con IL-8 ($r=0,14$). La ANOVA mostró que los pacientes del G2 tuvieron significativamente peor DF y QVRS que los del G1, G3 y G4, en la mayoría de las escalas. Según la ANCOVA apenas la IL-8 moderó el efecto del dolor sobre la escala de pérdida de apetito; e independientemente aumento la fatiga. El análisis de CART indicó que el estadio de la enfermedad, la IL-8, el insomnio moderada a intenso, la fatiga leve a intensa y la edad ≤ 48 años son predictores de dolor. Un porcentaje mayor de casos con dolor moderado a intenso fue observado entre los que están en estadio IV de la enfermedad y la IL-8 $> 5,20$ pg/ml. **Conclusiones:** El aumento de las citocinas pro-inflamatorias IL-6, IL-8, IL-1 β y TNF- α estuvo relacionado al aumento del dolor. La IL-6 y IL-8 estaban asociadas a la ocurrencia de dolor moderado a intenso. La IL-8 moderó el efecto del dolor sobre a pérdida de apetito en pacientes con dolor, sin interferir en el impacto del dolor sobre el desempeño funcional, la QVRS general y los dominios físico, emocional, social y cognitivo de la QVRS. La IL-8 y la IL-6 estaban independientemente correlacionadas con reducción de la QVRS emocional y la IL-8 con empeoramiento de la fatiga en pacientes con dolor oncológico. Los resultados sugieren que el tratamiento con antagonistas/inhibidores de las citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β y TNF- α puede resultar en alivio del dolor en pacientes con cáncer.

Descriptores: neoplasia, dolor, citocinas, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-8, interleucina-1 beta, calidad de vida, síntomas.

LISTA DE TABELAS

Tabela	Título	Página
Tabela 1	Cálculo do <i>effect-size</i> para as escalas de sintomas e qualidade de vida do EORTC-QLQ-c30 em pacientes com câncer, com e sem dor. São Paulo, 2006.	80
Tabela 2	Componentes das escalas e itens do QLQ-c30 versão 3.0 e confiabilidade na amostra de pacientes com câncer do presente (n=255).	92
Tabela 3	Comparação das perdas e dos participantes do estudo segundo características sociodemográficas. São Paulo, 2007.	107
Tabela 4	Comparação das características sociodemográficas de pacientes com dor leve, dor moderada a intensa, sem dor e controles saudáveis. São Paulo, 2007.	109
Tabela 5	Comparação da renda mensal individual e familiar entre pacientes com dor leve, dor moderada a intensa, sem dor e controles saudáveis. São Paulo, 2007.	110
Tabela 6	Comparação das características clínicas relacionadas ao câncer entre pacientes com dor leve, dor moderada a intensa e sem dor. São Paulo, 2007.	113
Tabela 7	Comparação das características clínicas não-relacionadas ao câncer entre pacientes sem dor, dor leve e dor moderada a intensa. São Paulo, 2007.	115
Tabela 8	Comparação das características da dor entre os pacientes com dor leve e os com dor moderada a intensa. São Paulo, 2007.	117

LISTA DE TABELAS

Tabela	Título	Página
Tabela 9	Comparação das características do tratamento da dor entre pacientes com dor leve e com dor moderada a intensa. São Paulo, 2007.	119
Tabela 10	Comparação da frequência de indivíduos com níveis detectáveis de citocinas plasmáticas entre pacientes com dor leve, moderada a intensa, sem dor e indivíduos saudáveis. São Paulo, 2007.	121
Tabela 11	Coeficiente de correlação (r) entre os níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias entre pacientes sem dor, com dor e a amostra total de pacientes com câncer. São Paulo, 2007.	123
Tabela 12	Comparação dos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias (pg/ml) entre pacientes com dor leve, dor moderada a intensa, sem dor e controles saudáveis. São Paulo, 2007.	127
Tabela 13	Comparação dos escores de qualidade de vida e desempenho funcional entre pacientes com dor leve, dor moderada a intensa, sem dor e controles saudáveis. São Paulo, 2007.	133
Tabela 14	Resultados dos modelos de análise de covariância (ANCOVA) tendo o desempenho funcional e as escalas de qualidade de vida e sintomas como variáveis dependentes. São Paulo, 2007.	136

LISTA DE FIGURAS

Figura	Título	Página
Figura 1	Correlações entre a escala de dor do QLQ-c30 e níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias. Identificação de <i>outliers</i>	125
Figura 2	Concentrações plasmáticas médias das citocinas pró-inflamatórias em pacientes com dor, sem dor e controles saudáveis	126
Figura 3	Resultado da árvore de classificação pelo algoritmo CART (<i>Classification and Regression Tree</i>) para nível de dor em pacientes com câncer	140
Figura 4	Cascata das citocinas pró-inflamatórias	170

LISTA DE ABREVIATURAS

Sigla	Significado
ml	Mililitro
IL-8	Interleucina 8
IL-6	Interleucina-6
IL-1 β	Interleucina-1 beta
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
TGF- β 1	Fator transformador de crescimento- β 1
IL-1ra	Antagonista do receptor de interleucina-1
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
NMDA	N-metil-D-aspartato
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
APC	Células apresentadoras de antígenos
LPS	Lipopolissacarídeo bacteriano
DP	Desvio-padrão
BPI	Brief Pain Inventory
MPQ	McGill Pain Questionnaire
IDB	Inventário de Depressão de Beck
QLQ-c30	Cancer Quality of Life-core 30
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
OMS	Organização Mundial da Saúde
WHO	World Health Organization
PGE ₂	Prostaglandina E2
AINH	Antiinflamatório não-hormonal
GRD	Gânglio da raiz dorsal
SNC	Sistema nervoso central

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	21
2. OBJETIVOS	25
2.1 Objetivos Gerais	25
2.2 Objetivos Específicos.....	25
3.HIPÓTESES	26
2. REVISÃO DA LITERATURA	27
2.1 CÂNCER E DOR	27
2.1.1 Fisiopatologia da dor no câncer	31
2.2 PAPEL DAS CITOCINAS NA DOR.....	35
2.2.1 Mecanismos e células envolvidos na resposta imune e inflamação	38
2.2.2 Citocinas: mecanismos de indução e manutenção da dor	45
2.2.1 Interleucina-6.....	51
2.2.2 Interleucina-1 β	58
2.2.3 Fator de Necrose Tumoral- alfa (TNF- α).....	65
2.2.4 Interleucina-8.....	69
2.3 CITOCINAS, DOR E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE.....	73
5. CASUÍSTICA E MÉTODO	78
5.1 Tipo de estudo	78
5.2 Local e período.....	78
5.3 Amostras	78
5.3.1 Estimativa do tamanho da amostra de pacientes com câncer	79
5.3.2 Estimativa do tamanho da amostra de controles saudáveis	80
5.3.3 Critérios de Inclusão.....	81
5.3.4 Definição dos grupos de comparação.....	82
5.4 Instrumentos de coleta de dados	84
5.4.1 Questionário de avaliação das características sociodemográficas e clínicas	84
5.4.2 Inventário Breve de Dor (BPI)	85
5.4.3 Questionário de Dor McGill (MPQ).....	86
5.4.4 Inventário de Depressão de Beck (IDB).....	87

5.4.5 Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky (<i>Karnofsky Performance Status Scale - KPS</i>)	89
5.4.6 The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire “Core” 30-items (EORTC-QLQ-c30) – versão 3.0.....	90
5.4.7 Questionário de informações sobre o respondente sem dor	93
5.5 Procedimentos de coleta dos dados	93
5.5.1 Avaliação dos pacientes com dor.....	93
5.5.2 Avaliação dos pacientes sem dor e indivíduos saudáveis.....	93
5.5.3 Coleta de material para dosagem de citocinas	94
5.6 Protocolo para dosagem e quantificação das citocinas.....	95
5.7 Análises dos dados	97
7. RESULTADOS.....	105
7.1 Análise das perdas	105
7.2 Caracterização sociodemográfica	108
7.3 Caracterização clínica dos pacientes com câncer	111
7.3.1 Características clínicas relacionadas ao câncer	111
7.3.2 Características clínicas não relacionadas ao câncer	114
7.4 Caracterização da dor e seu tratamento nos pacientes com dor oncológica.....	116
7.5 Avaliação da associação entre dor e níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias.	120
7.5.1 Comparação da frequência de indivíduos com níveis detectáveis das citocinas	120
7.5.2 Correlações entre citocinas e destas com medidas de dor.	122
7.5.3 Comparação do nível plasmático das citocinas	124
7.6 Dor, citocinas pró-inflamatórias, qualidade de vida relacionada à saúde e desempenho funcional	129
7.6.1 Correlações entre níveis plasmáticos das citocinas, QVRS e desempenho funcional	129
7.6.2 Comparação do desempenho funcional e qualidade de vida entre pacientes com diferentes níveis de dor pela ANOVA	130
7.6.3 Avaliação do efeito da interação entre nível de dor e citocinas sobre a qualidade de vida e o desempenho funcional em doentes com câncer	134
7.7 Avaliação da capacidade das citocinas predizerem dor em pacientes com câncer ..	137
8. DISCUSSAO	141
8.1 Associação entre citocinas pró-inflamatórias e dor oncológica crônica.....	144

8.2 Relações entre citocinas, dor, qualidade de vida relacionada à saúde e desempenho funcional em doentes com câncer.....	182
8.3 Capacidade preditiva das citocinas para determinar dor oncológica crônica em pacientes com câncer	191
8.4 Aspectos metodológicos e limitações do estudo.....	196
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	202
10. CONCLUSÕES	203
11. IMPLICAÇÕES PARA A ENFERMAGEM.....	205
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	207
APÊNDICES.....	Erro! Indicador não definido.
ANEXOS	Erro! Indicador não definido.

1. INTRODUÇÃO

A maioria dos estudos avaliando fatores associados à presença de dor em pacientes com câncer tem focado em características clínicas relacionados ao tumor (ex. estadio da doença)(Castel *et al.*, 2007; van den Beuken-van Everdingen *et al.*, 2007), características demográficas (ex. sexo, idade, renda) (Im *et al.*, 2007), estado de saúde (ex. desempenho funcional, comorbidades) (Skaug *et al.*, 2007) e aspectos emocionais (ex. depressão, ansiedade, estresse) (Wedding *et al.*, 2008). Raros trabalhos avaliam a associação entre dor oncológica e citocinas pró-inflamatórias.

Ao revisar a literatura foram identificados apenas três estudos, que avaliaram a associação entre citocinas pró-inflamatórias e ocorrência de dor em pacientes com câncer (Fang *et al.*, 2006; Inada *et al.*, 2007; Wang G. *et al.*, 2005), embora haja diversas evidências desta associação em pacientes com dor não-oncológica e modelos animais de dor persistente, especialmente em relação as citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e o TNF- α (Pfitzenmaier *et al.*, 2003; Sachs *et al.*, 2002; Verri *et al.*, 2006; Watkins *et al.*, 1995c).

A maior parte das evidências que suportam a associação entre dor e citocinas é proveniente de estudos com modelos animais (modelos de hipernocicepção)(Cunha,Verri, 2007; Cunha *et al.*, 2005; Verri *et al.*, 2006), estudos com pacientes com afecções reumatológicas (ex. osteoartrite, artrite reumatóide, fibromialgia) (Bianchi *et al.*, 2007a; Sacerdote *et al.*, 1995; Wallace *et al.*, 2001), e com pacientes com dores neuropáticas (ex. herpes zoster, lesão medular, síndrome complexa de dor regional) (Alexander *et al.*, 2007; Davies *et al.*, 2007; Zak-Prelich *et al.*, 2003).

Alguns estudos desenvolvidos com pacientes com câncer, também têm sugerido a associação entre dor oncológica e citocinas pró-inflamatórias. Os únicos três estudos identificados avaliaram o efeito de intervenções específicas sobre a intensidade de dor e as citocinas. O primeiro estudo avaliou o efeito do tramadol sobre a produção das citocinas IL-6, IL-10 e IL-2 nas primeiras 24 horas após lobectomia pulmonar em pacientes com câncer de pulmão (n=40), sendo verificado

que o uso do tramadol resultou em aumento da IL-2 (Wang G. *et al.*, 2005); o segundo verificou que o uso endovenoso do estrôncio ($^{89}\text{SrCl}_2$) reduziu dor e níveis séricos do TNF- α em pacientes (n=42) com dor óssea (Fang *et al.*, 2006); e o terceiro analisou o efeito analgésico da infusão intratecal da betametasona sobre a dor e concentração de IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α no líquido cefalorraquidiano de pacientes com doença avançada e dor intratável decorrente de metástases vertebrais (n=13), observando redução apenas na IL-8 e da dor, mas somente em seis pacientes (Inada *et al.*, 2007). Infelizmente nenhum destes estudos comparou as citocinas entre pacientes com câncer sem dor e com diferentes níveis de dor e estes com controles saudáveis, exceto o realizado por Fang e colaboradores (Fang *et al.*, 2006).

Como diversos trabalhos vêm confirmando a hipótese de participação do sistema imune, via liberação das citocinas, na indução e manutenção de quadros de dor crônica não-relacionada ao câncer, e os estudos com pacientes com câncer são escassos internacionalmente e ausentes no Brasil, faz-se necessário testar esta hipótese nestes pacientes para que futuramente possa ser avaliado o efeito de tratamentos antagonistas ou inibidores das citocinas no controle da dor oncológica em pacientes não responsivos aos tratamentos atualmente disponíveis.

O conceito de dor crônica oncológica adotado neste estudo, não foi baseado apenas no padrão temporal de duração da dor, mas principalmente no seu mecanismo. Dor crônica foi conceituada como uma dor irreversível resultante de inflamação tecidual persistente (ex. distensão da cápsula hepática), perda tecidual (ex. amputação ou remoção cirúrgica), e/ou lesão neuropática (ex. pós-cirúrgica, lesão actínica pós-radioterapia, etc.) que induz a persistentes alterações no sistema nervoso periférico ou central e a manutenção dos mecanismos de dor (Byers, Bonica, 2001).

O aumento das citocinas tem sido relacionado não apenas à ocorrência de dor, mas também à piora da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Estudo realizado com pacientes com tumor de ovário avançado verificou que aumento nas concentrações de IL-6, no plasma e no líquido ascítico, foi correlacionado com

redução na qualidade de vida geral e física e também com menor suporte social, sugestivo de pior QVRS no domínio social (Costanzo *et al.*, 2005). Neste estudo a presença ou intensidade de dor não foram avaliadas. Mas, estudos avaliando o efeito do uso de neutralizador do TNF- α (Infliximab®) observaram melhora significativa na QVRS e redução da dor em pacientes com afecções dolorosas não oncológicas, tais como artrite reumatóide e espondilite anquilosante (Brandt *et al.*, 2003; Han *et al.*, 2007; Maini *et al.*, 2004). Os resultados destes estudos suportam a hipótese de associação entre aumento das citocinas e piora da QVRS, o que também deve ocorrer em pacientes com dor oncológica crônica.

Uma vez que alguns estudos associaram dor ao aumento de citocinas no local da lesão e no sistema nervoso central (SNC), em pacientes com dor não-oncológica (Dinarello, 1999; Watkins, Maier, 2005), e estudo com pacientes com câncer observou que dor resultou em piora da HRQV e desempenho funcional (Ferreira *et al.*, 2007a), pôde-se levantar a hipótese de que as citocinas teriam um papel mediador, através do qual a dor impactaria negativamente na QVRS de pacientes com dor oncológica crônica.

Nos pacientes com câncer, provavelmente, as citocinas poderiam estar associadas à piora da QVRS, não apenas pela sua associação com a dor, mas também por estarem associadas à ocorrência de diversos sintomas tais como fadiga (Inagaki *et al.*, 2007), perda de apetite e sintomas do comportamento de doença (*sickness behaviour*) (Dantzer, 2004). Assim, todos estes sintomas, em conjunto, resultariam em piora da QVRS e dos próprios sintomas em si, os quais são componentes das escalas de QVRS.

Esta interação entre sintomas determinando piora na QVRS foi observada em estudos internacionais e nacionais, os quais verificaram que a interação entre múltiplos sintomas em pacientes com câncer culminou em redução significativa na qualidade de vida geral e nas dimensões física, social e cognitiva, e também em piora do desempenho funcional, medido pela escala de desempenho de Karnofsky (Ferreira *et al.*, 2007b; Miaskowski *et al.*, 2007; Miaskowski *et al.*, 2006).

O efeito indutor de dor das citocinas poderia ser modulado pelo uso de alguns analgésicos. Na oncologia, onde muitos pacientes têm sua dor não aliviada, devido ao uso inadequado dos analgésicos ou por apresentarem dor de difícil controle (Cleeland *et al.*, 1994; Ferreira *et al.*, 2006a; Pimenta, 1995), alguns pacientes conseguem alívio com o uso de determinados analgésicos. Provavelmente, muitos destes fármacos produzam alívio da dor, também, via redução das citocinas pró-inflamatórias.

Estudos realizados com modelos animais, *in vitro* e com pacientes com dores agudas e crônicas não-relacionadas ao câncer, observaram que a associação entre citocinas e dor poderia ser modulada pelo uso, em doses adequadas, de alguns analgésicos não-opiídeos, opiídeos e antiinflamatórios, tais como tramadol, morfina, paracetamol, naproxeno, celecoxibe, diclofenaco, entre outros (Bianchi *et al.*, 2007a; Locatelli *et al.*, 1993; Martich *et al.*, 1991; Sacerdote *et al.*, 1995; Wang G. *et al.*, 2005). Provavelmente, nos pacientes com dor oncológica, o efeito das citocinas sobre a dor poderia ser alterado pelo uso destes analgésicos. Desta forma, seria fundamental que, ao analisar a relação entre citocinas e dor, fosse considerado o uso dos analgésicos, especialmente se estes forem utilizados conforme preconizado pela escada analgésica, proposta pela Organização Mundial da Saúde, a qual, a partir de diversas evidências, mostrou-se eficaz em aliviar a dor em pacientes com câncer (Ferreira *et al.*, 2006b).

A partir dos pontos levantados e das dúvidas acima descritas, o presente estudo foi delineado visando testar quatro hipóteses principais, as quais serão apresentadas a seguir.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Analisar as relações entre a dor oncológica, as citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α , o desempenho funcional e a qualidade de vida relacionada à saúde em doentes com câncer.

2.2 Objetivos Específicos

- Comparar os níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias entre doentes com câncer sem dor e com dor oncológica leve e moderada a intensa;
- Avaliar as correlações entre níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias, dor oncológica, qualidade de vida e desempenho funcional;
- Avaliar o efeito da interação entre nível de dor e citocinas sobre a qualidade de vida e o desempenho funcional em doentes com câncer;
- Avaliar a capacidade das citocinas plasmáticas em predizer dor oncológica crônica em doentes com câncer.

3.HIPÓTESES

O presente estudo foi delineado visando testar quatro hipóteses principais:

1. Doentes com dor oncológica moderada a intensa apresentam maiores níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α do que doentes sem dor e com dor leve;
2. Maiores níveis de citocinas estão relacionados com pior qualidade de vida, pior desempenho funcional e aumento da dor em doentes com dor oncológica;
3. A interação entre citocinas e nível de dor resulta em piora da qualidade de vida relacionada à saúde e do desempenho funcional de doentes com câncer;
4. As citocinas pró-inflamatórias são preditoras de dor em doentes com câncer.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Neste tópico será apresentada a revisão da literatura dos estudos que avaliaram a dor oncológica; a relação entre citocinas, dor e tratamento; e a relação entre qualidade de vida relacionada à saúde, dor e citocinas. Esta revisão irá subsidiar a compreensão dos objetivos e hipóteses do estudo e também dos resultados.

2.1 CÂNCER E DOR

O câncer continua a ser uma das principais causas de morte no mundo e no Brasil. Segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2008 ocorrerão 470.000 novos casos de câncer (INCA, 2007). Apesar da alta prevalência, os avanços na prevenção, detecção precoce e tratamento têm resultado em aumento da sobrevida dos pacientes com câncer (Edwards *et al.*, 2005). Mas, infelizmente, a qualidade de vida (QV) destes pacientes está freqüentemente prejudicada, e a dor, seja esta decorrente da doença ou do tratamento, é um dos sintomas que mais contribui para a deterioração da QV destes indivíduos (Caraceni *et al.*, 2004; Mantyh, 2006; 2002).

Provavelmente muitos pacientes com câncer irão experienciar dor em algum momento da evolução da doença e irão requerer algum tratamento específico (Goudas *et al.*, 2005). Em alguns estudos tem sido observado que a presença e aumento da intensidade da dor, juntamente com outros sintomas, estariam associados à menor tempo de sobrevivência, à piora da qualidade de vida e da capacidade funcional (Bakitas, 2007; Hauser *et al.*, 2006). Assim, frente ao aumento da sobrevida e aos impactos negativos da dor, é necessária uma melhor compreensão dos mecanismos associados à dor em pacientes com câncer, para que intervenções mais efetivas sejam identificadas e disponibilizadas a estes indivíduos, no sentido de possibilitar uma vida produtiva e com qualidade.

A dor é um sintoma bastante prevalente entre indivíduos com câncer, sendo relatada por 40 a 70% destes (Caraceni,Portenoy, 1999; Henry *et al.*, 2008; Larue *et al.*, 1995; Reyes-Gibby *et al.*, 2006; Yun *et al.*, 2003). Em países em desenvolvimento, apenas um pequeno percentual destes indivíduos consegue alívio parcial ou completo de dor, com variações percentuais entre 21% (Beck,Falkson, 2001) a 43,6% (Cohen *et al.*, 2005; Reyes-Gibby *et al.*, 2006; Yun *et al.*, 2003). Nos países desenvolvidos, este percentual varia de 57,2% (Ripamonti *et al.*, 2000) a 88% (Zech *et al.*, 1995).

No Brasil, a prevalência da dor é de aproximadamente 62% a 90%, a depender do estadio da doença, sendo intensa em 30% dos pacientes em tratamento e em 60% a 90% dos pacientes com câncer avançado (BRASIL, 2001; Pimenta, 1995). Infelizmente, mais que 60% destes pacientes têm sua dor tratada inadequadamente (Ferreira *et al.*, 2006a; Pimenta, 1995) .

Em pacientes com câncer, a dor pode ser proveniente de diversas etiologias e mecanismos fisiopatológicos, tendo sido identificadas diversas síndromes dolorosas (Caraceni,Portenoy, 1999). Apesar de, geralmente, não ser possível claramente identificar os mecanismos causadores da dor, convencionou-se classificá-los com base no mecanismo predominante identificado a partir das características da dor, do relato do paciente, do exame físico e dos exames laboratoriais e radiológicos. Assim, a dor oncológica, a exemplo dos outros tipos de dor, tem sido classificada como nociceptiva, neuropática e mista. Além disto, a depender da duração, a dor pode ser aguda ou crônica (Portenoy, 1992).

O conceito de dor crônica oncológica adotado neste estudo não é baseado apenas no padrão temporal de duração da dor, mas principalmente no mecanismo. Dor crônica foi conceituada como uma dor irreversível resultante de inflamação tecidual persistente (ex. distensão da cápsula hepática), perda tecidual (ex. amputação ou remoção cirúrgica), e/ou lesão neuropática (ex. pós-cirúrgica, lesão actínica pós-radioterapia, etc.) que induz a persistentes alterações no sistema nervoso periférico ou central e à manutenção dos mecanismos de dor (Byers,Bonica, 2001).

O termo dor nociceptiva é aplicado quando a dor referida é concomitante a dano tecidual, associada com lesão visceral e/ou somática identificável. A dor é denominada neuropática quando há evidência de que é associada com lesão de estruturas nervosas periféricas ou centrais, e é mantida por processos somatosensoriais aberrantes (Asbury,Fields, 1984).

A dor aguda pode ocorrer durante e após alguns procedimentos diagnósticos e alguns tratamentos antineoplásicos, especialmente o cirúrgico, a quimioterapia e a radioterapia. A dor aguda geralmente tem uma duração previsível, sendo auto-limitada e facilmente diagnosticada. Já a dor crônica geralmente tem uma duração indeterminada, não auto-limitada, sendo mais comumente decorrente de um efeito direto do tumor (Cherny, 2002; Fitzgibbon,Chapman, 2001).

A dor oncológica pode ser contínua ou intermitente, e diferentemente de outras afecções dolorosas, pode ser acompanhada por dor incidental ou episódica, que é denominada no inglês de *breakthrough pain* (Pimenta,Ferreira, 2006). Este tipo de dor é relatado por 64,8% a 93% dos pacientes em cuidados paliativos (Caraceni *et al.*, 2004; Swanwick *et al.*, 2001), sendo caracterizada por uma exacerbação transitória da dor, que ocorre em adição a uma dor persistente de base e associada à grande interferência com atividades gerais e habilidade para caminhar e trabalhar (Portenoy,Hagen, 1990). É uma dor intensa, limitada no tempo, constituindo-se em um episódio transitório de dor incontrolável, sendo mais freqüente em pacientes com dor neuropática ou somática e entre aqueles que fazem uso apenas de analgésicos não-opioides e não utilizam adjuvantes (Mercadante *et al.*, 2002). Os episódios de *breakthrough pain* são decorrentes de dor somática em 46%-67,4% das vezes, de dor visceral em 30% a 55,8%, de dor neuropática em 10% a 73%, de dor óssea em 72,8% e de etiologia mista em 16% dos pacientes com câncer (Caraceni *et al.*, 2004; Sutton *et al.*, 2002).

A maioria das dores em pacientes com câncer resulta de uma ou três causas principais: diretamente relacionada ao tumor, indiretamente relacionada ao tumor e relacionada à terapia antitumoral. Além disto, alguns pacientes podem ter dor não relacionada ao tumor e nem à terapia antineoplásica (Fitzgibbon, Chapman, 2001).

Um estudo multicêntrico realizado com pacientes com dor oncológica constatou que 92,5% tinham uma ou mais dores causadas diretamente pelo câncer e 20,8% tinham dor causada pelo tratamento (Caraceni, Portenoy, 1999). No Brasil, a maior parte dos pacientes também apresenta dor diretamente relacionada ao câncer (46 a 92%), entre os demais pacientes 12 a 29% apresentam dor indiretamente relacionada ao câncer e 5 a 20% relacionada ao tratamento antineoplásico (BRASIL, 2001).

A dor é um sintoma que é conceituado pela Associação Internacional de Estudos da Dor (IASP) como uma experiência sensorial e emocional desagradável, que é associada ou descrita em termos de lesões teciduais atuais ou potenciais (IASP, 1979). De maneira mais simples e direta, pesquisadores brasileiros propuseram que a dor seria uma percepção desagradável de uma sensação nociceptiva (Verri *et al.*, 2006). A dor abrange dois componentes: a nocicepção e a percepção. A percepção seria uma função integrativa modulada pela emoção, motivação, condição psicológica e história de vida do indivíduo e a nocicepção resultaria da lesão e conseqüente liberação de mediadores e ativação do sistema nervoso periférico e central (Verri *et al.*, 2006).

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela geração e manutenção da dor oncológica ainda não estão totalmente compreendidos. A maior parte das informações é proveniente de estudos com modelos animais e pacientes com afecções dolorosas não-oncológicas. Estas informações têm sido transpostas para a oncologia visando facilitar a compreensão da dor em pacientes com câncer e a proposição de tratamentos. Entretanto, diferentemente dos demais pacientes com dores crônicas, os pacientes com dor oncológica têm o tumor, que tem sido

associado a alterações no sistema imunológico e na resposta inflamatória (Colombo, Piconese, 2007). Desta forma, ainda faz-se necessária a investigação dos mecanismos fisiopatológicos de produção e manutenção da dor em pacientes com câncer.

2.1.1 Fisiopatologia da dor no câncer

A nocicepção, de maneira geral, decorre primeiramente, da transformação dos estímulos ambientais em potenciais de ação que, das fibras nervosas periféricas, são transferidos para o sistema nervoso central (SNC). Na dor oncológica, assim como nas demais afecções dolorosas, a percepção do estímulo ocorre via receptores nociceptivos representados pelas terminações nervosas livres das fibras sensoriais mielínicas finas A- δ e amielínicas C, as quais fazem a transdução e propagação do estímulo nocivo da periferia (ex. pele, músculos, articulações, vísceras, etc.) para o corno posterior da raiz dorsal da medula e daí para o cérebro. É na medula espinhal e nas áreas supraespinhais que ocorre a integração dos neurotransmissores pró-álgicos, fatores ambientais, fatores cognitivos e das vias inibitórias descendentes da dor com os seus neurotransmissores antálgicos.

Os nociceptores são capazes de detectar uma grande variedade de estímulos ambientais, sejam estes de natureza química, térmica ou mecânica. Para isto, são expressos diversos receptores, em sua superfície, e moléculas de transdução de sinal, intracelularmente. Após lesão ou inflamação, quando estes nociceptores são estimulados de maneira expressiva, estímulos que anteriormente não eram capazes de induzir dor/hipernocicepção, passam a fazê-lo (Verri *et al.*, 2006).

Nos pacientes com câncer, além da lesão, o próprio estroma tumoral, que inclui células tumorais e do sistema imune, tais como macrófagos, neutrófilos e linfócitos T, secreta mediadores capazes de sensibilizar ou ativar diretamente o neurônio aferente sensorial (Yan *et al.*, 2006). Dentre estes mediadores estão as prostaglandinas, a bradicinina, a endotelina, as citocinas interleucina 1 (IL-1), IL-6,

IL-18 (Verri *et al.*, 2007) e o fator de necrose tumoral (TNF- α), e os fatores de crescimento epidermóide (EGF), transformador do crescimento (TGF), de crescimento do nervo (NGF) e de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Estes mediadores podem estimular os receptores presentes na superfície dos nociceptores, incluindo receptores de prostaglandinas (EP), bradicinina (B1 e B2), receptor de endotelina (ET_AR), receptores tirosina quinase (TrkA, que são ativados pelo NGF), membros da família dos receptores transientes de membrana (TRPV1, TRPA1 e TRPV4) (Mantyh, 2006).

Outros receptores e mediadores que também são importantes para ocorrência da dor oncológica são os receptores TRPV1 e os vanilóides. No local do tumor primário e de metástase óssea, onde há atividade aumentada dos osteoclastos, pode ocorrer acidose que estimula os canais iônicos sensíveis ao ácido (*acid-sensing channels* – ASIC2/3) e os receptores TRPV1, resultando em sensibilização central e dor. Os receptores vanilóides TRPA1 e TRPV4 e o ASIC2 são sensíveis a estímulos mecânicos, tais como ocorre quando fibras nervosas sensoriais são comprimidas ou distendidas por compressão tumoral, pelo edema peritumoral ou por desestabilização ou fratura óssea (Mantyh, 2006).

Nas dores agudas, geralmente transitórias, após estimulação dos aferentes sensoriais, estes convertem o estímulo mecânico ou químico, no caso dos mediadores da dor, em impulsos elétricos (ex. potenciais de ação), que são conduzidos e propagados até o gânglio posterior da raiz dorsal. Neste local, os neurônios sensoriais excitam os neurônios da raiz dorsal via liberação de glutamato na fenda sináptica, resultando em ativação dos receptores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolapropionico) e conseqüente despolarização e sensibilização central, que facilitam a transmissão do estímulo doloroso, via medula espinhal, para estruturas superiores do sistema nervoso central, resultando na percepção e consciência da dor pelo paciente (Costigan, Woolf, 2002; Mantyh, 2006; Miaskowski, 2004).

Nas dores crônicas, a manutenção da estimulação dos nociceptores resulta hipersensibilidade no local da lesão e nas áreas adjacentes; em aumento da

responsividade do SNC, devido à sensibilização dos neurônios do corno posterior da medula; e perda da habilidade do sistema supressor de dor em modular e inibir os estímulos dolorosos. Esta sensibilização central é mediada principalmente pela estimulação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que se tornam altamente responsivos ao glutamato e aspartato, resultando em despolarização de canais iônicos com conseqüente influxo de cálcio no meio intracelular, ativação de proteínas quinases, aumento da excitabilidade neuronal e mudanças no limiar de responsividade dos neurônios a estímulos dolorosos (Woolf, Salter, 2000).

Felizmente, não há apenas mecanismos de indução de dor; há também vias descendentes, receptores, neurotransmissores e peptídeos que atuam inibindo e modulando os estímulos nociceptivos e a dor. Os mecanismos de regulação da dor são tanto centrais como periféricos. Centralmente são representados pelas vias descendentes inibitórias partindo do hipotálamo-mesencéfalo-ponte-bulbo até a medula espinhal onde ocorre a inibição da dor. Os principais neurotransmissores nestas vias são os peptídeos opióides, a noradrenalina, a serotonina e seus receptores. Periféricamente, no local da lesão ou inflamação, a inibição da dor é produzida pelas citocinas antiinflamatórias (Cunha *et al.*, 2000; Lorenzetti *et al.*, 2001; Vale *et al.*, 2003) e pela interação entre opióides-derivados de leucócitos e terminações nervosas periféricas que contêm receptores opióides (Machelska, 2007; Machelska *et al.*, 2003; Rittner *et al.*, 2001; Smith, 2003).

Os mecanismos inibitórios da dor são regulados por diversos neurotransmissores e receptores que são expressos na raiz dorsal da medula espinhal. Dentre estes pode-se citar o ácido gama-aminobutírico (GABA), os opióides endógenos (ex. endorfinas, encefalinas e dinorfinas), a noradrenalina, a serotonina, a glicina e os canabinóides (Machelska, 2007; Woolf, Salter, 2000). Estes mecanismos são bloqueados pela ativação dos receptores NMDA e aumento do influxo de cálcio intracelular nas estruturas nervosas pós-sinápticas (Woolf, Salter, 2000).

O controle inibitório da dor também é exercido por vias descendentes do cérebro após estimuladas por alguns neurotransmissores, tais como a dinorfina,

sendo responsável por redução da transmissão do impulso doloroso para o SNC e promoção da analgesia (Costigan, Woolf, 2002).

Além dos mecanismos fisiológicos normais de inflamação, dor e reparo, quando o estímulo doloroso é mantido podem ocorrer mudanças no limiar de dor e na responsividade do SNC ao estímulo doloroso. Estas mudanças são decorrentes de alterações nas propriedades funcionais e expressão de receptores e canais iônicos responsivos a estímulos nociceptivos, denominado de plasticidade neuronal, e podem resultar em aumento da sensibilidade dolorosa e, conseqüentemente, inflamação/dor crônica (Miaskowski, 2004; Woolf, Salter, 2000). Modificações e manutenção do estímulo doloroso podem conduzir ao aumento da sensibilidade neuronal a dos mediadores inflamatórios, tais como citocinas pró-inflamatórias, e aumento da susceptibilidade a sensibilização periférica (Woolf, Salter, 2000).

Apesar do tumor e da própria lesão tecidual ou de terminações nervosas pós-cirurgia serem capazes de estimular a produção de diversos peptídeos indutores de dor, em especial as citocinas, ainda não está claro se estas realmente participariam da indução e manutenção dos estados de dor crônica em pacientes com câncer, como ocorre em outras afecções dolorosas crônicas, a exemplo das reumatológicas (Brennan, 1994).

A visão clássica da dor fez com que muitos estudos, até meados da década de 80, focassem apenas no papel do sistema nervoso como mediador da dor, sendo o foco principal nos mecanismos de sensibilização das terminações nervosas periféricas; na formação de locais de ativação e potenciais ectópicos; no papel da ativação do sistema nervoso simpático; nos mediadores de estimulação direta das terminações nervosas periféricas (ex. bradicinina, substância P, prostaglandinas, etc.); e no papel da cascata NMDA- óxido nítrico – prostaglandina na estimulação da medula espinhal (Watkins *et al.*, 1995c). Mas, nas últimas décadas, diversos estudos têm mostrado o importante papel que o sistema imunológico e as citocinas pró-inflamatórias desempenham na indução de dores agudas e manutenção de dores

crônicas de origem neuropática e nociceptiva (Brennan, 1994; Verri *et al.*, 2006; Watkins, Maier, 2005; Zhang, Huang, 2006).

Evidências provenientes de diversos estudos realizados com modelos animais mostraram que as citocinas poderiam induzir dor por diversos mecanismos. Dentre estes, via ativação das terminações nervosas periféricas, estimulação direta do gânglio da raiz dorsal, indução da produção de citocinas por células do sistema nervoso central (SNC), estimulação de células da glia e indução da síntese de importantes mediadores da dor, tais como prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas (Cunha *et al.*, 2005; Poole *et al.*, 1999; Sachs *et al.*, 2002; Watkins, Maier, 2005). Este último mecanismo ocorreria por ação integrada de diversas citocinas, sendo denominada de cascata das citocinas pró-inflamatórias incluindo TNF- α , IL-1 β , IL-8 e IL-6, que teria suas ações moduladas pela liberação paralela de citocinas antiinflamatórias, tais como IL-10, IL-13 e IL-4 (Poole *et al.*, 1999; Sachs *et al.*, 2002; Vale *et al.*, 2003; Verri *et al.*, 2006).

Provavelmente, as citocinas pró-inflamatórias teriam grande importância na dor oncológica, o que justifica a melhor compreensão da sua participação na indução e manutenção desta dor, para que futuramente possa ser alvo para novos fármacos, e resultar em melhora da qualidade de vida dos pacientes com câncer.

2.2 PAPEL DAS CITOCINAS NA DOR

As citocinas, de maneira geral, podem ser definidas como uma família de hormônios polipeptídicos ou peptídeos regulatórios secretados por leucócitos (macrófagos, células dendríticas, linfócitos e mastócitos) e por diversas outras células do corpo em resposta a diferentes estímulos inflamatórios, lesão tecidual e de estruturas nervosas e também em resposta a outras citocinas. São liberadas em sequência por vários tipos de células, sendo responsáveis pela produção de mediadores envolvidos na indução de sinais e sintomas de inflamação, da dor, da hipernocicepção e da reação de fase aguda, também denominada de

comportamento de doença (*sickness behaviour*) (Dantzer, 2004; Lowell, 2000; Verri *et al.*, 2007; Vilcek, 1998; Watkins *et al.*, 1995c).

São proteínas de sinalização intercelular que têm ação regulatória pleiotrófica sobre as células hematopoiéticas e terminações nervosas periféricas, regulando não apenas as respostas inflamatórias e imunológicas locais e sistêmicas, como também a cicatrização de feridas e outros processos via ativação da transcrição de genes específicos (Oppenheim, Ruscetti, 2000; Vilcek, 1998; Watkins, Maier, 2005).

A maioria das citocinas é constituída por polipeptídios ou glicoproteínas de baixo peso molecular (entre 5 e 140 kDa), que não são produzidas constitutivamente em grande quantidade, mas apenas após alguns estímulos específicos que induzem uma síntese transitória, que as caracteriza por uma curta meia-vida (Verri *et al.*, 2006).

O tempo de ação das citocinas é geralmente curto e decorrente da ligação destas a receptores transmembrânicos específicos localizados na superfície celular, que fosforilam segundos mensageiros citoplasmáticos, os quais estimulam fatores de transcrição nuclear (ex. NFkappaB), resultando na gênese de proteínas associadas com a proliferação celular, a resposta de fase aguda, produção de mediadores envolvidos na indução de sinais e sintomas da inflamação e dor, entre outras funções nas suas células-alvo (Verri *et al.*, 2006; Vilcek, 1998). Os processos de ativação de receptores e sinalização intracelular serão descritos mais detalhadamente nas sessões referentes a cada citocina especificamente.

As citocinas geralmente atuam em curtas distâncias, tendo uma ação autócrina ou parócrina nos tecidos locais, e ocasionalmente podem ser liberadas na circulação sanguínea e irem atuar em locais distantes. São, geralmente, produzidas por diversas células e a mesma citocina pode ser produzida por células diferentes e ter efeitos redundantes ou superpostos com outras citocinas, o que dificulta a identificação do papel específico de cada uma (Lowell, 2000; Vilcek, 1998).

As informações hoje disponíveis em relação às funções de cada citocina específica foram provenientes, em sua maioria, de estudos *in vitro*, com culturas de

células, e *in vivo*, com animais *knockout* gênicos para citocinas específicas ou com o uso de antagonistas ou anticorpos contra algumas citocinas, tais como fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β), entre outras (Cunha *et al.*, 2003). Assim, pode ser perigoso fazer extrapolações para avaliar o seu papel em humanos.

A família das citocinas inclui os fatores derivados de linfócitos, denominados de linfocinas, os fatores derivados de monócitos e macrófagos, as monocinas, os fatores estimulantes de colônias hematopoéticas, os fatores de crescimento do tecido conectivo e as quimiocinas quimiostáticas (Oppenheim, Ruscetti, 2000; Vilcek, 1998).

A denominação das citocinas vem sendo modificada desde 1978 devido ao crescente número de citocinas identificadas, a diversidade de nomes atribuídos a proteínas com estruturas e funções semelhantes e a dificuldade para nomeá-las de maneira homogênea. Em 1978, em evento realizado próximo à cidade de Interlaken, Suíça, alguns pesquisadores propuseram uma nomenclatura única e neutra, que considerando as semelhanças estruturais passou a nomeá-las como interleucinas acompanhada por números, que consideram a ordem de descoberta. As citocinas foram também agrupadas em algumas famílias, dentre estas a da interleucina-6/interleucina-12, que incluem ambas citocinas; a dos fatores de necrose tumoral (TNF), que inclui o TNF- α , Fas, entre outras; a das interleucinas-1, que inclui IL-1 β , IL-1 α , IL-18 e o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra); e a das quimiocinas, que abrange a IL-8 e outras (Vilcek, 1998).

As interleucinas (IL) dividem-se em pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. As primeiras incluem a IL-6, a interleucina-8 (IL-8), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e a interleucina-1 (IL-1 β) estando associadas à indução e manutenção de quadros de dor/hipernocicepção aguda e crônica/persistente (Cunha *et al.*, 2005; Sachs *et al.*, 2002). As anti-inflamatórias abrangem a IL-10, IL-4, IL-13, o antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1ra) e o fator transformador de crescimento- β 1 (TGF- β 1) (Cunha *et al.*, 2000; Vale *et al.*, 2003). Os linfócitos T e os macrófagos constituem as principais células sintetizadoras de interleucinas durante a resposta

imunológica celular, apresentando diversas funções e, dentre estas, a ativação de linfócitos B, a indução do crescimento e da diferenciação celular, a resposta de fase aguda e a inflamação. Além disto, têm sido associadas à ocorrência de dor, fadiga, depressão e outros sintomas em pacientes com câncer (Cleeland *et al.*, 2003; Omoigui, 2007).

O **papel das citocinas** na indução e manutenção da nocicepção e da dor ainda não está completamente esclarecido. Assim, para facilitar a compreensão e subsidiar hipóteses em relação ao papel das citocinas na dor oncológica, é fundamental conhecer os **mecanismos envolvidos na resposta imune e na inflamação**, assim como as células do sistema imune, por serem estas que secretam as citocinas envolvidas nestes dois processos.

2.2.1 Mecanismos e células envolvidos na resposta imune e inflamação

O sistema imune é responsável primordialmente pela defesa do organismo contra patógenos e antígenos, e pelos processos de reparo tecidual. As suas atividades são executadas por células denominadas de leucócitos, as quais atuam em diferentes momentos da resposta imune e respondem a estímulos distintos.

A depender do tipo de resistência (imunidade) que os leucócitos conferem, a resposta imune pode ser classificada em dois sistemas funcionais, que são mais ou menos distintos: a imunidade não-específica (inata) e a específica (adquirida). Estes dois sistemas atuam em conjunto e de maneira interdependente (Janeway *et al.*, 2005b).

Na imunidade inata estão envolvidos principalmente células fagocitárias mononucleares (macrófagos/monócitos) e os granulócitos (ex. neutrófilos). Já a imunidade adquirida é exercida principalmente pelos linfócitos (linfócitos T e linfócitos B) (Janeway *et al.*, 2005b). Nas duas há participação ativa de citocinas pró

e antiinflamatórias secretadas por células fagocitárias e por linfócitos (Watkins *et al.*, 1995c).

As citocinas produzidas pelos leucócitos também regulam a migração e atividade dos próprios leucócitos. Em estudo realizado com modelo animal de hipernocicepção (coelhos) foi observado que após o estímulo inflamatório, os leucócitos foram umas das principais fontes produtoras de TNF- α , interleucina-8 (IL-8), IL-1 β e do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), e quando foram utilizados antagonistas destas citocinas, a migração dos leucócitos foi significativamente reduzida, bem como a síntese das citocinas, sugerindo assim o importante papel das células do sistema imune na dor e das citocinas pró-inflamatórias na regulação do sistema imune (Matsukawa *et al.*, 1998).

A compreensão dos mecanismos de funcionamento e de ativação das células da reposta imune inata e adquirida é fundamental para entender a síntese das citocinas e o seu papel na mediação da dor em humanos.

1) Imunidade Inata

As células fagocitárias desempenham a maior parte das atividades observadas na imunidade inata. Estas células estão presentes nos diversos tecidos humanos, as quais pertencem a uma única linhagem de células denominada de sistema mononuclear fagocítico e derivam de um leucócito circulante denominado monócito, que uma vez estabelecido nos tecidos, passa a ser denominado de macrófago (Janeway *et al.*, 2005b).

No maior parte dos tecidos em condições normais a concentração da série monócitos-macrófagos é pequena. Todavia, em alguns tecidos os macrófagos estão constantemente em elevadas concentrações, sendo conhecidos por nomes específicos, tais como as células de Kupffer no fígado, os osteoclastos nos ossos, as células da micróglia no cérebro e as células sinoviais do tipo A na sinóvia (Parslow, Bainton, 2000).

Os macrófagos e células dendríticas teciduais procedem a uma contínua vigilância a partir da coleta, por pinocitose, de matérias do meio extracelular. Assim,

ao depararem-se com certos microorganismos ou partículas inertes como produtos da degradação tecidual do hospedeiro ou com componentes protéicos do sistema complemento, os macrófagos os reconhecem pela ligação destes a receptores de superfície denominados de toll-like (TLR) (Janeway *et al.*, 2005b; Kohnman *et al.*, 2002).

Após o reconhecimento, os macrófagos são ativados e passam a sintetizar e secretar diversos mediadores, tais como óxido nítrico (NO), citocinas (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , etc), quimiocinas (ex. IL-8), entre outros. A ativação dos macrófagos por polissacarídeos, que é um componente da parede celular de bactérias gram-positivas, resulta em produção da citocina pró-inflamatória IL-1, a qual é capaz de induzir a sua própria síntese e também a de outras citocinas, tais como a IL-6 e a TNF- α (Kohnman *et al.*, 2002). A ativação dos macrófagos também pode ser induzida por outras citocinas, principalmente interferon gama (IFN- γ), liberadas por linfócitos do tecido adjacente (Janeway *et al.*, 2005b; Parslow, Bainton, 2000).

Algumas citocinas liberadas pelos monócitos/macrófagos tais como a IL-6, IL-1 e TNF- α ativam os hepatócitos e induzem a resposta de fase aguda hepática. Esta resposta é caracterizada por um componente periférico caracterizado pelo aumento temporário da síntese de diversas proteínas séricas, tais como proteína C-reativa, proteína de ligação a manose, proteína amilóide P sérica e fatores do complemento C3 e B, e também por um componente central que inclui febre, ativação do eixo hipotálamo- hipófise-adrenal e sintomas comportamentais de doença que incluem fraqueza/fadiga, dificuldade para concentração (alteração cognitiva), redução do apetite (anorexia), ansiedade, depressão e letargia (Kohnman *et al.*, 2002; Parslow, Bainton, 2000).

O componente central da resposta de fase aguda tem sido denominado de comportamento de doença, do inglês "*sickness behaviour*", sendo muito freqüentemente também acompanhado por dor, que alguns autores consideram como uma parte integral do *sickness behaviour* ou mesmo o principal determinante dele (Dantzer, 2004; Watkins, Maier, 2000). Este conjunto de sintomas, provavelmente é observado devido à ação pleiotrófica e redundante de muitas das

citocinas, que fazem com que os sintomas compartilhem mecanismos semelhantes (Cleeland *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004).

As citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1 liberadas pelos macrófagos também desempenham papel fundamental na continuação da resposta imune ou inflamatória, por atuarem na promoção da proliferação, diferenciação e estabelecimento da função efetora dos linfócitos (Parslow, Bainton, 2000).

A participação das células fagocitárias na resposta imune ocorre desde o início, visto serem estas as primeiras células que migram para o local da lesão, quando já não estão lá localizadas, tais como as células da glia. Ao ocorrer uma lesão tecidual, seja física, química, térmica ou infecciosa há liberação imediata de mediadores vasoativos, por células da área lesada, que induzem vasodilatação, tais como histamina, prostaglandinas (PG) e óxido nítrico (NO), e que induzem aumento de permeabilidade vascular, tais como histamina, bradicinina, leucotrienos e fator de ativação plaquetária. Além disto, ocorre a liberação de fatores quimiotáticos, tais como citocinas quimiocinas pelas células endoteliais e tecidos lesados (Janeway *et al.*, 2005b). Dentre estes mediadores, a bradicinina também estimula a produção de uma cascata de citocinas pró-inflamatórias, que inclui TNF- α , IL-8, IL-6 e IL-1 β culminando na liberação de prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas e indução de hipernocicepção e dor (Cunha *et al.*, 1992; Cunha, Verri, 2007).

Estes eventos facilitam a marginação de leucócitos ao endotélio e a migração para o local da lesão, desencadeando a chamada resposta imunológica celular ou inata e a inflamação aguda. Embora todos os tipos de leucócitos contribuam para a defesa do hospedeiro, nesta etapa os neutrófilos, a série monócitos-macrófagos e os linfócitos T são particularmente importantes. A migração destes leucócitos é também estimulada por quimiocinas tais como a IL-8, a qual também é importante mediadora da dor (Cunha *et al.*, 1991; Remick, 2005; Wuyts, 1998).

Os macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, ao fagocitarem antígenos específicos podem ser efetores da resposta imune, ao realizarem a destruição direta dos antígenos, ou podem atuar como células apresentadoras de antígenos (APC),

promovendo a ativação dos linfócitos, via ligação destes às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) da superfície destas células. A apresentação de antígeno aos linfócitos também pode ser realizada pelas demais células do corpo, em algumas situações, quando podem atuar como APCs (Janeway *et al.*, 2005b).

2) Imunidade adquirida (Específica)

As principais células da imunidade adquirida são os linfócitos, os quais são células essenciais para a atividade do sistema imune. Estas células são inicialmente produzidas no timo e na medula óssea e migram para os órgãos linfóides periféricos (baço, linfonodos e amígdalas) de onde são liberados durante a resposta imune (Parslow, 2000).

Para que ocorra a liberação dos linfócitos durante a resposta imune é primeiramente necessário, que os linfócitos sejam ativados. Os linfócitos são ativados a partir do reconhecimento de antígenos apresentados por células fagocitárias e também por algumas células do corpo, que são denominadas de células apresentadoras de antígenos (APCs).

Após a lesão tecidual, as células dendríticas migram, via vasos linfáticos, para os linfonodos periféricos, onde apresentam antígenos, como fragmentos peptídicos ligados as MHC classe II, aos linfócitos maduros e também liberam citocinas, tais como a IL-1, que atuam de maneira autócrina aumentando a expressão superficial de MHC classe II nas células dendríticas e de forma parócrina sobre as células T induzindo produção de IL-2 e proliferação (Banchereau *et al.*, 2000; Janeway *et al.*, 2005a; Parslow, Bainton, 2000).

O reconhecimento dos antígenos pelos linfócitos T efetores ocorre devido à presença de proteínas de superfície denominadas de receptores de células T (TCR). É a partir do contato dos TCRs com os antígenos apresentados pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) que ocorre ativação dos linfócitos (Imboden, 2000). Os TCRs são sempre expressos em associação com outros cinco polipeptídeos de superfície transmembrânicos denominados de complexo CD (abreviatura de

cluster of differentiation), que inclui a CD3, CD4, CD2 e CD8. As cadeias de CD estão envolvidas na transdução de sinais e permite ao TCR converter o reconhecimento da combinação antígeno-MHC (Imboden, 2000).

A maioria dos linfócitos que expressa a proteína CD8 possui atividade citotóxica (células T_C) e a que expressa CD4 geralmente não é citotóxica, e atua como células T auxiliares (células T_H) promovendo a proliferação, maturação e função imunológica de outros tipos celulares, tais como linfócitos B, macrófagos e linfócitos T citotóxicos, via liberação de linfocinas e IL-2 (Parslow, 2000). Os linfócitos CD4⁺ reconhecem antígenos ligados as MHC classe II e os CD8⁺ MHC classe I (Imboden, 2000). Estes linfócitos, juntamente com os macrófagos, constituem os tipos primários de células envolvidas na resposta imunológica mediada por células, que não é direcionada a alvos específicos, mas a qualquer substância estranha ao organismo (Janeway *et al.*, 2005a).

Nos pacientes com miopatias inflamatórias, tais como polimiosite e dermatomiosite, há uma grande expansão clonal dos linfócitos CD8⁺ e aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias (Dalakas, 2006).

Os linfócitos, ao reconhecerem os antígenos apresentados pelas MHC classe I (presente em todas as células do corpo) ou classe II, tornam-se ativados e passam a sofrer vários ciclos sucessivos de divisão celular (mitose) no decorrer de um período de vários dias via ativação de proteínas tirosino-quinases (PTK) citoplasmáticas, da fosfolipase C- γ 1 e outros mediadores intracelulares. As células T ativadas diferenciam-se em duas linhagens de células-filha: as células efetoras, que atuam na defesa do organismo e têm uma vida curta, e os linfócitos de memória que retornam ao estado de repouso e vivem por longos períodos (Parslow, 2000). As células T efetoras são capazes de produzir uma grande variedade de citocinas. Estes células T efetoras maduras diferenciam-se em ao menos duas linhagens, as Th1 e Th2, e migram para o local da lesão.

A população de células T_H efetoras Th1 e Th2 podem ser diferenciadas pelas citocinas que secretam e por estimularem respostas específicas. As células Th1 produzem principalmente IL-2, IFN- γ e TNF- β . Estas citocinas, de maneira geral,

promovem a defesa via ativação de macrófagos e outros fagócitos. As Th2 produzem as interleucinas (IL) 4, 5, 6, 10 e 13, que atuam associadas para promover a quimioatração de células B, mastócitos, basófilos e eosinófilos; e para promover o crescimento e a diferenciação destes tipos celulares no local da resposta imunológica (Imboden, 2000).

Os linfócitos T efetores, principalmente Th1, de maneira geral, ao chegarem ao local da lesão, liberam diversas citocinas, tais como IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α e quimiocinas que promovem a ativação de células B; quimiotaxia de leucócitos, particularmente linfócitos e macrófagos; ativação dos macrófagos; deposição de fibrina; e dor (Watkins *et al.*, 1995c). Além disto, as citocinas também atuam sobre as células teciduais promovendo a transcrição de mediadores da dor ou causam dor via outros mecanismos que serão descritos a seguir (Parslow, Bainton, 2000). Em estudo realizado com pacientes com dor pélvica crônica, foi verificado que o número de células Th1 e a relação Th1/Th2 foram significativamente maiores que em indivíduos saudáveis, sugerindo a participação destas células na dor e na inflamação (Liu *et al.*, 2006).

As citocinas produzidas por linfócitos e células fagocitárias desempenham importante papel na mediação da dor crônica e outros sintomas. Assim, a compreensão dos mecanismos de indução e manutenção da dor é fundamental para subsidiar a formulação de fármacos que possam inibir a ação ou síntese destas citocinas e resultar em alívio da dor.

Já estão disponíveis no mercado antagonistas específicos de algumas das citocinas pró-inflamatórias, tais como o Infliximab e o Adalimumab (anticorpo anti-TNF), o etanercept (inibidor da ligação do TNF- α ao receptor), a talidomida (inibe a síntese e sinalização do TNF), o BE-8 e o CNTO 320 (anticorpo anti-IL-6), o ABX-IL8 (anticorpo anti-IL-8) (Yan *et al.*, 2006). Assim, a melhor compreensão da participação destes mediadores na dor crônica e principalmente na dor oncológica, irá auxiliar na indicação destes fármacos para o controle da dor de pacientes com

dor oncológica, podendo ser uma alternativa ao tratamento das dores de difícil controle.

2.2.2 Citocinas: mecanismos de indução e manutenção da dor

Os mecanismos pelos quais as citocinas induzem dor não estão totalmente esclarecidos, mas alguns estudos têm sugerido que seria por: 1) Estimulação direta do sistema nervoso central via barreira hematoencefálica; 2) Estimulação direta das terminações periféricas; 3) Estimulação direta do gânglio da raiz dorsal; 4) Indução da produção de citocinas por células do sistema nervoso central (glia); e 5) Indução da síntese de mediadores da dor por uma cascata de citocinas (Cunha *et al.*, 1992; Cunha *et al.*, 2005; Dantzer, 2004; Konsman *et al.*, 2002; Watkins, Maier, 2005).

A primeira hipótese de que as citocinas induziriam dor por cruzarem a barreira hematoencefálica e estimularem diretamente o sistema nervoso central é considerada por alguns autores como pouco provável, visto que citocinas tais como a IL-1 β , IL-8, IL-6 e TNF- α são proteínas lipofóbicas e de grande tamanho (Dantzer, 2004; Konsman *et al.*, 2002; Maier, Watkins, 2003; Watkins *et al.*, 1995b).

Além disto, estudo avaliando a capacidade da IL-6 cruzar a barreira hematoencefálica de murinos, verificou que do volume infundido na veia jugular apenas 16% da IL-6 foi identificada intacta no cérebro e 50% no líquido cefalorraquidiano, sugerindo que a IL-6 pode cruzar a barreira hematoencefálica, mas ocorre uma grande degradação e talvez a quantidade que permanece intacta não seja suficiente para induzir dor e as demais respostas observadas após a infusão periférica de IL-6 (Banks *et al.*, 1994). Desta forma, foi proposta uma hipótese alternativa, mas ainda considerando que as citocinas seriam transportadas pela corrente sanguínea até o sistema nervoso central.

Um das hipóteses alternativas é que as citocinas atuariam sobre estruturas cerebrais localizadas onde a barreira hematoencefálica é permeável (capilares fenestrados), tais como os órgãos circumventriculares. Nestes locais as citocinas poderiam atuar sobre os astrócitos e induzir a síntese e liberação de mediadores

secundários, tais como o óxido nítrico e as prostaglandinas E2. Estes mediadores poderiam difundir-se livremente no cérebro e atingir os núcleos paraventriculares e a área medial pré-óptica do hipotálamo induzindo os sintomas de dor, febre, e outros que compõem o *sickness behaviour* (Dantzer, 2004).

A hipótese acima foi levantada a partir da observação dos resultados de estudo desenvolvido com ratos. Neste estudo, após a infusão endovenosa de IL-1 β em ratos houve aumento da concentração plasmática de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), o qual é liberado pela hipófise após estimulação hipotalâmica (liberação do hormônio liberador de corticotrofina-CRH). Entretanto, após ser realizada lesão, por radiofrequência, da área pré-óptica e também após administração de indometacina ou do antagonista da PGE₂, a resposta a IL-1 β foi abolida. A síntese foi aumentada após a administração de PGE₂ diretamente na área pré-óptica, sugerindo que o efeito da IL-1 seria mediado pela produção central de PGE₂ (Katsuura *et al.*, 1990).

A hipótese apresentada acima pode parecer plausível, porém alguns autores argumentam que este mecanismo talvez não seja o único responsável pela comunicação das citocinas com o cérebro, visto que muitas vezes pacientes apresentam dor e outros sintomas sem apresentarem níveis plasmáticos das citocinas (Wesseldijk *et al.*, 2007). Além disto, apesar dos monócitos, que são os fagócitos circulantes, poderem produzir citocinas pró-inflamatórias que circulam no sangue e podem atingir locais distantes, a maioria das citocinas é produzida no local da lesão e atua localmente, visto que não são hormônios e têm ação principalmente autócrina e parácrina (Dantzer, 2004; Konsman *et al.*, 2002).

Outro argumento é que estudos realizados com animais mostraram que após estímulo periférico (dor óssea decorrente de metástases) ocorreu síntese central (gânglio da raiz dorsal) de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-1 β em ratos (Zhang *et al.*, 2005). E após lesão de nervos sensoriais houve indução da produção de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e óxido nítrico pelas células da glia da medula espinhal de camundongos (Kim *et al.*, 2007). Assim, outros mecanismos têm sido

propostos, e poderiam atuar em conjunto mediando as repostas induzidas pelas citocinas.

Um destes mecanismos seria via **ativação das terminações nervosas periféricas**. Esta hipótese foi levantada a partir de estudos também realizados com modelos animais, onde foi observado que após lesão do nervo vago diafragmático, a hiperalgesia e a aversão a alimentos induzida pela administração intraperitoneal de IL-1 β , TNF- α ou LPS (lipopolissacarídeo) foram abolidas (Fleshner *et al.*, 1995; Goehler *et al.*, 1995; Maier *et al.*, 1998). Além disto, em estudo realizado com ratos foi observado que após injeção intraplantar de IL-2 ocorreu hiperalgesia e aumento da expressão dos receptores da IL-2 nos neurônios das fibras nervosas pequenas e médias (Song *et al.*, 2000). Outro estudo avaliou a expressão dos receptores de IL-6 em neurônios simpáticos periféricos, observando que esta expressão foi aumentada com a infusão do TNF- α , mas o efeito do TNF- α foi abolido pela dexametasona (Marz *et al.*, 1996). Assim, foi proposto que as citocinas pró-inflamatórias induziriam dor via excitação dos neurônios sensoriais periféricos e posterior ativação do SNC (Maier, Watkins, 2003; Watkins, Maier, 2005).

Um terceiro mecanismo de comunicação do sistema imune com o SNC seria via **estimulação indireta do gânglio da raiz dorsal** (GRD). No GRD em adição aos neurônios há células do sistema imune tais como macrófagos e células dendríticas. E após lesão de nervo periférico (ex. nervo ciático) e também lesão do GRD resultou em aumento da migração de células T para a medula espinhal e aparentemente estas células invadiram o GRD via vasos sanguíneos e as meninges (Hu, McLachlan, 2002). Ao ocorrer lesão periférica da terminação nervosa ocorreria estimulação retrógrada do GRD via liberação de ATP e óxido nítrico, que ativariam estas células do sistema imune, que liberariam citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento, induzindo dor (Watkins, Maier, 2005; Watkins *et al.*, 1995c).

Uma segunda hipótese para ativação do GRD advém de estudo que observou que a presença de lesão no nervo periférico ou na medula espinhal induziu o recrutamento de células do sistema imune para dentro do GRD

(Hu,McLachlan, 2002). Estas células recrutadas ou a ativação das células do sistema imune local resultaria na liberação de citocinas pró-inflamatórias. E segundo estudo realizado com cultura de células do gânglio dorsal da medula espinhal, foi demonstrado que após infusão da IL-1 β ocorreu liberação de substância P e esta foi potencializada pela co-administração da IL-1 com o óxido nítrico. Esta ação da IL-1 foi inibida pela co-incubação com inibidor seletivo de ciclooxygenase-2, sugerindo que a estimulação da produção de substância P pela IL-1 era precedida pela produção de prostaglandinas (Morioka *et al.*, 2002).

Um quarto provável mecanismo de indução de dor pelas citocinas seria associado à liberação central das citocinas pró-inflamatórias pelas células da glia. Estudo realizado com ratos verificou que após indução de hiperalgesia houve aumento da concentração do TNF- α no líquido cefalorraquidiano (Bianchi *et al.*, 2007b). Esta produção central poderia ser via síntese de citocinas pelas células da glia, visto que estudos realizados com modelo animal observaram que a partir de estímulo inflamatório periférico ocorreu aumento da expressão de TNF nas células de Schwann (Wang *et al.*, 2007). E em modelo de animal de radiculopatia, foi observado que o aumento da alodínia mecânica foi acompanhada por aumento da expressão de IL-1 β na medula espinhal, bem como o aumento da ativação dos astrócitos, mas não da micróglia (Hashizume *et al.*, 2000).

Alguns pesquisadores que estudam a relação entre citocinas e dor, a exemplo de Watkins e Maier, afirmam que a ativação das células da glia e a conseqüente liberação das citocinas pró-inflamatórias desempenhariam papel fundamental na produção e manutenção de estados de dor crônica, especialmente de dor neuropática (Watkins, Maier, 2005; Watkins, Maier, 2003).

As células da glia após serem ativadas poderiam facilitar a ocorrência e manutenção da dor via: 1) aumento da excitabilidade e “windup” dos neurônios do gânglio posterior da raiz dorsal; ou 2) via efeito indireto nas funções neuronais nociceptivas, tais como potencializando a eficácia da abertura dos canais NMDA (N-metil-D-Aspartato), e potencializando a ativação dos receptores NMDA pós-

sinápticos via liberação de glutamato e ácido homocisteico pelos astrócitos que resultaria em sensibilização central (Okuse, 2007).

Um quinto mecanismo que poderia explicar o mecanismo pela qual as citocinas induzem hipernocicepção e dor seria via estimulação da síntese de eicosanóides e aminas simpaticomiméticas por uma cascata de citocinas pró-inflamatórias.

Para realizar esta estimulação, as citocinas atuariam em uma cascata de citocinas, conforme proposto por Cunha e colaboradores (1999), a partir de estudos com modelos animais (Cunha *et al.*, 1992). Segundo esta teoria, na presença de um estímulo doloroso seria liberada bradicina, que induziria a produção e liberação de TNF- α , que estimularia liberação de IL-6 ou de IL-8. Ao estimular IL-6, ocorreria estimulação de IL-1 β que desencadearia a síntese de prostaglandinas resultando em nocicepção. Se estimulada a liberação de IL-8, esta estimularia a síntese e liberação de aminas simpaticomiméticas, resultando também em hiperalgesia (Cunha, Ferreira, 2003; Cunha *et al.*, 2003).

Estudo recente publicado pelo mesmo grupo dos propositores da cascata das citocinas observou que o efeito hipernociceptivo da bradicinina, após estímulo inflamatório (LPS e caragenina), foi mediada pela ligação ao receptor B1. Além disto, este estudo trouxe uma informação importante, que de certa forma, desconstrói o caminho da IL-8 na cascata. Os autores constataram que o uso de antagonista da IL-8 (anticorpo contra KC/CXCL1) não alterou a capacidade do agonista B1 em induzir hipernocicepção via aumento da produção de TNF- α . Além disto, também foi observado que o TNF- α não induziu produção de IL-8 (Cunha *et al.*, 2005).

Por outro lado, este estudo confirmou a hipótese de que a bradicinina ao ativar o receptor B1, mas não o B2, induz liberação de TNF- α e IL-1 β , e tem seu efeito hipernociceptivo anulado por antagonistas destas duas citocinas, assim como pela indometacina e pela guanetidina, sugerindo que seu efeito algico final é mediado por prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas (Cunha, Verri, 2007).

Outros estudos também sugerem a existência da cascata de citocinas. Segundo estudo realizado com coelhos, após o estímulo inflamatório, houve produção de TNF- α , IL-1 β e IL-8, sendo atingido o pico máximo nas primeiras 2 horas após infusão. A produção do TNF- α não foi alterada pela infusão do anticorpo anti-IL-8 ou IL-1ra, sugerindo que a indução da dor pelo TNF- α era independente da IL-8 e da IL-1 β . Nas primeiras 2 horas, o pico da IL-1 β foi reduzido com a co-administração de anti-TNF- α e anticorpo anti-IL-8. Já após 9 horas, a infusão independente de anticorpo anti qualquer uma das duas citocinas reduziu a síntese da IL-1 β , sugerindo que a produção desta citocina era dependente da estimulação pela TNF- α ou IL-8. O pico da IL-8 nas primeiras 2 horas não foi alterado por anti-TNF- α ou IL-1 ra, mas após 9 horas do estímulo doloroso, foi significativamente reduzido pela administração da IL-1ra (Matsukawa *et al.*, 1998).

Os resultados deste estudo (Matsukawa *et al.*, 1998), sugerem que o efeito regulador das citocinas umas sobre as outras, é tempo dependente. Fazendo uma analogia com a dor crônica e aguda, poder-se-ia dizer que na dor aguda, logo após a lesão, as citocinas são liberadas de maneira independente, mas com o prolongamento do processo inflamatório e a cronificação da dor, as citocinas passam a exibir comportamento de auto-regulação e a atuar em uma cascata de citocinas que culmina na manutenção da dor.

As citocinas IL-8, IL-1 β e TNF- α também estariam também envolvidas na produção e manutenção de hipernocicepção crônica/persistente, e teriam o seu efeito hipernociceptivo mediado pela liberação de prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas, conforme já descrito anteriormente (Sachs *et al.*, 2002).

A evidência da participação da cascata de citocinas na hipernocicepção crônica/persistente também foi demonstrada. Estudo realizado com ratos observou que a administração continua da IL-1 β , IL-8 ou TNF- α , por 18 dias, resultou em hipernocicepção persistente, com duração mínima de 30 dias após interrupção da infusão. O efeito do TNF- α foi inibido em cerca de 50% pela co-administração com indometacina ou atenolol. O efeito da IL-1 β foi prevenido pela indometacina e não pelo atenolol, e a co-administração da IL-8 com atenolol e não

com a indometacina resultou em ausência de hipernocicepção persistente (Sachs *et al.*, 2002). Os achados deste estudo confirmaram os de Cunha e colaboradores (Cunha *et al.*, 1992) de que as citocinas IL-1 β , IL-8 ou TNF- α induziriam dor por estimular a síntese de prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas e estas mediarão a hipernocicepção aguda e a persistente.

As prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas após liberadas, acoplam-se a receptores de membrana ligados a proteínas-G e ativam segundos mensageiros (tais como cAMP, proteína quinase A e C) que reduzem o limiar de nocicepção e aumentam a excitabilidade da membrana dos neurônios sensitivos via abertura de canais de cálcio (Ca²⁺) e ativação de canais de sódio, resultando em transmissão do impulso nociceptivo dos neurônios do corno posterior da raiz dorsal da medula para as demais estruturas do SNC, resultando em hipernocicepção e dor (Okuse, 2007).

A cascata das citocinas fortalece a hipótese de que o efeito algio gênico das citocinas não seria por ação direta nos terminais nervosos, mas via ativação da transcrição de mediadores da dor, tais como substância P, prostaglandinas (Schweizer *et al.*, 1988), e aminas simpaticomiméticas, e via aumento da expressão dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (Wang S. *et al.*, 2005).

Os estudos que subsidiam esta hipótese foram realizados com modelos animais de nocicepção, não tendo sido ainda testada em pacientes com câncer. Assim, no presente estudo foram avaliadas as citocinas IL-6, IL-1 β , IL-8 e TNF- α envolvidas na cascata das citocinas, visto que a dor oncológica é crônica e teoricamente haveria produção continuada desses mediadores, os quais atuariam em uma cascata para produção e manutenção da dor. O papel de cada uma destas citocinas na dor será descrito detalhadamente abaixo.

2.2.1 Interleucina-6

A IL-6 é uma família de citocinas com múltiplas atividades biológicas em diferentes células, sendo coletivamente denominadas de “citocinas tipo-interleucina-6” (*interleukin-6-type cytokines*). As citocinas incluídas nesta família são: fator inibidor de leucemia (LIF), oncostatina-M (OSM), fator neutrófico ciliar

(CNTF) e cardiotrofina-1 (CT-1), que compartilham a cadeia do receptor de IL-6 (IL-6R), mas não são estruturalmente relacionadas (Omoigui, 2007).

A síntese da IL-6 é realizada principalmente pelas células do sistema imune, principalmente monócitos, macrófagos, linfócitos T, sinoviócitos, fibroblastos, células endoteliais e outras células quando estimulados pela IL-1 e TNF- α . Quando ocorre lesão de estruturas nervosas ocorre produção tanto central (astrócitos), quanto periféricamente (células de Schwann), sendo a liberação da IL-6 importante para a ativação astrocitária em casos de neuropatia periférica (Omoigui, 2007; Stites *et al.*, 2000).

A IL-6 foi primeiramente identificada no tecido hepático, estimulando a proliferação celular, sendo denominada de Fator estimulador de hepatócitos (Hepatocyte-stimulating factor - HSF) (Ritchie, Fuller, 1983). Posteriormente, foi identificado como sendo liberado por macrófagos alveolares de ratos infectados por helmintos (Egwan *et al.*, 1985).

As atividades biológicas da IL-6 são diversas e sobre diferentes tipos celulares, caracterizando a sua ação pleiotrófica. Suas principais atividades incluem sinergismo com a IL-1 e o TNF- α na co-estimulação de linfócitos T; indução da resposta de fase aguda nos hepatócitos e centro hipotalâmico da febre; aumento na multiplicação e diferenciação dos linfócitos B e produção de imunoglobulinas, promoção da hematopoese e trombopoese e sustentação do crescimento de linhagens celulares de hepatócitos transformados e células de mieloma em cultura de tecido (Stites *et al.*, 2000).

A ocorrência hipernocicepção também tem sido observada após administração de IL-6 em ratos. Estudo realizado com ratos verificou que após infusão intraplantar de IL-6 houve hiperalgesia, a qual foi mantida por até 6 horas. Esta foi inibida quase que completamente após a infusão da indometacina, mas não foi alterada com a infusão de atenolol, sugerindo que o efeito hipernociceptivo da IL-6 seria mediado por prostaglandinas e não por aminas simpaticomiméticas. Além disto, também foi demonstrado que o uso de soro anti-IL-1 β e do anti-IL-6 aboliram completamente a resposta hipernociceptiva da IL-6, sugerindo que o efeito alérgico

da IL-6 seria mediado pela estimulação da síntese de IL-1 β e posteriormente das prostaglandinas (Cunha *et al.*, 1992).

A IL-6 após ser liberada liga-se a seu receptor IL-6R presente na superfície de muitos tipos de células e promove a homodimerização do seu transdutor de sinal a gp130, iniciando uma cascata de sinalização intracelular. A homodimerização da gp130 ativa as proteínas tirosina-quinases JAKs (*Janus kinase family*) que conduz a tirosina-fosforilação da porção distal citoplasmática da gp130 que atrai ao domínio o transdutor de sinal STAT (*signal transducers and activators of transcription*) que é fosforilado pela JAK resultando na formação de um dímero. O STAT transporta-se para o núcleo da célula ligando-se a fatores de transcrição para IL-6 (NF-IL6), desta forma regulando a transcrição de genes específicos, como o gene da proteína C reativa ou de mediadores da dor (Kishimoto *et al.*, 1995; Taga, Kishimoto, 1997).

Uma via alternativa, a de sinalização JAK-STAT, é a via das MAPKs (*mitogen-activated protein kinases*). Nesta via o homodímero da gp130 liga-se à proteína G Ras-Raf conduzindo a fosforilação das MAPKs e levando à ativação de fatores nucleares de transcrição para IL-6 regulando também a transcrição de genes específicos (Kishimoto *et al.*, 1995).

A IL-6 poderia induzir muitos sintomas tais como a hiperalgesia, fadiga e depressão. Wallace e colaboradores (2001) acreditam que catecolaminas, neurocinina K e substância P estimulariam a produção de IL-6 e que esta levaria ao aumento da atividade simpática, fadiga, depressão, hiperalgesia e mediar a dor pelo sistema simpático.

Pacientes submetidos à discectomia que tinham dor freqüente e constante foram comparados aos que tinham poucas queixas de dor. Oito semanas após a cirurgia, os com dor freqüente apresentaram maiores níveis plasmáticos de IL-6 ($p < 0,017$), sendo fortemente correlacionada ($r = 0,85$) à intensidade de dor. Nestes pacientes observou-se maior freqüência de humor depressivo ($p < 0,053$), e de estratégias de enfrentamento mal-adaptativas, tais como catastrofização ($p = 0,004$) em relação aos pacientes que apresentavam níveis menores de IL-6 e de dor (Geiss *et al.*, 1997). Isto sugere uma possível associação entre IL-6, intensidade de dor e

alterações do humor e comportamento, o que caracteriza o *sickness response behavior* (Dantzer, 2004).

O modelo animal ainda é a maior fonte de informações sobre os mecanismos envolvidos na mediação da dor via IL-6 e as demais citocinas. Em ratos observou-se correlação entre alodínea mecânica pós-operatória e o número de células positivas para IL-6 no nervo ciático, medido 14 dias após a cirurgia (Cui *et al.*, 2000).

Os receptores de IL-6 (IL-6R) também aumentam após lesão direta de nervos periféricos em ratos. A expressão gênica do IL-6R aumentou rapidamente dentro de um dia e reduziu drasticamente logo depois. O nível de RNAm do IL-6R aumentou cinco vezes após o esmagamento (Ito *et al.*, 1998).

Após a secção do nervo ciático de rato, em sua origem, observou-se aumento de IL-6 e do RNAm da IL-6 no neurônio sensitivo ipsilateral do gânglio da raiz dorsal, dois a quatro dias depois da lesão e reduziu, abaixo do limiar de detecção, dentro de uma semana (Murphy *et al.*, 1995). Após a secção do nervo, a IL-6 persiste no gânglio da raiz dorsal menos que 8 dias, e como a invasão máxima de macrófagos no gânglio ocorre de 8 a 16 dias após a lesão, estas células não parecem ser a fonte de IL-6 após a lesão do gânglio da raiz dorsal (De Jongh *et al.*, 2003).

Estudo avaliando a resposta de ratos à injeção de IL-6 recombinante no ventrículo lateral do cérebro observou indução de hiperalgesia e aumento da dor acompanhando aumento da dose injetada, explicado provavelmente por mecanismos envolvendo a síntese de prostaglandinas (Oka *et al.*, 1995).

A IL-6 provavelmente estaria relacionada aos mecanismos de dor por estimular e aumentar a liberação de substâncias envolvidas nas vias estimuladoras da dor. A administração de IL-6 com IL-6R solúvel aumentou a sobrevivência de neurônios simpáticos, e induziu a síntese de RNAm de colina acetiltransferase, galanina, substância P, somatostatina, encefalina, colecistocinina e polipeptídeo vasoativo intestinal (Marz *et al.*, 1998).

Em cultura de células de neurônio simpático de ratos neonatos observou-se a síntese de substância P após seis dias de infusão de 1ng/ml de IL-6 (Freidin, Kessler, 1991).

A IL-6 poderia aumentar a produção de prostaglandinas diretamente ou via IL-1 β (Cunha *et al.*, 1992).

Estudos realizados com pacientes de várias patologias referem aumento da expressão protéica da IL-6, a exemplo daqueles com doença reumática (Kawano *et al.*, 1988) e leucemia mielóide (Kawano *et al.*, 1988).

Avaliação da relação entre IL-6 e alodínea (hipersensibilidade térmica e mecânica) em ratos, mostrou que os ratos *knockout* para IL-6 apresentaram redução da alodínea e da expressão da substância P, comparados a ratos de outras linhagens (Ramer *et al.*, 1998), sugerindo importante papel da IL-6 na etiologia da dor. Entretanto, não se permite afirmar que a IL-6 é causa suficiente para a dor, mas causa necessária, pois os ratos *knockout* apresentaram redução da dor e não ausência de dor.

O estudo de Ramer e colaboradores (1998) entre outros, apresentados acima, seriam uma primeira evidência do papel da IL-6 na dor. Entretanto, surge a seguinte questão: aumento da IL-6 é acompanhado por aumento da intensidade de dor?

As evidências de que a IL-6 teria um papel na fisiopatologia da dor não são muito claras. Entretanto, alguns achados sugerem que a IL-6 afetaria a modulação da dor e da nocicepção humana.

Brozik (1992), ao avaliar o nível de IL-6 pelo ELISA no líquido sinovial de pacientes com diferentes arterites, verificou uma alta concentração em pacientes com artrite reumatóide, principalmente naqueles que referiam dor intensa. Este estudo sugeriu haver uma associação entre intensidade de dor e concentração de IL-6.

Os níveis de IL-6 no líquido amniótico de parturientes também se apresentaram aumentados durante o trabalho de parto, mesmo na ausência de

infecção, sendo três a quatro vezes mais altos em comparação aos níveis em gestantes (Saito *et al.*, 1993).

Em estudo controlado realizado com doentes com Herpes zoster que apresentavam dor neuropática foi verificado níveis sérios de IL-6 maiores que em pacientes saudáveis (Zak-Prelich *et al.*, 2003).

A IL-6 poderia também estar envolvida nos mecanismos de mediação da dor por lesão do sistema nervoso central (SNC). Banks e colaboradores (1994) relatam a existência de um sistema de transporte ativo na barreira hematoencefálica. Além disto, o hipocampo, o cerebelo e o neocórtex expressam altos níveis de IL-6 e do IL-6R em ratos. Isto implica que em certas condições fisiológicas, a IL-6 poderia entrar no SNC e influenciar os neurônios e as células da glia, atuando como mensageiro entre o sistema imune e o sistema nervoso (Gadient, Otten, 1994).

A IL-6, apesar de ser denominada de interleucina pró-inflamatória, estudo avaliando a ação da IL-6 e TNF- α na inflamação/dor induzida em ratos, sugeriu que estas citocinas liberam peptídeos opióides de células do sistema imune ou tecido inflamado que agem no receptor opióide presente no terminal nervoso sensitivo que resulta em antinocicepção (Czlonkowski *et al.*, 1993).

A mediação do efeito nociceptivo da IL-6 por prostaglandinas também foi sugerido em estudo desenvolvido com humanos. Em estudo controlado realizado com 20 pacientes com dor pós-operatória submetidos a tratamento da dor com cloridrato de morfina+acetaminofeno *versus* metilprednisolona+analgesia epidural + indometacina, observou-se maior aumento da expressão sérica/protéica de IL-6, prostaglandina E₂ (PGE₂) e proteína C reativa nos pacientes tratados com a morfina+acetaminofeno, sugerindo uma provável ação da metilprednisolona+analgesia epidural + indometacina na redução dos níveis de IL-6 (Schulze *et al.*, 1992).

Por outro lado, estudo desenvolvido com pacientes com osteorrite verificou que após o uso por uma semana de três doses diárias por via oral de 500 mg de paracetamol *versus* 50 mg de tramadol, ambos os fármacos reduziram

significativamente a dor, mas não alteraram a concentração sinovial de IL-6, medida por ELISA (Bianchi *et al.*, 2003). Neste estudo a concentração sinovial do paracetamol não foi avaliada, não podendo ser assegurado que na articulação dos pacientes, o paracetamol atingiu dose suficiente para Por o paracetamol atua via inibição da ciclooxigenase.

Os pacientes com alguns tipos de câncer apresentam elevação dos níveis de IL-6 devido à sua produção pelo tecido tumoral, sendo esta produção relacionada à presença de caquexia e dor. Avaliando o caso de um paciente com câncer de pulmão que apresentava dor intensa no ombro e febre elevada, Takeuchi e colaboradores (1996) identificaram presença de altas concentrações séricas de IL-6 e proteína C reativa e produção de IL-6 pelo tumor, sendo esta confirmada pela análise do tecido tumoral por imunohistoquímica. Indicando haver produção local de citocinas.

Em pacientes com câncer de próstata, foi observado que as células cancerígenas da próstata produzem IL-6 e que esta atua promovendo a osteoclastogênese (Keller, 2002). Este processo leva à formação de osteoclastos que atuam no tecido ósseo, promovendo a reabsorção da matriz óssea contribuindo, assim, para o processo de enfraquecimento do osso, podendo resultar em dor óssea intensa. Este tipo de dor é muito freqüente em pacientes com câncer de próstata, especialmente quando decorrente das metástases ósseas.

Além dos processos de carcinogênese e osteoclastogênese, a IL-6 é indicada também como relacionada à caquexia, como mostram alguns estudos.

Tisdale (2001), avaliando mecanismos envolvidos na caquexia (perda de massa muscular esquelética) no câncer, sugeriu que a IL-6 desempenharia um papel na redução da massa muscular de alguns animais com tumor induzido, estimulando a via lipossomal (catepsina) e não-lipossomal (proteosoma), contribuindo para o quadro de caquexia juntamente com o TNF- α e o PIF (Fator indutor de proteólise). Estudo controlado comparando pacientes com câncer hepático com metástases colorretais que tinham perdido pelo menos 1 Kg de peso e os que não tinham nenhuma perda ponderal, visando identificar possíveis fatores relacionados à

caquexia, verificou que os pacientes com massa tumoral mais extensa tinham maior perda de peso e maiores níveis séricos de IL-6 e IL-2, em relação aos pacientes com menor perda ponderal (Fordy *et al.*, 1999).

Em pacientes com câncer de mama metastático e que apresentavam caquexia, a utilização de Medroxyprogesterona levou à redução dos níveis séricos de IL-6 e melhora na qualidade de vida destas pacientes (Yamashita, Ogawa, 2000).

Estudo comparando a evolução clínica e prognóstico de pacientes com câncer esofágico em relação aos níveis séricos de IL-6 e expressão de receptores no tecido tumoral para IL-6, verificou que a incidência de perda de peso e invasão de tecidos adjacentes ao tumor foi significativamente ($p < 0,05$) maior em pacientes com maiores níveis séricos de IL-6 ($\geq 7 \text{ pg/ml}$) em relação aos com menores níveis ($< 3 \text{ pg/ml}$). Em relação à concentração de receptores no tecido tumoral, a concentração de IL-6 no tumor primário foi significativamente maior ($p < 0,05$) que no epitélio normal (Oka *et al.*, 1995).

Os trabalhos anteriormente citados apresentam evidências de que níveis elevados de IL-6 relacionam-se à experiência dolorosa e ao câncer, apesar de não explicar claramente a ação desta citocina na nocicepção. A partir disto, pode-se supor que em pacientes oncológicos, a produção de IL-6 pelas células neoplásicas e por processos inflamatórios poderia levar a um processo doloroso constante e contínuo.

2.2.2 Interleucina-1 β

A interleucina-1 β é uma citocina pró-inflamatória multifuncional que é membro de uma família de citocinas denominada de família IL-1. Esta família inclui três formas moleculares distintas: IL-1 β e IL- α , que são agonistas, e a IL-1Ra (antagonista do receptor de IL-1) que é um antagonista do receptor (Cunha *et al.*, 2005; Dinarello, 1998).

A IL-1 β e a IL- α têm atividades biológicas bastante semelhantes atuando sobre quase todos os tipos celulares em conjunto com outras citocinas, tais como o TNF- α , ou pequenas moléculas (Dinarello, 1998). Mas, segundo estudo realizado

com ratos avaliando o efeito hipernociceptivo da infusão sistêmica de IL-1 β e a IL- α , foi verificado que a IL-1 β era aproximadamente 3.000 vezes mais ativa que a IL- α , sendo sugerido que a hipernocicepção seria produzida principalmente pela ação da IL-1 β (Ferreira *et al.*, 1988).

A IL-1 β está envolvida em muitos aspectos da inflamação, incluindo o recrutamento de leucócitos, febre, liberação de proteínas da resposta de fase aguda (*sickness behaviour*), aumento da permeabilidade dos vasos e dor (Dinarello, 1998; Konsman *et al.*, 2002; Verri *et al.*, 2006). Além disto, a IL-1 β também tem sido associada à ocorrência de sintomas frequentemente observados em pacientes com câncer como a caquexia e a anorexia. Em estudo com ratos foi observada associação com anorexia/aversão aos alimentos (Goehler *et al.*, 1995). Em pacientes com câncer a IL-1 estava associada à ocorrência de caquexia. Pacientes caquéticos apresentam maiores níveis séricos de IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-8 que pacientes com câncer sem caquexia e controles saudáveis (Krzystek-Korpacka *et al.*, 2007).

A IL-1 é produzida por praticamente todos os tipos de células nucleadas, incluindo os membros da linhagem de monócitos-macrófagos, os linfócitos T, os linfócitos B, as natural killers (NK), os queratinócitos, as células dendríticas, os astrócitos, os fibroblastos, os neutrófilos, as células endoteliais, sinoviais e as musculares lisas (Oppenheim, Ruscetti, 2000). A produção pelos astrócitos foi observada após indução de dor óssea por metástases ósseas em tíbia de ratos (Zhang *et al.*, 2005).

Alguns tecidos e líquidos corpóreos, tais como pele, suor, urina e líquido amniótico, expressam a IL-1 de maneira constitutiva. Já outras células, tais como macrófagos e astrócitos produzem IL-1 apenas em resposta a estímulos externos específicos, tais como infecção e lesão (Zhang *et al.*, 2005).

Na superfície das células responsivas a IL-1 β pode haver dois tipos principais de receptores de IL-1, aos quais a IL-1 β pode ligar-se para induzir suas ações. Os receptores de IL-1 são o receptor tipo I (IL-1RI) e o receptor tipo II (IL-1RII), que diferem entre si pela capacidade de transduzir o sinal intracelularmente. O IL-1 RI ao ligar-se a IL-1 transduz o sinal para o meio intracelular, já o IL-1RII não o faz. O

receptor IL-1RI é que desencadeia praticamente todas as ações da IL-1 (Dinarello, 1998).

Nas células que expressam em sua superfície ambos receptores, há uma competição entre eles, especialmente em relação à ligação ao IL-1 β , sendo os IL-1RII mais prováveis de ligarem-se ao IL-1 β que ao IL-1 α , diminuindo assim a ação do IL-1 β (Dinarello, 1998; Oppenheim, Ruscetti, 2000). E segundo estudo realizado com cultura de células linfonodais de camundongos, a IL-1 β ligou-se mais avidamente ao IL-1RII que a IL-1 α e a IL-1ra. Neste mesmo estudo, os autores também quantificaram a concentração dos receptores de IL-1 no fluído sinovial de pacientes com artrite reumatóide e outras artropatias e verificaram que a concentração do IL-1RII foi significativamente maior que a do IL-1RI, sugerindo que talvez o receptor IL-1RII atuaria como um inibidor endógeno do efeito inflamatório da IL-1 β (Arend *et al.*, 1994).

Em estudos realizados com pacientes com dor musculoesquelética devida a disfunção temporomandibular também foi observada maior concentração do receptor IL-1RII no líquido sinovial da articulação, reforçando ainda mais a hipótese de que a maior produção deste receptor seria um mecanismo proteção do organismo (Alstergren *et al.*, 2003; Tominaga *et al.*, 2004).

Além destes dois receptores, há um terceiro membro da família dos receptores IL-1, que apresenta vários homólogos em diferentes espécies, sendo dominado de Fit-1 em ratos, ST2 em camundongos e T1 em humanos (Dinarello, 1998). Apesar da IL-1 β ligar-se fracamente ao Fit-1, não há transdução do sinal, exceto quando o IL-1RI funde-se ao Fit-1 citosólico (Reikerstorfer *et al.*, 1995).

Após a ligação da IL-1 ao IL-1RI é formado um complexo que vai se unir a proteína acessória do receptor de IL-1 (IL-1R-AcP). Este heterodímero IL-1-IL-1RI e IL-1R-AcP é que desencadeia a transdução do sinal no meio intracelular (Dinarello, 1998). A união do complexo IL-1-IL-1RI a IL-1R-AcP é essencial para que ocorra a uma ligação de alta afinidade entre IL-1 e o receptor IL-1RI e que sejam desencadeadas as atividades da IL-1 (Greenfeder *et al.*, 1995).

A ligação da IL-1 ao seu receptor é procedida pela ativação de diversos mediadores intracelulares. Estes mecanismos de transdução do sinal da IL-1 ainda são controversos e difere entre diferentes células (Dinarello, 1998). Mas, de maneira geral, após a formação do complexo IL-1-IL-1RI-IL-1R-AcP ocorre dimerização dos domínios citoplasmáticos, ativação dos locais de ligação a GTP nos domínios, ligação a proteína G, hidrólise do GTP e ativação de diversas fosfolipases. A fosforilação de resíduos de tirosina induzido por IL-1 é provavelmente devido à ativação de MAPKs, que então fosforilam resíduos de tirosina e treonina. As MAPK ativadas facilitam a translocação de fatores nucleares de transcrição, tais como o NFκB e o AP-1 (*activating protein-1*), para o núcleo da célula, conduzindo à transcrição de seqüências específicas do DNA cromossômico, que são responsivas a IL-1 (Dinarello, 1998; Oppenheim, Ruscetti, 2000).

Dentre as seqüências responsivas a IL-1, certamente está a que codifica a ciclooxigenase, visto que o principal papel da IL-1 na dor é a indução da produção de prostaglandinas via aumento da expressão da ciclooxigenase-2 (COX-2) e ciclooxigenase-1 (COX-1), sendo a hiperalgesia induzida por IL-1 dependente de prostaglandinas, uma vez que o uso de inibidores da ciclooxigenase, como a indometacina, inibe o seu efeito algico (Cunha *et al.*, 1992; Dinarello, 1999). As prostaglandinas por fim sensibilizam os nociceptores, resultado em hipernocicepção/dor, sugerindo um importante papel da IL-1β como mediadora da dor (Verri *et al.*, 2006).

Algumas das evidências que demonstraram que o efeito hipernociceptivo da IL-1β seria mediado pelas prostaglandinas, advêm de diversos estudos desenvolvidos por pesquisadores brasileiros e suíços. Em um destes estudos foi demonstrado que após a perfusão de orelhas de ratos com IL-1, ocorreu hiperalgesia e a aumento significativo da PGE2, quase dez vezes mais que antes da administração. Estes dois efeitos foram abolidos após a administração local do diclofenaco de sódio (Voltaren®) (Schweizer *et al.*, 1988).

A indução e manutenção de quadros de dor crônica nociceptiva ou hipernocicepção persistente também seriam mediados pela IL-1β. Estudo realizado

com ratos verificou que a administração intraplantar (i.pl.) diária de IL-1 β por 18 dias resultou em hipersensibilidade mecânica com duração mínima de 30 dias após interrupção da infusão. Esta hipersensibilidade foi prevenida pela co-administração da IL-1 com a indometacina, mas não com o atenolol, sugerindo que a manutenção da dor pela IL-1 β seria via indução da liberação de prostaglandinas e conseqüente estimulação dos nociceptores (Sachs *et al.*, 2002). Segundo estudo realizado por Sung e Wong, após administração intratecal da IL-1 β , ocorre aumento da sensibilização (wind-up) dos neurônios da medula espinhal, via ativação de MAP quinases, que ativam a óxido nítrico sintetase (iNOS) que libera óxido nítrico, o qual sensibiliza os nociceptores medulares e produz hiperalgesia térmica e alodínea (Sung,Wong, 2007).

A dor neuropática persistente também seria mediada pela IL-1 β . Estudo realizado com ratos com dor neuropática induzida por sutura do nervo ciático, por 56 dias, demonstrou que estes animais apresentavam alodínea, e que esta foi revertida pela administração do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) (Milligan *et al.*, 2006).

Como os pacientes com câncer muitos vezes apresentam dor crônica decorrente de mecanismos nociceptivos e neuropáticos (Caraceni,Portenoy, 1999), pode ser que a IL-1 β também seja uma importante mediadora de dor nestes pacientes, assim como foi observado em estudos com modelos animais, conforme citados acima. Talvez, a dor seja devido à produção final de prostaglandinas, visto que estudo realizado com cultura de células sinoviais de pacientes com artrite reumatóide verificou que, pós a infusão de IL-1 β , houve aumento significativo na produção de PGE₂ e collagenase (Dayer *et al.*, 1986).

O efeito álgico ou hipernociceptivo da IL-1 β não é apenas periférico, mas também central, sendo igualmente mediado pela liberação de prostaglandinas. Estudo realizado por Hori e colaboradores verificaram que a administração da IL-1 intracerebroventricular induziu hiperalgesia devido a ação da prostaglandina E₂ em receptores EP3 na área pré-óptica e áreas vizinhas (Hori *et al.*, 2000). Este efeito hipernociceptivo induzido pela administração central da IL-1 foi inibido pela

administração de oral de ácido acetilsalicílico (AAS) (200 mg/kg) e paracetamol (300 mg/kg), após administração intratecal de IL-1 em camundongos (Kwon *et al.*, 2005).

Os efeitos da IL-1 β na indução de comportamentos de doença, dentre os quais a dor, é decorrente também da integração com outras citocinas e dentre estas a IL-6, atuando em uma cascata de citocinas (Poole *et al.*, 1999). Estudo realizado com camundongos *knockout* para IL-6 verificou que estes animais foram menos sensíveis aos efeitos da administração intraperitoneal ou intracerebroventricular de IL-1 β e da LPS. Estes animais apresentaram maior sociabilidade e mobilidade e menor perda de peso comparados a ratos que expressavam IL-6, sugerindo que a IL-6 potencializa os efeitos da IL-1 β (Bluthe *et al.*, 2000). E estudo realizado com ratos verificou que o efeito hipernociceptivo da IL-6 foi inibido com o uso de anticorpo anti-IL-1 (Cunha *et al.*, 1992).

O papel hipernociceptivo da IL-1 β não foi comprovado apenas em modelos animais, mas também em estudos desenvolvidos com humanos. O mecanismo exato pelo qual a IL-1 β induz dor em humanos não está totalmente esclarecido, mas estudo avaliando a relação entre claudicação e produção de IL-1 β e IL-6 antes e após caminhada, verificou que os pacientes com claudicação intensa (n=10) e os com moderada (n=11), apresentaram níveis circulantes significativamente maiores que os controles saudáveis (n=8) (Andreozzi *et al.*, 2007).

Outro estudo também realizado com pacientes com dor neuropática confirma a associação entre IL-1 β e dor em humanos. Ao serem avaliados pacientes com radiculopatia submetidos à cirurgia na região lombar (n=40), Igarashi e colaboradores verificaram que a expressão da IL-1 β , na cartilagem da faceta lombar, foi maior nos pacientes com estenose de canal que nos com hérnia discal. Além disto, dentre os pacientes com estenose de canal medular, os que tiveram expressão de IL-1 β referiram dor mais intensa e apresentaram pior qualidade de vida que os pacientes que não a expressaram (Igarashi *et al.*, 2007).

Em pacientes com dores musculoesqueléticas não foi identificada associação entre aumento da IL-1 e dor. Estudo avaliando pacientes com fibromialgia (n=81) verificou que a concentração da IL-1 β não diferiu

significativamente da concentração sérica dos controles saudáveis (n=32) (Gur *et al.*, 2002). Entretanto, dois estudos desenvolvidos com pacientes com dor musculoesquelética decorrente de disfunção da articulação temporomandibular (DTM) encontraram resultados opostos a estes.

O primeiro estudo incluiu 44 pacientes e observou que 18% apresentaram níveis detectáveis de IL-1 β no líquido sinovial da articulação (Alstergren *et al.*, 2003). No segundo, incluindo 32 pacientes, os autores descreveram que os níveis de IL-1 β e do receptor IL-1RII foi significativamente maior entre os pacientes do que entre os controles saudáveis (n=9). Entre este, observou-se maior concentração do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) do que entre os pacientes com DTM (Tominaga *et al.*, 2004).

Nos doentes com câncer, não foi identificado nenhum estudo que sugeriu a associação entre IL-1 β e dor oncológica. O único estudo realizado com humanos (n=13) avaliou o efeito da betametasona intratecal (2-3 mg) no controle da dor por metástases óssea e na redução da IL-1 β no líquido cefalorraquidiano, não sendo observada redução significativa desta citocina após tratamento, embora tenha ocorrido alívio da dor. A concentração da IL-1 β também não diferiu entre os pacientes que apresentaram alívio da dor (n=6) e os que não apresentaram (n=7) (Inada *et al.*, 2007). Contudo, como este estudo foi realizado com uma amostra muito pequena, não há poder estatístico para negar a associação entre IL-1 β e dor óssea.

Por outro lado, estudos com modelo animal de dor óssea demonstraram a associação entre redução de IL-1 β e alívio da dor e entre dor óssea e aumento da expressão protéica da IL-1 β nos astrócitos (Zhang *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2005). Ao ser avaliada a efetividade da eletroacupuntura em ratos com dor óssea oncológica induzida por administração tibial de células de câncer de próstata, foi demonstrado que o uso da eletroacupuntura por 30 minutos durante 14 dias reduziu a hiperalgesia e a expressão protéica e gênica da IL-1 β no corno dorsal da medula espinhal. Além disto, a hipernocicepção também foi inibida com o uso do

antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), reforçando a associação entre dor óssea oncológica e IL-1 β (Zhang *et al.*, 2007).

A associação dor óssea oncológica e IL-1 β também foi demonstrada em outro estudo desenvolvido com o mesmo modelo animal de dor óssea. Após a inoculação das células tumorais na tíbia dos ratos, estes animais passaram a apresentar hiperalgesia espontânea, hiperalgesia mecânica, alodínea e comportamento de dor. Estes comportamentos de hiperalgesia foram seguidos pelo aumento significativo da expressão protéica da IL-1 β nos astrócitos, mas não na microglia da medula espinhal, sugerindo que o aumento foi associado à hipernocicepção, e que os astrócitos foram responsáveis pela síntese de IL-1 β (Zhang *et al.*, 2005).

A partir dos resultados positivos em modelo animal e a identificação de apenas um estudo desenvolvido com humanos avaliando a relação entre dor oncológica e IL- β , o presente estudo visa fornecer mais informações e contribuir com a compreensão da associação entre estes dois fatores.

2.2.3 Fator de Necrose Tumoral- alfa (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória, sendo um dos mediadores da resposta inflamatória mais largamente descritos na literatura. É liberado nos tecidos após infecção e lesão de estruturas parenquimais e estromais, a partir dos macrófagos, linfócitos Th1, mastócitos, neutrófilos, eosinófilos, astrócitos, natural killers (NK) e células do sistema nervoso, induzindo inflamação, hipernocicepção, dor, fadiga (Meyers *et al.*, 2005), anorexia e outros sintomas (Omoigui, 2007; Sachs *et al.*, 2002; Schiller *et al.*, 1991; Stites *et al.*, 2000; Watkins *et al.*, 1995a; Zhang, Tracey, 1998).

A síntese do TNF- α é induzida também por outras citocinas e mediadores da inflamação tais como a IL-1, IL-2, interferon-gama e o próprio TNF (Zhang, Tracey, 1998).

As células tumorais também secretam o TNF- α , o qual tem um papel pró e antitumoral. O primeiro é via indução de apoptose (Mocellin, Nitti, 2008) e o

segundo a partir da estimulação da produção de fatores angiogênicos, quimiocinas (ex. IL-8), crescimento de fibroblastos e metaloproteínas (Yan *et al.*, 2006).

As distintas atividades exercidas pelo TNF- α ocorrem após ligação aos receptores de membrana tipo 1 (TNFR1 ou p55) e o tipo 2 (TNFR2 ou p75). A ligação ao receptor TNFR1 estimula a migração de neutrófilos e dor neuropática, sendo o receptor mais abundante; e o TNFR2 medeia à indução de apoptose e necrose. Alguns estudos desenvolvidos com culturas de células tumorais vêm observando que o receptor TNFR1 e não o TNFR2 estaria associado à ocorrência de apoptose (Al-Lamki *et al.*, 2005; Jaruga-Killeen, Rayford, 2005). O aumento da expressão do receptor TNFR1 no corno posterior da raiz dorsal tem sido observado após indução de dor neuropática por constrição do nervo ciático e espinhal em ratos (Dubový *et al.*, 2006).

O TNF- α induz a síntese de outros mediadores da dor e inflamação após ligar-se ao receptor de membrana, o qual ativa segundos mensageiros como o NF κ B e induz, provavelmente, a transcrição de genes específicos, tais como os da IL-1 β , IL-6 e talvez IL-8, visto que o efeito hipernociceptivo do TNF- α em ratos foi inibido parcial ou completamente por anticorpos contra estas citocinas, sugerindo haver uma cascata de citocinas pró-inflamatórias que atuam umas ativando as outras e ampliando o efeito hipernociceptivo (Cunha *et al.*, 1992; Zhang, Tracey, 1998).

A hipótese da atuação da TNF- α em uma cascata de citocinas foi proveniente de estudos desenvolvidos por pesquisadores brasileiros desenvolvidos com ratos. Nestes estudos os autores demonstraram que após estímulo inflamatório com LPS ou carragenina ocorreu liberação de TNF- α seguida de hipernocicepção. Quando estes animais foram pré-tratados com soro anti-IL-1 β , anti-IL-6 ou anti-IL-8/CINC-1 houve inibição parcial da resposta hipernociceptiva mediada pela TNF- α , sugerindo que o TNF- α poderia induzir dor diretamente ou via estimulação da síntese de IL-1 β , IL-6 e/ou IL-8. Esta hiperalgesia induzida pelo TNF- α foi inibida parcialmente pelo uso independente de inibidor de ciclooxigenase (indometacina) e o do atenolol. Mas, quando estas drogas foram infundidas concomitantemente, aboliu a resposta por completo, sugerindo que o TNF- α

induziu dor via liberação final de prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas (Cunha *et al.*, 1992; Cunha, Verri, 2007; Cunha *et al.*, 2005).

As prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas induzidas pelo TNF- α , provavelmente, após serem liberadas estimulam as terminações nervosas e conseqüentemente ativam o sistema nervoso central (Watkins *et al.*, 1995a).

A indução da produção do TNF- α após estímulo inflamatório/nociceptivo, não é apenas periférico, mas também central. Estudo realizado com camundongos demonstrou que após administração periférica (na pata) do CFA (Freud's adjuvant) ocorreu aumento da expressão do TNF- α no córtex cingulado e também aumento da transmissão sináptica, sugerindo que a hiperalgesia induzida pela TNF- α , em animais, não é apenas devida ao aumento da produção periférica, mas também da produção no sistema nervoso central (Jia *et al.*, 2007).

O TNF- α não estar apenas associado à indução de quadros de dor aguda, mas também de dores crônicas ou persistentes, quando há exposição continuada das terminações nervosas ao TNF- α . Estudo brasileiro realizado com ratos verificou que a administração intraplantar (i.pl.) diária de TNF- α durante 18 dias resultou em hipersensibilidade mecânica com duração mínima de 30 dias após interrupção da infusão. Esta hipersensibilidade foi prevenida parcialmente pelo co-tratamento dos animais com indometacina ou atenolol, mas foi abolido completamente pela administração associada das duas drogas, sugerindo que a dor persistente, assim como da dor aguda induzida pelo TNF- α IL-1 β são mediadas pela liberação de prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas e conseqüente estimulação dos nociceptores (Sachs *et al.*, 2002).

O papel do TNF- α na indução e manutenção da dor aguda e crônica em animais está claramente descrito (Verri *et al.*, 2006), mas há dúvidas se em humanos o TNF- α também estaria associado a estes tipos de afecções.

Em humanos, foram levantados diversos estudos que reforçaram o papel do TNF- α na dor neuropática, nas dores musculoesqueléticas, tais como a fibromialgia e também na dor oncológica. Os estudos em humanos não se prestam

a descrever os mecanismos de indução de dor, mas por comparação de grupos e considerando também o padrão temporal de ocorrência dos eventos, apresentam evidências da participação do TNF- α na dor.

No que se refere à participação do TNF- α na dor neuropática, alguns autores têm verificado aumento dos níveis circulantes e da expressão do TNF- α em terminações nervosas em pacientes com este tipo de afecção. Estudo realizado com biópsias de nervos periféricos de pacientes com dores neuropáticas de diversas etiologias verificou maior expressão do TNF- α em pacientes com dor neuropática em comparação a pacientes sem neuropatias (Empl *et al.*, 2001). Em doentes com dor neuropática, decorrente de lesão da medula espinhal, foi verificado maiores níveis séricos de TNF- α ($51,1 \pm 129,1$ versus $6,4 \pm 17,1$ pg/ml) e IL-6 ($6,8 \pm 135,0$ versus $2,0 \pm 2,3$ pg/ml) do que em indivíduos saudáveis (Davies *et al.*, 2007).

Outra evidência da participação do TNF- α na dor neuropática em humanos é proveniente de um relato de caso da efetividade do antagonista do TNF- α , o etanercept, no alívio da dor neuropática decorrente de hérnia discal. O uso do fármaco resultou em alívio significativo da dor (Tobinick, 2003a). Entretanto, outro estudo realizado com 6 pacientes com dor crônica radicular e lombalgia não observou melhora significativa da dor após infusão intradiscal do etanercept (Cohen *et al.*, 2007). Infelizmente, os dois estudos foram realizados com amostras muito pequenas não podendo assegurar ou negar a efetividade do etanercept no alívio da dor neuropática.

Há também estudos que sugerem a participação do TNF- α na síndrome complexa de dor regional (SCDR). Estudo comparando pacientes com e sem hiperalgesia mecânica e controles saudáveis verificou maior expressão do receptor TNFR1 nos indivíduos com SCDR+hiperalgesia que nos demais grupos (Maihofner *et al.*, 2005). Estudo como modelo animal de SCDR também identificou associação entre aumento do TNF- α , *cfos* e dor (Sabsovich *et al.*, 2007). Entretanto, estudo também realizado com pacientes com SCDR tipo I (n=66) avaliando a concentração do TNF- α e IL-6 no fluído de vesículas da área sintomática e na pele normal, verificou que os níveis das citocinas foram maiores na área dolorosa nos saudáveis,

mas não foi identificada associação entre os sinais e sintomas da SCDR e os níveis das citocinas (Wesseldijk *et al.*, 2007). Desta forma, pode-se dizer que não há evidências suficientes que apóiem a associação em aumento do TNF- α e SCDR.

Os estudos desenvolvidos com pacientes com dores musculoesqueléticas corroboram com a hipótese de associação entre aumento do TNF- α e a ocorrência de dor. Trabalho realizado com 80 pacientes com fibromialgia verificou que estes tiveram níveis plasmáticos de TNF- α e IL-8 significativamente maiores que os controles saudáveis (Bazzichi *et al.*, 2007). O TNF- α também foi mais freqüentemente ($\approx 30\%$) expresso na pele de pacientes com fibromialgia que em controles saudáveis, e foi concomitante a expressão da IL-6 e IL-1 β (Salemi *et al.*, 2003).

Em pacientes com câncer, especificamente, o TNF- α também tem sido associado à ocorrência de dor por metástase óssea, visto que após o uso endovenoso do $^{89}\text{SrCl}_2$ por pacientes com metástases vertebrais, houve redução significativa da dor e dos níveis séricos do TNF- α (Fang *et al.*, 2006). Além deste estudo, um relato de dois casos apresentou que o uso do etanercept por pacientes com dor por metástases vertebrais, resultou em alívio da dor (Tobinick, 2003b).

2.2.4 Interleucina-8

A interleucina-8 é uma citocina pró-inflamatória membro da família das quimiocinas CXC, sendo também denominada de CXCL8 em humanos, CINC-1/CXCL1 em ratos (Baggiolini *et al.*, 1994) e quimiocina derivada de queratinócito (KC) em camundongos (Cunha *et al.*, 2005).

A interleucina-8 ao ligar-se aos receptores CXCR1 e CXCR2 exerce diversas funções, sendo a principal, a indução da quimiotaxia (Remick, 2005). Além disto, também tem sido associada à indução de angiogênese; estimulação da proliferação celular; indução de dor e hipernocicepção; aumento da concentração intracelular de cálcio em neutrófilos, monócitos, linfócitos T, basófilos, eosinófilos, queratinócitos; induz liberação de leucotrienos e histamina; estimula produção de

prostaglandinas E₂ por células de músculo liso; induz migração de leucócitos; induz febre (Cunha *et al.*, 1991; Wuyts, 1998; Yan *et al.*, 2006; Zampronio *et al.*, 1995).

A IL-8 é produzida principalmente por monócitos, macrófagos ativados, células mononucleares, células natural killer, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, precursores de células mielóides, astrócitos, hepatócitos, células, fibroblastos, células endoteliais, sinoviais e epiteliais (Wuyts, 1998). A IL-8 também é produzida por algumas células tumorais, a exemplo dos carcinomas de pulmão, embora a produção nestas células seja pequena ou indetectável (Zhu *et al.*, 2004).

As ações da IL-8 ocorrem após a sua ligação aos receptores de membrana e indução de transcrição de algumas seqüências do DNA responsivas a IL-8. Assim como os demais receptores para quimiocinas, os da IL-8 são membros da superfamília de receptores de rodopsina e serpentina (Remick, 2005; Wuyts, 1998). Dentre os receptores para quimiocinas, o CXCR1 é o que expressa à maior afinidade pela IL-8 e baixa afinidade para outras citocinas. Este receptor é também denominado de IL-8 receptor A (IL-8RA). Além do CXCR1, a IL-8 também tem como receptor o CXCR2 (Oppenheim, Ruscetti, 2000).

Os receptores CXCR1 e CXCR2 são expressão na superfície de diversas células, e certamente mediam o efeito hipernociceptivo da IL-8 (Wuyts, 1998). Em algumas células do sistema nervoso central também há expressão de receptores de quimiocinas. Estudo realizado com cultura de células verificou que astrócitos e micróglia expressaram CXCR2 na sua superfície (Lacy *et al.*, 1995). No processo de iniciação da inflamação ambos receptores têm sido identificados como desempenhando importante papel. Segundo Chuntharapai e Kim (1995), a ligação da IL-8 ao CXCR2 é importante para iniciar a migração de neutrófilos para o local da lesão e o CXCR1 medeia os efeitos da IL-8 no local da inflamação.

Diversos estímulos induzem a produção de IL-8, dentre estes incluem-se os lipopolissacarídeos, bactérias ativadoras de macrófagos, produtos virais, derivados de plantas, antígenos que ativam células T e indutores de agregação plaquetária, lesão tecidual e outras citocinas pró-inflamatórias (ex. TNF- α , IL-1, IL-2, IFN- γ) (Cunha *et al.*, 1992; Oppenheim, Ruscetti, 2000; Remick, 2005; Wuyts, 1998).

Na indução de dor e hipernocicepção, a participação da IL-8 também tem sido demonstrada, embora os mecanismos ainda não estejam completamente descritos (Cunha *et al.*, 1991). Um dos primeiros estudos a demonstrar o efeito hipernociceptivo da IL-8 foi desenvolvido por pesquisadores brasileiros. Estes desenvolveram experimentos com ratos e verificaram que após administração intraplantar (i.pl.) da IL-8 (CINC-1) ocorreu hiperalgesia dose-dependente, a qual não foi inibida com o pré-tratamento do animal com indometacina ou antagonista da IL-1 β , sugerindo que a hiperalgesia induzida pela IL-8, era independente de prostaglandinas e da IL-1 β . O efeito hiperalgésico da IL-8 foi abolido apenas após infusão i.pl. do soro anti-IL-8 e da administração individualizada do propranolol, do atenolol e do antagonista do receptor de dopamina, mas a hipernocicepção foi abolida apenas na pata onde ocorreu a administração da carragenina ou da IL-8. Mas a administração sistêmica da guanetidina antagonizou a hiperalgesia nas duas patas, sugerindo que o efeito hipernociceptivo da IL-8 era mediado pela liberação de aminas simpaticomiméticas, seguida da estimulação das terminações periféricas (Cunha *et al.*, 1991).

Em estudo mais recentemente publicado pelo mesmo grupo de pesquisadores, desenvolvidos com camundongos e não mais com ratos, o papel da IL-8 na dor, continuou a ser confirmado, mas foi observado que a administração do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), assim como da indometacina e da guanetidina, isoladamente, inibiu parcialmente a resposta hipernociceptiva da IL-8 (quimiocina derivada de queratinócito- KC). Mas quando a guanetidina foi co-administrada com a indometacina, ocorreu inibição completa da hiperalgesia, sugerindo que o efeito álgico da IL-8, em camundongos, seria mediado pela liberação de aminas simpaticomiméticas e também de prostaglandinas (Cunha *et al.*, 2005).

A partir da observação do estudo desenvolvido com ratos e com camundongos, pode-se sugerir que a via de indução de dor pela IL-8 depende do tipo de animal. Desta forma, em humanos pode ser que o efeito nociceptivo da IL-8 seja mediado por diferentes mediadores.

Em humanos, a IL-8 tem sido freqüentemente associada com a intensidade e ocorrência de dores nociceptivas (musculoesqueléticas) e neuropáticas. Um exemplo disto é um estudo desenvolvido com pacientes com fibromialgia (n=81) que ao avaliar os níveis séricos da IL-6, IL-8, IL-2r e IL-1 foi verificado que apenas os níveis da IL-8 foram significativamente maiores entre os pacientes com fibromialgia que entre os controles saudáveis (n=32). Além disto, a IL-8 correlacionou-se significativamente com a intensidade da dor ($r=0,35$, $p<0,01$) (Gur *et al.*, 2002). Um segundo estudo também realizado com pacientes com fibromialgia, igualmente observou nestas pacientes maior concentração séria de IL-8 que em controles saudáveis, sugerindo que a IL-8 desempenha um papel importante na mediação da fibromialgia (Wallace *et al.*, 2001).

Por ser a fibromialgia uma afecção musculoesquelética e muitos pacientes com câncer também apresentarem este tipo de dor associada a uma dor principal, devido ao desuso e posturas antálgicas, espera-se que no presente estudo também se observe uma maior concentração de IL-8 dentre os pacientes com dor oncológica.

Um dos únicos estudos que avaliou a associação entre dor oncológica e citocinas pró-inflamatórias, foi realizado com pacientes com doença avançada e dor intratável decorrente de metástases vertebrais (n=13) e avaliou o efeito do infusão intratecal de betametasona na dor e na concentração de IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α no líquido cefalorraquidiano. Neste estudo os autores descreveram que houve redução da dor, mas foi acompanhada apenas pela redução da IL-8 não tendo sido alterados os níveis das demais citocinas (Inada *et al.*, 2007). Estes resultados sugerem que a dor óssea estaria associada ao aumento das IL-8 no sistema nervoso central. Mas, será que também estaria associada a aumento da concentração periférica em pacientes com dor oncológica? Infelizmente não foi identificada resposta para esta questão e o presente estudo propôs-se a respondê-la.

2.3 CITOCINAS, DOR E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

A partir dos estudos revisados neste trabalho observou-se que após estímulo doloroso, as citocinas pró-inflamatórias ao serem liberadas sinalizam ao sistema nervoso central induzindo produção central de citocinas, estimulação hipotalâmica e produção de mediadores inflamatórios que induzem dor. Estas citocinas também são capazes de induzir diversos outros sintomas emocionais (ex. depressão) (Costanzo *et al.*, 2005; Meyers *et al.*, 2005), comportamentais (ex. isolamento social) (Watkins, Maier, 2000), hormonais (ex. aumento ACTH e cortisol) (Spath-Schwalbe *et al.*, 1998) e físicos (ex. fadiga, perda de peso, alteração cognitiva etc.) (Bower *et al.*, 2002; Krzystek-Korpacka *et al.*, 2007), os quais são coletivamente denominadas de comportamento de doença ou, no inglês, *sickness behaviour* (Watkins, Maier, 2000).

Muitos dos sintomas acima referidos são freqüentemente observados nos pacientes com câncer e com dor. Alguns autores sugerem que estes sintomas ocorreriam agrupados (*cluster*) devido ao compartilhamento de mecanismos fisiopatológicos (Cleeland *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004).

Um destes prováveis mecanismos seria o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, uma vez que a ocorrência de dor tem sido associada a aumento das citocinas, bem como da fadiga (Inagaki *et al.*, 2007), das alterações do sono (Haack *et al.*, 2007), da depressão (Gur *et al.*, 2002; Suarez, 2003; van den Biggelaar *et al.*, 2007), entre outros sintomas. Além disto, estudos realizados com humanos verificaram que a administração de IL-2 e IFN- α em pacientes com câncer estava associada ao desenvolvimento de sintomas cognitivos e depressivos (Capuron *et al.*, 2000); e a administração de IL-6 em homens saudáveis resultou em diminuição da capacidade de concentração, fadiga, alteração do sono, aumento da proteína C reativa e da sensação de indisposição (Spath-Schwalbe *et al.*, 1998).

A própria dor em si não é apenas um sintoma físico, mas tem diversas repercussões, sendo denominada de “dor total”. A denominação “dor total” é a expressão do conceito de que ao ser humano é impossível interpretar apenas o

aspecto nociceptivo da dor (quantidade de tecido lesado). A dor, nos seres humanos, é um quadro em que além da nocicepção, outros fatores físicos, emocionais, sociais e espirituais estão imbricados de modo indissociável, e influem na vivência e expressão da queixa (Pimenta, Ferreira, 2006).

A ocorrência destes outros sintomas, em pacientes com dor, provavelmente é resultante do aumento das citocinas induzido pela presença do estímulo doloroso e poderia justificar a baixa qualidade de vida (QVRS) observada entre pacientes com câncer com dor quando comparados a pacientes sem dor (Ferreira *et al.*, 2007a).

Alguns estudos desenvolvidos com pacientes com câncer também corroboram com a hipótese de que o aumento das citocinas estaria associado à piora da qualidade de vida e da capacidade funcional (Costanzo *et al.*, 2005; Meyers *et al.*, 2005; Rich *et al.*, 2005). Um destes estudos foi realizado com pacientes com câncer colorretal. Os autores ao avaliarem a capacidade funcional e a QVRS, utilizando o instrumento QLQ-c30, observaram que o aumento dos níveis circulantes da IL-6 estava associado à menor capacidade funcional, pior qualidade de vida emocional e social e piora do apetite, confirmando a hipótese de associação entre aumento dos níveis circulantes de citocinas e piora da QVRS em pacientes com câncer (Rich *et al.*, 2005).

Outro estudo desenvolvido com pacientes com câncer pâncreas mostrou que aumentos dos níveis circulantes de IL-6, IL-8 e IL-10 estavam associados à pior capacidade funcional e maior perda de peso. Além disto, a IL-6 foi preditora de menor sobrevida (Ebrahimi *et al.*, 2004). Em pacientes com tumores gástricos foi verificado que a qualidade de vida geral, avaliada pelo instrumento QLQ-c30, foi significativamente pior entre pacientes com altos níveis de TNF- α e IL-1 β , e estes níveis foram maiores entre doentes desnutridos. Além disto, foram observadas correlações significativas entre os domínios físico, social e cognitivo com o TNF- α ; os domínios social e cognitivo com a IL-1 β ; e o entre as escalas de sintomas de dor, anorexia e náuseas e vômitos com o TNF- α , sugerindo o impacto negativo do aumento das citocinas sobre as dimensões da qualidade de vida relacionada à saúde (Correia *et al.*, 2007).

Todas as mudanças induzidas pela sinalização central das citocinas, associadas à ocorrência da dor, poderiam contribuir para a piora da qualidade de vida dos pacientes com câncer, visto que os sintomas de fadiga, perda de apetite, depressão, entre outros são avaliados pelas medidas de qualidade de vida relacionada à saúde. Mas, não foi identificado nenhum estudo que avaliou a relação entre citocinas e qualidade de vida em pacientes com dor oncológica. Desta forma, no presente estudo foi levantada a hipótese de que o aumento dos níveis circulantes das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α poderia resultar em piora da qualidade de vida dos pacientes com dor, e também em aumento do impacto negativo da dor sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer.

A qualidade de vida é um construto multidimensional e um conceito ainda bastante controverso e amplo, para o qual não existe, até o momento, uma definição única que seja aceita por todos. Mas, de maneira geral tem sido adotado o conceito proposto pelo Grupo de Qualidade de Vida da Divisão de Saúde Mental da OMS que definiu qualidade de vida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Esta definição baseia-se nos pressupostos de que qualidade de vida é um construto subjetivo (percepção do indivíduo), multidimensional e que inclui elementos de avaliação tanto positivos (p.ex., mobilidade) como negativos (p.ex., dor) (Fleck *et al.*, 1999).

No setor saúde foram introduzidas definições específicas, como qualidade de vida relacionada à saúde (*health-related quality of life*), visando apreender o valor atribuído à vida, quando ela passa a ser modificada por limitações na esfera física, psicológica e nas funções sociais, em decorrência da doença, do tratamento e de outros agravos (Kimura, Ferreira, 2004). Há algumas definições de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), mas todas têm como denominador comum a percepção do paciente sobre a sua vida frente à doença ou estado de saúde.

Segundo Schipper e colaboradores (1996), “o conceito de qualidade de vida representa uma tentativa de (...) quantificar em termos cientificamente analisáveis,

as consequências da doença e de seu tratamento na percepção do paciente sobre sua habilidade de viver uma vida útil e plena”.

Para Cella e colaboradores (1993), nos pacientes com câncer, a QVRS seria a *avaliação do paciente de sua satisfação com o seu nível atual de funcionalidade, comparado com o que ele percebe ser possível ou ideal*.

Gotay, Moore (1992) definem qualidade de vida para pacientes com câncer como um estado de bem-estar que é composto por dois componentes: a habilidade para desempenhar as atividades diárias que reflete o bem-estar físico, psicológico e social e a satisfação do paciente com o seu nível de funcionalidade e com o controle da doença e/ou sintomas relacionados ao tratamento.

Mais recentemente tem sido proposto que a **qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)** representa a percepção do indivíduo sobre como sua doença ou tratamento afetam, minimamente, os aspectos físicos, mentais (psicológico/emocional), sociais e ocupacionais da sua vida (Bren, 2006; Fallowfield, 2002).

A avaliação da percepção do paciente sobre o seu tratamento ou condição clínica tem sido realizada com a aplicação de medidas denominadas de *patient-reported outcomes* (PRO). PRO são medidas de qualquer aspecto do estado de saúde do paciente, as quais são relatadas diretamente pelo mesmo, sem a interpretação das respostas pelo médico ou qualquer outra pessoa (Bren, 2006). Dentre as medidas de PRO estão as de avaliação de qualidade de vida, especialmente da qualidade de vida relacionada à saúde (*health-related quality of life- HRQOL*).

A QVRS pode ser mensurada por instrumentos genéricos e específicos. Os genéricos são os de base populacional, não sendo específicos por patologias, raça, idade, sexo ou grupos. São mais apropriados para aplicação em estudos epidemiológicos, planejamento e avaliação de saúde. Os específicos são os que avaliam as situações relacionadas à qualidade da vida cotidiana dos indivíduos, subsequente à experiência de determinadas doenças, agravos ou intervenções médicas, sendo utilizados apenas em grupos específicos por doenças, grupo etário,

sexo, etc.(Soni,Cella, 2002).

Os instrumentos genéricos, embora sejam úteis para fazer comparações entre indivíduos com diferentes doenças, não apresentam a especificidade necessária para determinar o verdadeiro impacto, seja dano ou benefício, de tratamentos (Fallowfield, 2002). Assim, os instrumentos específicos deveriam ser preferencialmente utilizados em ensaios clínicos e para avaliar resposta terapêutica na prática clínica diária.

A avaliação da QVRS em oncologia utiliza-se, principalmente, de dois conjuntos de instrumentos elaborados por grupos cooperativos que estudam os efeitos dos tratamentos na QVRS. Na Europa, o *European Organization for Research in the Treatment of Cancer Questionnaire* (EORTC QLC-30) é o instrumento mais empregado (Aaronson *et al.*, 1993), e nos Estados Unidos o FACT-G (*The Functional Assessment of Cancer Therapy*)(Cella *et al.*, 1993) é o mais freqüentemente utilizado (Anderson,Lutgendorf, 2000). Os dois instrumentos são genéricos, podendo ser utilizados para todos os tipos de câncer (Soni,Cella, 2002).

A partir da compreensão da associação entre aumento das citocinas e qualidade de vida relacionada à saúde novas estratégias de tratamento podem ser propostas para aliviar os sintomas e conseqüentemente melhorar a dor e a qualidade de vida dos doentes com câncer.

5. CASUÍSTICA E MÉTODO

5.1 Tipo de estudo

Para responder aos objetivos, foi realizado um estudo transversal incluindo pacientes com câncer sem dor e com dor oncológica e controles saudáveis.

5.2 Local e período

A coleta de dados foi realizada no Ambulatório de Dor Oncológica do Centro Interdisciplinar de Dor, nos Ambulatórios de Ginecologia, Urologia e Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC).

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP (Anexo A) e do IBCC (Anexo B), sendo executado conforme preconizado na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, relativa às Diretrizes Éticas e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos.

Os dados foram coletados no período de fevereiro de 2004 a julho de 2007. No período de setembro de 2006 a fevereiro de 2007 a coleta de dados foi interrompida em função do programa de doutorado sanduíche da pesquisadora no M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas.

5.3 Amostras

A amostra foi constituída por pacientes com câncer, com e sem queixa de dor e por indivíduos saudáveis. Foram avaliados 308 indivíduos, sendo 43 (13,96%)

saudáveis e 265 (86,04%) pacientes com câncer. Destes, 143 (53,96%) tinham dor e 122 (46,04%) não tinham dor.

Na análise dos dados, foram incluídos apenas os pacientes e os controles saudáveis que coletaram sangue para dosagem de citocinas pró-inflamatórias. Assim, a amostra total incluída no estudo foi constituída por 243 indivíduos, sendo 23 (9,47%) controles saudáveis e 220 (90,53%) pacientes com câncer. Destes, 125 (56,82%) tinham dor oncológica e 95 (43,18%) não tinham dor oncológica ou de qualquer outra origem.

5.3.1 Estimativa do tamanho da amostra de pacientes com câncer

A estimativa do tamanho da amostra foi baseada na hipótese de que haveria diferença estatisticamente significativa nos escores de qualidade de vida geral de pacientes com e sem dor. A hipótese baseada na concentração plasmática das citocinas pró-inflamatórias não foi utilizada como referência, pois no momento da estimativa da amostra, em 2004, não foram identificados estudos comparando concentração de citocinas entre pacientes com câncer com e sem dor ou em relação a controles saudáveis e os dados do presente estudo ainda não estavam disponíveis.

O tamanho amostral foi inicialmente estimado a partir dos escores de qualidade de vida geral apresentados por 1021 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células incluídos em estudo multicêntrico coordenado pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), no qual foram comparados os escores de pacientes com e sem dor, utilizando o mesmo instrumento do presente estudo (Di Maio *et al.*, 2004). Assim, foi estimada uma amostra de 286 indivíduos com câncer, sendo 143 com dor e igual número sem dor, assumindo erro $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$.

No decorrer do estudo, conforme planejado, a amostra foi recalculada baseando-se nos escores de qualidade de vida geral do instrumento EORTC-QLQ-C30 provenientes de 140 pacientes avaliados no presente estudo (Tabela 1). Desta

forma, considerando os escores médios e desvios-padrão obtidos pelos pacientes com e sem dor, obteve-se um tamanho de efeito (*effect size*) de 0,40 (Tabela 1). Este valor indicou que seriam necessários 200 pacientes (100 em cada grupo), para assegurar um $\alpha=0,05$ e poder de 80% ($\beta=0,20$) (Browner *et al.*, 2007).

Tabela 1. Cálculo do *effect-size* para as escalas de sintomas e qualidade de vida do EORTC-QLQ-c30 em pacientes com câncer, com e sem dor. São Paulo, 2006.

Escalas Funcionais e de Sintomas	Presença de dor				Effect-size
	Não (n=115)		Sim (n=25)		
	Média	DP	Média	DP	
Estado de saúde e qualidade de vida global	75,00	22,52	55,04	27,89	0,40
Escalas de Sintomas					
Fadiga	20,00	18,98	40,94	29,09	-0,44
Náuseas e vômitos	6,00	17,92	11,75	22,92	-0,14
Dor	13,33	25,91	73,68	29,53	-1,09
Dispnéia	28,00	35,59	24,91	33,32	0,04
Insônia	28,00	43,76	58,95	43,34	-0,36
Perda de Appetite	16,00	30,61	37,54	43,28	-0,29
Constipação	8,00	17,43	37,89	42,56	-0,50
Diarréia	8,00	22,11	5,26	18,40	0,07
Escalas Funcionais/Qualidade de vida					
Funcionamento físico	77,07	23,81	49,68	30,66	0,50
Desempenho de atividades	83,33	31,91	32,63	35,22	0,76
Funcionamento Emocional	63,67	27,20	47,46	30,94	0,28
Funcionamento Cognitivo	68,67	31,67	68,77	31,25	0,00
Funcionamento social	77,33	33,64	61,48	33,02	0,24
Dificuldades financeiras	26,67	39,67	40,82	43,74	-0,17

Nota: dp=desvio-padrão.

5.3.2 Estimativa do tamanho da amostra de controles saudáveis

Os indivíduos saudáveis foram incluídos como controle para os níveis plasmáticos das citocinas dos pacientes com câncer. O tamanho da amostra foi estimado, em 2007, considerando o percentual adotado em estudo anteriormente realizado com pacientes com câncer por pesquisadores do M.D. Anderson Cancer

Center, no qual foram dosadas as citocinas (IL-12, TNF- α , IL-10, IL-6, IL-1 e IL-8) de pacientes com câncer e controles saudáveis (Pusztai *et al.*, 2004). Neste estudo, o percentual adotado foi de 25% do total do grupo de interesse, no caso, os pacientes com câncer e dor. Como no presente estudo a amostra estimada para o grupo de interesse foi de 100 casos, a amostra final estimada para os controles saudáveis foi de 25 indivíduos.

5.3.3 Critérios de Inclusão

Para inclusão no estudo, os pacientes e controles deveriam atender os seguintes critérios:

Para inclusão de pacientes com dor

- Ter idade igual ou superior a 18 anos; ter diagnósticos de neoplasia maligna confirmado por exame anátomo-patológico (biópsia); apresentar queixa de dor oncológica há, no mínimo, 30 dias; não apresentar disfunção simbólica da linguagem; estar orientado em relação a si próprio, ao tempo e lugar; não ter diagnóstico médico de distúrbios psiquiátricos, exceto depressão; e não ter sido submetido à cirurgia, quimioterapia ou radioterapia nos últimos 30 dias anteriores a entrevista; não apresentar comorbidades associadas a quadros de dores agudas ou crônicas; não apresentar quadro infeccioso.
- A dor oncológica foi diagnosticada pela doutoranda e pelo médico responsável pelo Ambulatório de Dor oncológica do Centro Multidisciplinar de Dor do HCFMUSP.

Para inclusão de pacientes sem dor

Foram adotados os mesmos critérios definidos para os pacientes com dor, no primeiro item, sendo acrescidos os seguintes:

- Não ter queixa de dor crônica ou aguda há pelo menos 14 dias; não estar fazendo uso de medicamentos analgésicos no mesmo período; e não apresentar infecção aguda ou crônica.

Para inclusão de indivíduos saudáveis

- Ter idade igual ou superior a 18 anos; não referir diagnóstico de neoplasia maligna ou de qualquer outra patologia aguda ou crônica no momento da entrevista; não estar fazendo uso de medicamentos; e não apresentar disfunção simbólica da linguagem.

5.3.4 Definição dos grupos de comparação

a) Pacientes com dor

Os pacientes com dor foram subdivididos em dois grupos, visando controlar o efeito do tratamento adequado da dor (uso de analgésicos) sobre a intensidade de dor, o nível plasmático de citocinas e a QVRS. Para determinar se os pacientes estavam adequadamente tratados, foi calculado o *Pain Management Index* (PMI).

O *Pain Management Index* (PMI) é um índice, inicialmente proposto por Cleeland e colaboradores (Cleeland *et al.*, 1994) para avaliar adequação do tratamento da dor, sendo baseado na diferença entre os medicamentos prescritos e a intensidade da pior dor nas últimas 24 horas. Este índice foi submetido à avaliação por diversos pesquisadores, sendo feitas algumas propostas de alterações (de Wit *et al.*, 1999; de Wit *et al.*, 2001; Lin, Ward, 1995; Yun *et al.*, 2004). Dentre estas propostas, inclui-se a utilização da dor média e dos medicamentos em uso como fatores para calcular o índice.

No presente estudo, o PMI foi calculado considerando a intensidade média da dor nas últimas 24 horas e os medicamentos em uso. A cada um destes aspectos foi dado um determinado peso:

Intensidade da dor:

- Sem dor = 0
- Leve = 1
- Moderada = 2
- Intensa = 3

Nível da terapia:

- Nenhum analgésico= 0
- AINH (antiinflamatórios não-hormonais) e analgésicos não-opioides= 1
- Opióide leve = 2
- Opióide forte = 3

A partir dos pesos dados acima, foi calculado o escore do PMI segundo a fórmula abaixo:

$$\text{PMI} = \text{nível da terapia em uso} - \text{intensidade média da dor}$$

Os escores do PMI podem variar de -3 a 3, sendo que escores menores que zero (< 0) indicam controle inadequado da dor e valores maiores ou iguais a zero (≥ 0) indicam controle adequado da dor (Cleeland *et al.*, 1994).

Após o cálculo do PMI, os pacientes com dor foram subdivididos em dois subgrupos: controle adequado e controle inadequado. Dos 143 pacientes com dor entrevistados, 65,04% (n=93) estavam com a dor adequadamente controlada e 34,96% (n=50) com controle inadequado. Entretanto, apenas 125 foram incluídos no estudo, sendo que 76 (60,80%) tiveram controle adequado e 49 (39,20%), controle inadequado.

Ao ser avaliada a intensidade média de dor referida pelos pacientes constatou-se que os com controle adequado tiveram dor de intensidade leve (mediana=4, variando de 2-4,5) e os com controle inadequado referiram intensidade moderada a intensa (mediana=7, variando de 5-8). Assim, ao longo das

análises, os pacientes com controle adequado e inadequado foram denominados de grupo com dor leve e grupo com dor moderada a intensa, respectivamente.

b) Pacientes sem dor e controles saudáveis

Os indivíduos incluídos no grupo sem dor foram pacientes com câncer que não apresentaram dor oncológica ou qualquer outro tipo de afecção dolorosa e também não fizeram uso de analgésicos nos 14 dias antes da entrevista.

Os controles saudáveis foram indivíduos sem câncer e que não apresentavam dor e nenhuma patologia aguda ou crônica.

5.4 Instrumentos de coleta de dados

Os instrumentos utilizados neste estudo incluíram um questionário de avaliação das características sociodemográficas e clínicas (Apêndice A), o Inventário Breve de Dor (BPI) (Cleeland, Ryan, 1994) (Anexo C), o questionário de dor McGill (MPQ) (Melzack, 1975) (Anexo D), o Inventário de Depressão de Beck (IDB) (Gorenstein, Andrade, 1998) (Anexo E), a Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky (*Karnofsky Performance Status Scale- KPS*) (Karnofsky *et al.*, 1948) (Anexo F), o questionário de qualidade de vida da *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-core 30* (EORTC QLQ-C30) (Aaronson *et al.*, 1993) (Anexo G) e a ficha de avaliação do respondente sem dor (Apêndice B).

5.4.1 Questionário de avaliação das características sociodemográficas e clínicas

A ficha de informações sobre o respondente foi adotada para obter informações sobre aspectos sócio-econômicos, demográficos e clínicos dos pacientes incluídos no estudo. As questões clínicas foram preenchidas pelo pesquisador mediante consulta ao prontuário do paciente e, quando necessário, complementadas por entrevista com o próprio paciente e cuidador/familiar.

5.4.2 Inventário Breve de Dor (BPI)

O Inventário Breve de Dor (*Brief Pain Inventory*) (Cleeland, Ryan, 1994) foi utilizado para mensurar a intensidade da dor e o seu impacto em algumas áreas da vida do paciente.

Este instrumento inclui 15 itens, subdivididos em duas partes: a primeira, que avalia a intensidade da dor (8 itens) e a segunda, que avalia a interferência da dor em aspectos da vida (7 itens): nas atividades em geral, no humor, na habilidade para caminhar, no sono, no trabalho, no relacionamento com outras pessoas e no aproveitamento da vida.

A intensidade da dor é avaliada pelo paciente com referência às últimas 24 horas em uma escala numérica de 0 (ausência de dor) a 10 (tão forte quanto se possa imaginar).

A interferência nos aspectos da vida é também avaliada numa escala numérica de 0 (não interferência) a 10 (completa interferência).

O BPI foi traduzido para o português do Brasil por clínicos e pesquisadores do Centro Multidisciplinar de Dor do Hospital das Clínicas da FMUSP (Lin *et al.*, 2001), e vem sendo utilizado regularmente nos ambulatórios de dor deste centro.

Para avaliar a adequação da tradução brasileira, esta versão foi retro-traduzido para o inglês, sob coordenação do autor principal do instrumento, o Prof. Dr. Charles Cleeland do University of Texas-M.D. Anderson Cancer Center, e da doutoranda Karine A.S. Leão Ferreira, tendo apresentado concordância aceitável em todos os itens.

Na amostra do presente estudo o BPI mostrou-se confiável a partir da análise de consistência interna avaliada pelo coeficiente alfa de Cronbach, obtendo valor de 0,73 para os itens de dor (1 a 8) e 0,87 para os itens de interferência com aspectos da vida. Para o instrumento total (15 itens) o Cronbach- α foi de 0,7, atestando a confiabilidade do instrumento em mensurar dor e o seu impacto, se considerado o ponto de corte de 0,7 (Nunnally, Bernstein, 1994).

A intensidade da dor mensurada nos itens 3, 6 e 9 do BPI foi classificada em três níveis, segundo proposto por Serlin e colaboradores (Serlin *et al.*, 1995).

- 1 - 4= dor leve
- 5 – 6= dor moderada
- 7 – 10= dor intensa

Os níveis de dor extraídos a partir do item 5 do BPI (dor média) foram utilizados no cálculo do *Pain Index Management* (PMI), para classificação da adequação do tratamento dos pacientes com dor.

5.4.3 Questionário de Dor McGill (MPQ)

O “Questionário de Dor McGill” (*McGill Pain Questionnaire-MPQ*) foi desenvolvido por Melzack em 1975 (Melzack, 1975), e traduzido e adaptado para o português brasileiro por Pimenta e Teixeira (Pimenta, Teixeira, 1996). É uma medida quantitativa da dor, que permite ao paciente descrever as qualidades/características da afecção dolorosa (Pimenta, Teixeira, 1996). No presente estudo foi utilizado para avaliar as dimensões da dor.

O MPQ contém 78 descritores distribuídos em 20 itens. Estes são subdivididos em 4 agrupamentos: sensitivo-discriminativo, afetivo-motivacional, avaliativo-cognitivo e miscelânea. O grupo sensorial-discriminativo (itens de 1 a 10) representa a dimensão sensitiva da dor e refere-se às propriedades mecânicas, térmicas, de vividez e espaciais da dor; o afetivo-motivacional (itens de 11 a 15) descreve a dimensão afetiva da dor nos aspectos de tensão, medo e respostas neurovegetativas; e os descritores do componente cognitivo-avaliativo (item 16) visam apreender a avaliação global da experiência dolorosa. Os itens de 17 a 20 compreendem as dimensões sensitiva, afetiva e avaliativa, mas que por não terem sido alocados nos três domínios da dor, permaneceram no questionário constituindo um agrupamento denominado de miscelânea. Cada item é composto por 2 a 6 descritores qualitativamente similares, mas com propriedades que os

tornam diferentes em termos de magnitude (Melzack, 1975; Pimenta, Teixeira, 1996).

No preenchimento do questionário, os descritores foram lidos para o paciente, o qual foi orientado a selecionar as palavras que melhor descrevessem as características qualitativas da sua dor das últimas 24 horas, devendo escolher apenas uma palavra em cada subgrupo.

A versão original do MPQ permite a obtenção de 4 índices. No presente estudo apenas dois índices foram calculados:

- O número de palavras escolhidas (NPE): é o somatório da quantidade total de palavras escolhidas dentre as 78 disponíveis;
- O índice de classificação de dor (ICD): é calculado a partir dos valores atribuídos às palavras. Em cada domínio, a palavra que significa menor intensidade de dor recebe valor 1, a próxima palavra valor 2 e assim por diante. Os valores das palavras escolhidas pelo doente são somados para obter o escore total e o escore separado por dimensão. Os itens incluídos em cada dimensão foram:
 - Sensorial = Σ (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9, S10).
 - Avaliativo = AV16.
 - Afetivo = Σ (A11, A12, A13, A14, A15).
 - Miscelânea = Σ (M17, M18, M19, M20).
 - Escore total do McGill = Σ (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9, S10, AV16, A11, A12, A13, A14, A15, M17, M18, M19, M20).

No Brasil, no estudo de tradução, o MPQ aplicado à pacientes com dor crônica levou em média 3,5 minutos para ser preenchido.

5.4.4 Inventário de Depressão de Beck (IDB)

O Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*) é uma escala que foi elaborada a partir de sintomas e atitudes específicos de indivíduos

deprimidos. O inventário reflete a intensidade (severidade) do sintoma. Foi traduzido para a língua portuguesa e publicado no livro *Terapia Cognitiva da Depressão* (Beck *et al.*, 1997). A avaliação das medidas psicométricas demonstrou boa confiabilidade e validade concorrente na população brasileira (Gorenstein, Andrade, 1998). No presente estudo, o IDB mostrou boa consistência interna (Cronbach- α = 0,87).

A escala original consiste de 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3. Os itens referem-se à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, auto-acusações, idéias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição de libido (Gorenstein, Andrade, 1998).

Os itens do IDB podem ser subdivididos em dois domínios:

- Somático: itens 1 a 13.
- Cognitivo-afetivo: itens 14 a 21.

Os escores do IDB podem ser calculados a partir do somatório dos 21 itens, escore total, ou dos itens específicos de cada um dos dois domínios. Após o cálculo do escore total, o mesmo pode ser classificado a partir de diferentes pontos de corte para distinguir os níveis de depressão. De acordo com Beck e colaboradores (1988), a escolha do ponto de corte adequado depende da natureza da amostra e dos objetivos do estudo. Para pacientes com transtornos afetivos, são recomendados os seguintes pontos de corte:

- 0-9: sem depressão ou depressão mínima
- 10-18: depressão leve a moderada
- 19-29: depressão moderada a grave
- 30-63: depressão severa

Para amostras sem diagnóstico de transtornos afetivos, é recomendado que escores acima de 15 indiquem disforia e que o termo “depressão” deveria ser utilizado apenas quando o escore total fosse maior ou igual a 21 pontos (Beck *et al.*, 1988).

Para pacientes com dor, o ponto de corte indicativo de depressão maior seria 21. Estudo desenvolvido com pacientes com dor crônica verificou que praticamente todos os que apresentaram escore ≥ 21 pontos foram também diagnosticados como tendo depressão, quando avaliados segundo os critérios estabelecidos pelo DMS-IV (Geisser *et al.*, 1997)

No presente estudo, foi calculado o escore total do IDB, adotando-se o escore de 21 pontos como ponto de corte para classificar os indivíduos como apresentando ou não depressão. Foram também calculados os escores para os domínios cognitivo e somático.

5.4.5 Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky (*Karnofsky Performance Status Scale - KPS*)

A Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky (KPS) foi desenvolvida por Karnofsky e Burchenal em 1949, sendo o primeiro instrumento desenvolvido para avaliação funcional de pacientes com câncer (Schag *et al.*, 1984).

O KPS permite classificar os pacientes de acordo com o seu grau de comprometimento funcional, a partir de uma escala de 0 a 100 representando a capacidade de desempenhar atividades da vida diária, de realizar atividades laborais e a necessidade de receber cuidados especiais (Schag *et al.*, 1984).

O desempenho funcional dos pacientes deste estudo foi avaliado a partir dos critérios estabelecidos na Escala de Karnofsky abaixo discriminados, sendo que quanto maior a nota dada pelo avaliador, melhor o desempenho funcional do paciente:

80 a 100 pontos= capacidade para desempenhar atividades da vida diária e trabalhar; sem necessidade de cuidados especiais;

50 a 70 pontos = incapacidade para trabalhar; capaz de ficar em casa e de dar conta da maioria das necessidades pessoais; necessidade variável de assistência.

0 a 40 pontos = incapacidade para o auto-cuidado; requer o equivalente a cuidado institucional ou hospitalar; progressão rápida da doença.

5.4.6 The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire “Core” 30-items (EORTC-QLQ-c30) – versão 3.0

O EORTC QLQ-c30 (versão 3.0) foi utilizado no presente estudo para avaliação de sintomas e da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). O QLQ-c30 é um questionário composto por 30 itens distribuídos em cinco escalas de funcionalidade, representando os domínios da QVRS, (função física, função cognitiva, função emocional, função social e desempenho de papéis); três escalas de sintomas (fadiga, dor, náuseas e vômitos); uma escala de qualidade de vida e saúde global; seis itens de outros sintomas (dispnéia, falta de apetite-anorexia, insônia, constipação e diarreia); e uma escala de avaliação do impacto financeiro do tratamento e da doença (Bjordal *et al.*, 2000).

Em 1986, a Organização Européia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) iniciou um programa de pesquisas visando desenvolver um instrumento específico para avaliar qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de indivíduos com câncer estudados em ensaios clínicos internacionais (Aaronson *et al.*, 1993). O instrumento foi denominado de QLQ-c30, sendo disponível em três versões. A primeira é de 1987 e contém 36 questões, a segunda é de 1993 e a terceira, de 2000, contém 30 questões. No presente estudo foi utilizada a versão 3.0, que se mostrou válida e confiável no estudo europeu (Bjordal *et al.*, 2000) e em estudo brasileiro avaliando qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal (Santos, 2003).

Na amostra em estudo, as escalas de sintomas e funcionalidade do QLQ-c30 mostraram confiabilidade, quando avaliada a sua consistência interna pelo

coeficiente alfa de Cronbach, exceto a escala de funcionamento cognitivo, cujo valor foi de 0,51. Os dados da confiabilidade estão apresentados na Tabela 3.

Os itens 1 a 28 do QLQ-c30 versão 3.0 são avaliados em uma escala tipo Likert de 4 pontos (1=não, 2=pouco, 3=moderado, 4=muito). Os itens 29 e 30, que avaliam saúde geral e qualidade de vida global, respectivamente, são respondidos em uma escala numérica de 7 pontos, sendo atribuídas âncoras apenas para o primeiro e o último valor (1=péssima e 7=ótima) (Fayers *et al.*, 2001). Em todos os itens, os respondentes devem considerar como período de referência a semana anterior à avaliação.

No QLQ-c30, os escores das escalas e das medidas dos itens individuais variam de 0 a 100, sendo que um alto valor do escore representa um alto nível de resposta. Ou seja, um alto escore para a escala funcional representa um nível funcional saudável, enquanto que um escore alto para a escala de sintomas/itens representa um alto nível de sintomatologia/problemas.

A determinação dos escores das escalas segue os seguintes princípios (Fayers *et al.*, 2001):

- Deve-se estabelecer o escore bruto (EB) de cada escala, que é formado pelo somatório do valor das alternativas assinalados em cada questão/item que compõe a escala, e dividido pelo número de respostas. O valor das alternativas varia de 1 a 4, da questão 1 a 28:

$$EB = q_1 + q_2 + q_3 + \dots + q_n / n$$

sendo que **n** é o número total dos itens que compõem a escala ou item individual.

Exemplo: Função física

$$EB = q_1 + q_2 + q_3 + q_4 + q_5 / 5$$

- Após estabelecer o escore bruto utiliza-se de uma transformação linear para estabelecer os escores (S), visando obter a média dos escores de 0 a 100.

Assim, realizam-se os seguintes cálculos:

- Escalas Funcionais/qualidade de vida: $S = \left\{ 1 - \frac{(EB-1)}{\text{diferença}} \right\} \times 100$
- Escala de sintomas / itens: $S = \{(EB-1)/\text{diferença}\} \times 100$
- Estado Global de Saúde/QV: $S = \{(EB-1)/\text{diferença}\} \times 100$

O termo **diferença** é a distância entre o máximo e o mínimo valor possível do EB. O QLQ-c30 foi desenhado de forma que todos os itens de uma mesma escala tivessem os mesmos limites dos valores dos itens. Muitos itens têm escores de 1 a 4, obtendo-se assim, a diferença=3. As exceções são os itens 29 e 30 que compõem o Estado Global de Saúde/QV, cujos escores variam de 1 a 7, com diferença=6.

Os itens (questões) que compõem cada escala são distribuídos conforme apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Componentes das escalas e itens do QLQ-c30 versão 3.0 e confiabilidade na amostra de pacientes com câncer do presente (n=255).

Escalas e Itens	Sigla da escala	Nº de itens	Diferença entre itens	Itens /Questões	Cronbach-α no presente estudo
Estado global de saúde/QV	QL2	2	6	29, 30	0,70
Escalas Funcionais					
Funcionamento físico	PF2	5	3	1 a 5	0,89
Desempenho de atividades	RF2	2	3	6, 7	0,86
Funcionamento emocional	EF	4	3	21 a 24	0,82
Funcionamento Cognitivo	CF	2	3	20, 25	0,51
Funcionamento social	SF	2	3	26, 27	0,70
Escala de sintomas / itens					
Fatiga	FA	3	3	10, 12, 18	0,70
Náusea e vômitos	NV	2	3	14, 15	0,81
Dor	PA	2	3	9, 19	0,91
Dispneia	DY	1	3	8	-
Insônia	SL	1	3	11	-
Perda de apetite	AP	1	3	13	-
Constipação	CO	1	3	16	-
Diarréia	DI	1	3	17	-
Dificuldades financeiras	FI	1	3	28	-

5.4.7 Questionário de informações sobre o respondente sem dor

A ficha de informações sobre o respondente sem dor foi utilizada para obter informações sobre aspectos sócio-econômicos, demográficos e clínicos dos pacientes sem dor e dos controles saudáveis. Na avaliação dos pacientes com câncer sem dor, as questões clínicas foram preenchidas pelo pesquisador mediante consulta ao prontuário do paciente e, quando necessário, complementadas por entrevista com o próprio paciente e cuidador/familiar.

5.5 Procedimentos de coleta dos dados

Os pacientes com dor, sem dor e os indivíduos saudáveis, que atenderam aos critérios de inclusão, foram convidados a participar da pesquisa, sendo incluídos mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndices C e D). Este Termo foi elaborado conforme o preconizado na Resolução 196/96 relativa às Diretrizes Éticas e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos (Brasil, 1996), contendo informações sobre os objetivos e finalidades da pesquisa, o caráter voluntário, o anonimato na participação, o direito de se recusar a participar sem sofrer nenhum tipo de dano e a autorização para a realização da entrevista.

5.5.1 Avaliação dos pacientes com dor

Os pacientes com dor foram avaliados em um único momento, sendo coletados dados referentes à: questionário de características sociodemográficas, clínicas e avaliação da dor (Apêndice A), intensidade e qualidades da dor (BPI e MPQ) nas últimas 24 horas (Anexos C e D), desempenho funcional (*Karnofsky Performande Status Scale*) (Anexo F), qualidade de vida relacionada à saúde na última semana (EORTC-QLQ-c30) (Anexo G) e sintomas de depressão (Inventário de Depressão de Beck) (Anexo E).

5.5.2 Avaliação dos pacientes sem dor e indivíduos saudáveis

Os pacientes sem dor e os saudáveis foram avaliados em um único momento utilizando a Ficha de avaliação do respondente sem dor (Apêndice B), para avaliar as características sociodemográficas e clínicas; o EORTC-QLQ-c30 (Anexo G), para avaliar a qualidade de vida; o Inventário de Depressão de Beck (Anexo E), para avaliar a intensidade da depressão; e o *Karnofsky Performance Status Scale* para avaliar a desempenho funcional (Anexo F).

O preenchimento dos questionários QLQ-c30 e IDB foi realizado pelos próprios indivíduos em sala destinada para a pesquisa, com ambiente tranquilo e silencioso e acompanhado pelo pesquisador. Caso o respondente fosse analfabeto ou apresentasse alguma limitação para o preenchimento, o pesquisador aplicou os questionários por entrevista.

As informações referentes aos Apêndices A e B foram obtidas, por entrevista, e também coletadas do prontuário.

5.5.3 Coleta de material para dosagem de citocinas

Após o preenchimento dos instrumentos de pesquisa, pacientes e controles foram orientados a coletar amostra de sangue no laboratório de análises clínicas do respectivo hospital. Como já mencionado, dos 308 indivíduos inicialmente avaliados, 65 não compareceram aos locais de coleta. Obteve-se, portanto, um total de 243 amostras de sangue para dosagem das citocinas (220 de pacientes e 23 de controles saudáveis).

A coleta e centrifugação do sangue foram realizadas pelo Laboratório Central do HCFMUSP e pelo Laboratório LAMAC no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), de acordo com determinação dos hospitais e mediante pagamento às referidas instituições.

Para a dosagem das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β , TNF- α e IL-8, foram coletados 15 ml de sangue periférico de cada indivíduo em tubo com

heparina (tubo verde). Esse material foi centrifugado para separação do plasma e armazenado, em no máximo, 30 minutos após a coleta.

O plasma foi armazenado em freezer a -70°C , em tubo tipo *ependorf* de polipropileno estéril, após ter sido centrifugado. O material colhido no HCFMUSP foi armazenado no Laboratório Central deste hospital, e o do IBCC, no Laboratório de Imunologia da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O material colhido no IBCC, após centrifugação, foi armazenado no nitrogênio líquido e transportado pela pesquisadora para a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Para dosagem das citocinas, todas as amostras foram transportadas em gelo seco para o Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no intervalo de 5 horas.

5.6 Protocolo para dosagem e quantificação das citocinas

A concentração das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β , TNF- α e IL-8 no plasma foi quantificada através da técnica *enzyme-linked immunosorbent assay*, denominada de ELISA. Em 1971, Engvall e Pharmann utilizaram este nome para descrever o método de imuno-ensaio baseado no uso de enzima para medir concentração de antígenos.

No presente estudo foi utilizado o ensaio de antígeno não-competitivo, também denominado de ELISA “sandwich”.

As dosagens das citocinas foram realizadas pela pesquisadora, sob supervisão do Prof. Dr. Fernando Q. Cunha e de um técnico especializado em imunoensaios, no Laboratório de Inflamação do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo.

As dosagens foram realizadas seguindo o protocolo descrito abaixo:

Placas de 96 poços foram cobertas com 50 µl/poço do anticorpo primário específico anti-IL-6 (1 µg/ml), anti-TNF- α (4 µg/mL), anti-IL-1 β (3 µg/ml) e anti-IL-8 (1 µg/ml) (Pharmigen, San Diego, CA, USA).

Estes anticorpos foram diluídos em solução de ligação (*binding buffer*) pH 9,0 e as placas incubadas por 18-24 horas (*overnight*), a 4°C, cobertos com o adesivo (Simport-Can®). Em seguida, as placas foram retiradas da geladeira e lavadas por 3 vezes com PBS/Tween-20 (0,05% OPD-Sigma®).

Para bloquear as ligações não-específicas do anticorpo, foram colocados 100 µl/poço de solução contendo BSA (Albumin Bovine Serum, fraction V, Sigma®) e PBS (Saline Buffer Phosphate) (PBS/BSA 1%). Em seguida, as placas foram cobertas com adesivo e mantidas à temperatura ambiente por 2 horas. Após este intervalo, as placas foram lavadas com Tween-20, sendo posteriormente colocadas, em cada um dos poços, as proteínas recombinantes humanas de cada uma das citocinas (Pharmingen®).

Os primeiros 12 poços das placas foram utilizados para a curva padrão e o branco. Nos demais poços foram colocados 50 µl do plasma de cada um dos indivíduos. As concentrações das proteínas utilizadas na curva padrão foram: IL-1 β (5000 pg/ml), TNF- α (4000 pg/ml), IL-6 (4000 pg/ml) e IL-8 (4000 pg/ml).

Após esta etapa, as placas foram cobertas com adesivo e incubadas por 18-24 horas a 4°C. Após esse período, as placas foram lavadas com PBS/Tween e adicionados 50µl/poço do anticorpo secundário, que foi o anticorpo humano monoclonal biotinilado (Pharmingen®) específico para cada uma das citocina dosadas. As concentrações utilizadas foram: IL-1 β (0,2 µg/ml), TNF- α (1,0 µg/ml), IL-6 (1,0 µg/ml) e IL-8 (1,0 µg/ml). As placas foram cobertas com adesivo e incubadas à temperatura ambiente por 1 hora.

Após este tempo, as placas foram lavadas com PBS/Tween e o conjugado avidina-peroxidase (Dako®), na diluição de 1µl/5000µl do tampão com BSA, foi adicionado a cada poço. As placas foram incubadas por 20 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, as placas foram lavadas com PBS/Tween e 100 µl do

substrato OPD (o-fenilenediamina-dihidrocloreto; Sigma®) em tampão substrato (pH 5,0), na concentração de 50 µg/ml, foram adicionados.

As placas foram então incubadas por 15 a 20 minutos em temperatura ambiente e no escuro, até que os poços atingissem uma coloração alaranjada, a qual é resultante da reação da peroxidase da avidina com o seu substrato o OPD. Após isto, a reação foi interrompida com 50 µl/ml de H₂SO₄ (1 M) e a DO medida a 490 nanômetros (nm) em espectrofotômetro (Spectra Max-250, Molecular Devices).

Os resultados das citocinas foram expressos em picogramas /ml, sendo que todos os valores negativos foram considerados como zero, ou seja, sem presença da citocina por estarem indetectáveis.

Os limites de detecção estabelecidos a partir da curva padrão de cada uma das citocinas foram:

- IL-1 β: 0,009 a 1551 pg/ml.
- TNF-α: 0,001 a 1282 pg/ml.
- IL-6: 0,007 a 1503 pg/ml.
- IL-8: 0,011 a 1441 pg/ml.

5.7 Análises dos dados

Os dados foram armazenados e analisados utilizando o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 13.0, estabelecendo-se as análises descritivas e inferenciais pertinentes ao estudo.

As análises descritivas foram realizadas visando caracterizar a amostra em estudo, e incluiu o cálculo de frequência, média, desvio-padrão, sendo também apresentados os valores mínimo e máximo de cada variável contínua. As variáveis contínuas que não tiveram distribuição normal tiveram seus valores apresentados como mediana e percentis 25 e 75.

Comparação das variáveis contínuas entre os grupos

As variáveis contínuas foram avaliadas em relação à aderência à distribuição normal, antes de serem selecionados os testes para comparação dos grupos. Para

isto foi utilizado o teste de Kolmogorov–Smirnov. Valores de p maiores que 0,05 indicaram que a variável tinha aderência à distribuição normal (Costa Neto, 1977).

Após a avaliação da aderência à curva normal, os níveis plasmáticos de citocinas, a intensidade da dor, os escores de qualidade de vida, o desempenho funcional e as variáveis clínicas e demográficas contínuas foram comparados entre pacientes com dor leve, com dor moderada a intensa, sem dor e os controles saudáveis. Para esta finalidade, foi utilizado o teste de análise de variância ANOVA, quando a variável teve distribuição normal e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis sem distribuição normal.

As comparações que mostraram valores do teste de significância (p -valor) inferiores a 0,05 foram procedidas pela análise de múltiplas comparações, através do teste de Bonferroni ou Tukey. O teste Dunnett's foi utilizado para comparar todos os grupos com os controles saudáveis.

As análises de múltiplas comparações foram realizadas com a finalidade de determinar entre quais pares de grupos situava-se a diferença estatisticamente significativa e manter o erro tipo I em 5%.

Para comparar as variáveis contínuas relacionadas às características da dor e do seu tratamento entre pacientes com dor leve e com dor moderada a intensa, foram utilizados os testes de T-student para as variáveis com distribuição normal e de Mann-Whitney para as demais.

Comparação das variáveis categóricas entre os grupos

O teste de qui-quadrado (χ^2) de Pearson, qui-quadrado de tendência (Linear by Linear association do SPSS) e Phi e Cramer's V foram utilizado para comparar variáveis categóricas entre pacientes com dor leve, com dor moderada a intensa, sem dor e os controles saudáveis.

O Phi e Cramer's V foi utilizado apenas para comparar, entre os quatro grupos, o percentual de pacientes que apresentaram níveis detectáveis de cada uma das citocinas pró-inflamatórias.

As comparações que mostraram valores do teste de significância (p-valor) inferiores a 0,05 foram procedidas pela análise de resíduo, ou diferença. A análise de resíduo é a medida da discrepância entre as frequências observadas e esperadas em cada uma das categorias da variável em cada um dos quatro grupos (com dor leve, com dor moderada a intensa, sem dor e os controles saudáveis). Este procedimento foi utilizado para identificar entre quais grupos estava localizada a diferença estatisticamente significativa (Siegel, Castellan Jr, 1988).

O resíduo da diferença entre as frequências observadas e esperadas foi convertido ou padronizado para a z-escore, sendo posteriormente comparado com o valor crítico equivalente ao alfa, correspondente a 0,05, presente na Tabela de probabilidades associadas à distribuição normal (Siegel, Castellan Jr, 1988).

Os resíduos padronizados que tiveram valores positivos (>0) indicaram que havia mais sujeitos na categoria que o esperado. E os resíduos negativos indicaram que havia menos casos que o esperado.

Avaliação das correlações

Para avaliar a correlação entre dor, citocinas e qualidade de vida foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson, para variáveis com distribuição normal e o coeficiente de correlação de Spearman para as que não apresentaram aderência à curva normal.

A magnitude das correlações foi classificada segundo proposto por (Levin, Fox, 2004):

- Fraca= $< 0,3$
- Moderada= $0,3$ a $0,59$
- Forte= $0,6$ a $0,9$
- Perfeita= $1,00$

Análise da interferência das citocinas sobre a relação dor e qualidade de vida

Para testar a hipótese do efeito mediador das citocinas na relação entre dor e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), a análise multivariada de covariância (ANCOVA) foi utilizada, tendo como variáveis dependentes os escores das escalas do QLQ-c30 e da Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky; como variável dependente, o nível da dor (sem dor, leve e moderada a intensa); e como covariáveis, os níveis plasmáticos das citocinas IL-6, IL-8, TNF- α e IL-1 β .

A ANCOVA foi realizada utilizando o procedimento univariate general linear model (GLM) do SPSS versão 13.0.

Nos modelos, a premissa de homogeneidade dos coeficientes de regressão foi testada. Estimativas e intervalo de confiança de 95% das médias das escalas de QVRS e desempenho funcional foram calculados em cada nível de dor. A significância estatística foi ajustada para multiplicidade de acordo com o teste de múltiplas comparações de Bonferroni.

A ANCOVA é uma técnica utilizada para testar o efeito principal e os de interação das variáveis categóricas (níveis de dor) sobre a variável dependente (escalas de qualidade de vida do QLQ-c30), controlando os efeitos da variável selecionada sobre outros variáveis que co-variam com a dependente. A variável de controle é denominada de "covariável" e neste estudo foi a concentração plasmática das citocinas IL-6, IL-1 β , TNF e IL-8.

Análise das Perdas e Comparação de pacientes com dor leve e dor moderada a intensa em relação as características da dor

Para comparar as variáveis contínuas entre os participantes do estudo e indivíduos excluídos (perdas) foram utilizados os testes de T-student para as variáveis com distribuição normal e de Mann-Whitney para as demais.

O teste de qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para comparar variáveis categóricas entre os grupos.

Avaliação da significância estatística

A significância estatística dos testes (p-valor) foi avaliada segundo critérios propostos por Hollander e Wolfe (1999), sendo classificada em:

- p-valor inferior a 0,05: diferença significativa
- p-valor entre 0,05 e 0,20: diferença com tendência de significância
- p-valor superior a 0,20: diferença não significativa

Avaliação da confiabilidade dos instrumentos

O coeficiente alfa de Cronbach (Cronbach- α) foi calculado para avaliar a consistência interna dos questionários de avaliação de QVRS, depressão e dor administrados no estudo. Para considerar o instrumento confiável foi adotado o ponto de corte de 0,7 para o coeficiente alfa, segundo proposto por Nunnally e Bernstein (Nunnally, Bernstein, 1994).

Análise dos fatores preditivos de dor

O modelo preditivo foi construído com base na análise multivariada realizada por meio da árvore de decisão utilizando o algoritmo CART, abreviação de *Classification and Regression Tree* (Árvore de classificação e regressão).

A CART foi utilizada para testar a hipótese de que as citocinas pró-inflamatórias são fatores independentes associados à presença da dor crônica em pacientes com câncer e que têm seu efeito modulado pelo tratamento adequado da dor, por características clínicas, sintomas e características demográficas.

A CART é uma técnica não-paramétrica de regressão e agrupamento (*clustering*) de indivíduos, que tem sido utilizada como algoritmo para classificar pacientes, para identificar preditores de variáveis dependentes, para identificar interação entre preditores, para definir subgrupos e fazer previsões em relação a prognóstico e demais variáveis de resultado, tais como dor, sobrevida, etc. (Breiman *et al.*, 1984; Ciampi *et al.*, 1988; Cooper *et al.*, 1996; Rabinovitch *et al.*, 2006).

É um procedimento que produz uma árvore de decisão que permite identificar a associação/interação entre variáveis independentes, bem como o efeito de cada uma na variável dependente. É um método que foi desenvolvido para estabelecer relação entre variáveis preditoras e uma única variável resposta (Breiman *et al.*, 1984). A árvore é obtida por meio de sucessivas divisões, estatisticamente significantes, no conjunto de dados, de forma a tornar os subconjuntos (nó) cada vez mais homogêneos em relação à variável dependente.

No presente estudo, a análise de Árvores de Classificação e Regressão (CART) foi realizada com a utilização do módulo *Classification Trees* do SPSS versão 13.0. O *Chi-square Automatic Interaction Detection* (CHAID) foi selecionado como método de crescimento da árvore de regressão. O número mínimo de casos permitido em cada agrupamento filho (nó) foi de 12 casos e no agrupamento mãe (nó raiz) foi de 30 casos. O ajuste do modelo final foi avaliado por meio da estimativa de risco, que identifica casos que foram incorretamente classificados. Ou seja, ela avalia em que medida o método corretamente prediz os resultados, analisando a diferença entre o valor esperado e o observado pelo modelo.

No modelo, foram incluídas a variável dependente “nível de dor”, as independentes de interesse, citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α , e outras variáveis consideradas como de confusão ou interação, tais como sexo, fadiga, depressão e alteração do sono (insônia). Estas variáveis têm sido descritas na literatura associadas à dor e a aumento das citocinas pró-inflamatórias em pacientes com câncer (Miaskowski, Aouizerat, 2007; Patrick *et al.*, 2004). Assim, as variáveis incluídas na análise de CART foram:

Variável dependente:

- Nível de dor: foi medida a partir do auto-relato da intensidade da dor média (0 a 10) avaliada pelo Inventário Breve de Dor, sendo classificada em:
 - Dor leve (EVN 1-4): foram incluídos os pacientes com controle adequado da dor;

- Dor moderada a intensa (EVN 5-10): foram incluídos os pacientes com controle inadequado da dor;
- Sem dor (EVN=0): foram incluídos os pacientes com câncer, sem dor e sem uso de analgésicos.

Variáveis independentes:

1. Características demográficas

- Sexo: incluída no modelo como variável categórica nominal, sendo feminino=1 e masculino=0.
- Idade: foi medida em anos.
- Faixa etária: foram incluídas no modelo duas faixas etárias - <60 anos (0) e ≥ 60 anos (1).

2. Características clínicas

- Estádio do câncer foi baseado na classificação TNM (tumor, nódulo e metástase) (AJCC, 2002)
 - Foi utilizada como variável nominal com três categorias:
 - 0= estágio I – pacientes com doença localizada, sem acometimento linfonodal (N0).
 - 1= estádios II e III – pacientes com acometimento linfonodal (N≥1).
 - 2= estágio IV – pacientes com metástases distantes (M1).
- Presença de comorbidade
 - Foi avaliada a presença de qualquer comorbidade, sendo adicionada ao modelo como variável binária: 0=ausente e 1=presente.
- Depressão
 - Foi incluída na análise como variável categórica nominal com duas categorias: 0= sem depressão (escore do IDB < 21 pontos) e 1=com depressão (escore do IDB ≥ 21).

- Intensidade da Fadiga
 - Foi medida pela escala de fadiga do instrumento QLQ-c30, sendo incluída como variável ordinal (1=sem fadiga, 2=leve, 3=moderada e 4=intensa).
- Intensidade da Insônia
 - Foi medida pela escala de insônia do instrumento QLQ-c30, sendo incluída como variável ordinal (1=sem insônia, 2=leve, 3=moderada e 4=intensa).
- Citocinas pró-inflamatórias
 - As citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α foram incluídas no modelo como variáveis contínuas, sendo a concentração plasmática medida em pg/ml.

7. RESULTADOS

A amostra incluída no estudo foi constituída por duzentos e quarenta e três indivíduos, sendo 125 com dor, 95 sem dor e 23 controles saudáveis. Para controlar o efeito do tratamento adequado da dor sobre a intensidade da dor, os pacientes com dor foram classificados quanto à adequação do controle da dor, sendo distribuídos em dois grupos: controle adequado (n=76) e controle inadequado (n=49).

Os pacientes com controle adequado tiveram dor média de intensidade leve (mediana=4, variando de 2 a 4,5) e os com controle inadequado referiram dor de intensidade moderada a intensa (mediana=7, variando de 5 a 8). Assim, ao longo das análises os grupos serão denominados de dor leve e dor moderada a intensa, respectivamente.

A divisão em controle adequado e inadequado foi realizada, pois alguns pacientes, apesar de apresentarem dor, a mesma estava adequadamente controlada por analgésicos, resultando em dor leve (inferior a 4). Assim, para controlar provável viés de confusão na análise da relação entre dor, qualidade de vida e concentração plasmática das citocinas, optou-se por comparar os pacientes com câncer sem dor e os controles saudáveis, com os pacientes com dor separados em dois grupos, segundo adequação do controle da dor.

7.1 Análise das perdas

Dos trezentos e oito indivíduos entrevistados, 65 casos foram excluídos por não terem coletado sangue para dosagem de citocinas, caracterizando um percentual de perdas de 21,1%. Destes, 30,77% (n=20) eram saudáveis, 41,54% (n=27) pacientes com câncer sem dor e 27,69% (n=18) pacientes com dor.

O maior percentual de perdas foi entre os saudáveis, dentre os quais 46,51% (n=20/43) dos entrevistados não foram incluídos nas análises. Entre os com câncer

sem dor o percentual de perdas foi de 22,13% (n=27/122). No grupo dos pacientes com dor observou-se o menor percentual de perdas, apenas 12,59% (n=18/143).

A amostra incluída no estudo foi constituída por duzentos e quarenta e três indivíduos, sendo 125 com dor, 95 sem dor e 23 controles saudáveis.

A análise das perdas mostrou que, ao serem comparados os indivíduos que coletaram e os que não coletaram o sangue para dosagem das citocinas, não houve diferença significativa em relação ao sexo, a religião, a escolaridade, a situação conjugal e a renda mensal individual (Tabela 3).

Houve diferença estatisticamente significativa em relação à idade e à condição de trabalho. As perdas tiveram uma idade média inferior à dos indivíduos incluídos ($p=0,00$). Entre as perdas houve maior percentual de indivíduos empregados que entre os participantes (21,91% *versus* 44,62%, $p=0,02$). As perdas tiveram renda familiar mensal significativamente superior a dos indivíduos que participaram do estudo ($p=0,055$) (Tabela 3).

Dentre os pacientes com câncer, com e sem dor, não houve diferença significativa na distribuição entre perdas e incluídos em relação aos estádios da doença (Estadio I= 46,51% vs. 33,82%; Estadio II e III=18,60% vs. 24,64; e Estadio IV=34,88% vs. 41,55%). O percentual de perdas entre pacientes com estádios I, II e III e IV foi semelhante (22,22%, n=20/90; 13,56%, n=8/59; e 14,85%, n=15/101, $\chi^2=1,74$, $p=0,19$).

Considerando apenas os pacientes com câncer e dor, foi verificado que as perdas não diferiram significativamente dos incluídos em relação à intensidade da dor média ($4,38\pm2,41$ vs. $4,84\pm2,56$, $p=0,48$), da pior dor ($6,94\pm3,27$ vs. $7,10\pm2,54$, $p=0,91$) e da dor referida no momento da entrevista ($4,61\pm3,09$ vs. $4,06\pm3,10$, $p=0,44$) (dados não apresentados em tabela).

Tabela 3. Comparação das perdas e dos participantes do estudo segundo características sociodemográficas. São Paulo, 2007.

Características	Participantes (n=243)		Perdas (n=65)		χ^2	p-valor
	nº	%	nº	%		
Sexo					0,26	0,610
Masculino	111	45,68	32	49,23		
Feminino	132	54,32	33	50,77		
Escolaridade					4,67	0,197
Analfabeto	31	12,76	6	9,23		
Ensino fundamental	137	56,38	34	52,31		
Ensino médio	50	20,58	21	32,31		
Superior	25	10,29	4	6,15		
Estado civil					0,14	0,713
Solteiro	26	10,70	5	7,69		
Casado	153	62,97	43	66,15		
Separado	28	11,53	7	10,77		
Viúvo	36	14,81	10	15,38		
Religião					0,10	0,919
Ateu	2	0,82	-	-		
Evangélico	65	26,75	17	26,56		
Católico	157	64,61	43	67,19		
Espírita	13	5,35	2	3,13		
Outro	6	2,47	2	3,13		
Missing	-	-	1	-		
Situação de trabalho atual					16,59	0,011*
Empregado	53	21,91	29	44,62		
Desempregado	30	12,40	7	10,77		
Aposentado	113	46,69	21	32,31		
Do lar	20	8,26	3	4,62		
Licença saúde	26	10,74	5	7,69		
Missing	1	-	-	-		
	Média	DP	Média	DP	t-student	p-valor
Idade (anos)	57,91	13,77	50,42	15,16	3,81	0,000*
Renda Mensal (R\$)	Md [†]	P25-P75 [‡]	Md	P25-P75	Z [§]	
Individual	450,00	260,00 - 1000,00	600,00	312,50 – 828,25	-0,89	0,371
Familiar	1000,00	700,00 – 1800,00	1200,00	807,50 – 2200,00	-1,92	0,055*

Notas: *diferença estatisticamente significante; [†]Md= mediana, [‡]P25= percentil 25 e P75= percentil 75; [§] Mann-Whitney.

7.2 Caracterização sociodemográfica

Os duzentos e quarenta e três pacientes incluídos no estudo tinham em média 57,9 anos (DP=13,7, variação= 19-89). A maioria era do sexo feminino (54,32%, n=132), casada (62,97%, n=153), católica (64,61%, n=157) e estudou até o ensino fundamental (56,38%, n=137) (Tabela 3).

Ao serem comparados as características sociodemográficas dos pacientes com dor leve (grupo 1), dor moderada a intensa (grupo 2), sem dor (grupo 3) e dos controles saudáveis (grupo 4) observou-se homogeneidade entre os grupos em relação ao sexo ($p=0,136$), ao estado civil ($p=0,769$) e à religião ($p=0,359$) (Tabela 4).

As diferenças entre os grupos foram estatisticamente significantes em relação à escolaridade ($p=0,037$), à situação de trabalho ($p=0,042$), à idade ($p=0,000$), à renda mensal individual ($p=0,000$) e familiar ($p=0,001$) (Tabelas 4 e 5).

Os controles saudáveis diferiram significativamente dos demais pela ausência de analfabetos ($p=0,029$) e pelo maior percentual de indivíduos com nível médio de escolaridade ($p=0,010$). Entre os sem dor (grupo 3) observou-se um percentual significativamente menor de indivíduos com o ensino médio (p -valor do resíduo = 0,004) e maior número de indivíduos com nível superior que entre os demais grupos ($p=0,044$).

No que se refere à situação de trabalho, nos grupos 1, 2 e 3 houve maior número de aposentados comparado aos saudáveis ($p=0,001$, 0,022 e 0,044, respectivamente). Nos grupos 1 e 2 houve menor percentual de indivíduos empregados que nos demais grupos ($p=0,017$ e $p=0,010$). Dentre os pacientes sem dor (grupo 3) observou-se o menor percentual de indivíduos desempregados ($p=0,022$). Entre os saudáveis observou-se maior frequência de indivíduos empregados ($p=0,003$) e desempregados ($p=0,006$).

Em relação à idade, os pacientes com câncer sem dor (grupo 3) foram significativamente mais idosos que todos os três demais grupos e os controles saudáveis (grupo 4) foram significativamente mais jovens que os demais (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação das características sociodemográficas de pacientes com dor leve, dor moderada a intensa, sem dor e controles saudáveis. São Paulo, 2007.

Características	Com dor				Sem dor(G3)		Controles Saudáveis (G4)		χ^2	<i>p</i> -valor (<i>resíduo</i>) [†]
	Leve(G1)		Mod-Intensa(G2)							
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%		
Sexo									5,55	0,136
Masculino	34	44,74	16	32,65	51	53,68	10	43,48		
Feminino	42	55,26	33	67,35	44	46,32	13	56,52		
Escolaridade									4,34	0,037*
Analfabeto	12	15,79	8	16,33	11	11,58	-	-		(G4: p=0,029) [†]
Ensino fundamental	41	53,95	26	53,06	57	60,00	13	56,52		NS
Ensino médio	19	25,00	10	20,41	12	12,63	9	39,13		(G3:p=0,006 e G4:p=0,010) [†]
Superior	4	5,26	5	10,20	15	15,79	1	4,35		(G3: p=0,044) [†]
Estado civil									0,09	0,769
Solteiro	10	13,16	9	18,37	6	6,32	1	4,35		
Casado	46	60,52	27	55,10	59	62,11	21	91,3		
Separado	9	11,84	7	14,28	11	11,58	1	4,35		
Viúvo	11	14,47	6	12,24	19	20,00	-	-		
Religião									0,84	0,359
Ateu	-	-	1	2,04	1	1,05	-	-		
Evangélico	25	32,89	14	28,57	20	21,15	6	26,09		
Católico	48	63,16	26	53,06	68	71,58	15	65,22		
Espírita	2	2,63	4	8,16	5	5,26	2	8,70		
Outro	1	1,32	4	8,16	1	1,05	-	-		
Situação de trabalho atual									4,15	0,042*(G1=0,017 ; G2=0,010; G4=0,003)
Empregado	8	10,53	7	14,58	27	28,42	11	47,82		
Desempregado	9	11,84	9	18,75	5	5,26	7	30,43		G3=0,022; G4=0,006
Aposentado	41	53,95	17	35,42	54	56,84	1	4,35		G4=0,001
Do lar	7	9,21	8	16,67	3	3,16	2	8,70		G2=0,022; G3=0,044
Licença saúde	11	14,47	7	14,58	6	6,32	2	8,70		-
Missing	-	-	1	-	-	-	-	-		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	ANOVA	<i>p</i> -valor (Bonferroni)
Idade (anos)	58,09	13,45	55,61	12,86	63,14	11,30	40,65	11,02	23,24	0,000 , (1<3,p=0,018 e 1>4, p=0,000) (2<3,p=0,001 e 2>4,p=0,000) (3>4, p=0,000)

Notas: *diferença estatisticamente significativa (p<0,05); [†] valor do p na tabela de probabilidades da distribuição normal (Z) correspondente ao valor do resíduo (Siegel, Castellan Jr, 1988).

Tabela 5. Comparação da renda mensal individual e familiar entre pacientes com dor leve, dor moderada a intensa, sem dor e controles saudáveis. São Paulo, 2007.

Características	Com dor				Sem dor (G3)		Controles saudáveis (G4)		p-valor [§] (Bonferroni)
	Leve (G1)		Mod-Intensa (G2)						
	Md [†]	P25-P75	Md	P25-P75 [‡]	Md	P25-P75	Md	P25-P75	
Individual	350,00	260,00 - 700,00	300,00	0,00-380,00	800,00	395,00 - 1.300,00	780,00	0,00 – 1.200,00	0,000 (3>1 e 3>2, p=0,000)*
Familiar	1.000,00	450,00 - 1.500,00	800,00	500,00 - 1.525,00	1.200,00	800,00 - 2.000,00	1.500,00	1.000,00 - 2.150,00	0,001 (3>2, p=0,023) (4>2, p=0,027)*

Notas: *diferença estatisticamente significante; †Md= mediana, ‡P25= percentil 25 e P75= percentil 75; § p-valor do teste de Kruskal Wallis.

A renda mensal familiar e individual foi comparada entre os grupos do estudo, conforme apresentado na Tabela 5. Entre os pacientes com dor moderada a intensa foram observados os menores rendimentos individual e familiar. Mas, a diferença foi estatisticamente significante apenas em relação aos controles saudáveis, que apresentaram rendimento familiar significativamente maior (p=0,027), e aos sem dor, que apresentaram renda individual superior (p=0,000).

A segunda menor renda individual foi a dos pacientes com dor leve, sendo significativamente inferior a dos sem dor (p=0,000).

Os pacientes sem dor foram os que tiveram os maiores rendimentos individuais. Mais que 50% tinham renda superior a R\$ 800,00. Os controles saudáveis apresentaram o maior rendimento familiar.

Entre os pacientes com dor moderada a intensa e os saudáveis, cerca de 25% não tinham nenhum rendimento mensal (P25= 0,00).

7.3 Caracterização clínica dos pacientes com câncer

As características clínicas foram divididas em relacionadas ao câncer e não-relacionadas ao câncer (comorbidades), sendo os dados apresentados nas Tabelas 6 e 7, respectivamente.

7.3.1 Características clínicas relacionadas ao câncer

Na Tabela 6 estão apresentados os resultados da comparação das características clínicas relacionadas ao câncer entre pacientes com dor leve (G1), moderada a intensa (G2) e sem dor (G3).

A partir da observação das características de toda a amostra dos pacientes com câncer (n=220), constatou-se que esta foi constituída, principalmente, por pacientes com câncer de mama, que perfizeram mais que 1/3 (36,8%); por pacientes com estadio IV (41,55%); e por pacientes tratados com cirurgia (68,18%), radioterapia ou quimioterapia.

Ao serem comparadas as características clínicas dos pacientes com câncer, com e sem dor, observou-se que estes estavam semelhantemente distribuídos entre os tipos de câncer. Já em relação à presença de metástases, entre os com dor moderada a intensa e dor leve houve significativamente maior frequência de casos com metástases que entre os sem dor (p -valor do resíduo= 0,003; 0,001 e 0,003, respectivamente).

Entre os com dor moderada a intensa (G2) havia maior percentual de pacientes com estadio IV (p -valor do resíduo=0,028) e menor percentual com estádio I (p -valor do resíduo=0,014) que entre com pacientes com dor leve (G1).

Quanto à distribuição dos pacientes no estágio II e III, após a análise de resíduo, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

No que se refere aos tratamentos antineoplásicos realizados antes da participação no presente estudo, a partir dos dados da Tabela 6 observou-se que entre os pacientes com dor moderada a intensa houve maior número de casos submetidos à quimioterapia ou radioterapia do que entre os pacientes com câncer sem dor (p -valor do resíduo=0,006) e neste grupo, o menor percentual (p =0,023).

O percentual de pacientes submetidos à cirurgia foi maior entre os sem dor que entre os demais grupos, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (p =0,405).

O tempo de diagnóstico do câncer foi similar entre os três grupos (p =0,011), sendo que até 25% receberam o diagnóstico há menos de 8 meses e 75%, há mais de 44,50 meses.

Tabela 6. Comparação das características clínicas relacionadas ao câncer entre pacientes com dor leve, dor moderada a intensa e sem dor. São Paulo, 2007.

Características	Amostra Total		Com dor				Sem dor (G3)		χ^2	p-valor (resíduo)
			Leve (G1)		Mod/Intensa (G2)					
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%		
Tipo de câncer									0,85	0,356
Mama	81	36,99	29	38,16	23	46,94	29	30,85		
Pulmão	45	20,55	18	23,68	13	26,53	14	14,89		
Próstata	52	23,74	14	18,42	2	4,08	36	38,30		
Geniturinário†	19	8,68	7	9,21	5	10,20	7	7,45		
Cabeça&Pescoço	6	2,74	4	5,26	2	4,08	-	-		
Gastrointestinais	7	3,20	2	2,63	4	8,16	1	1,06		
Outros	9	4,11	2	2,63	-	-	7	7,45		
Missing	1	-	-	-	-	-	1	-		
Presença Metástase									77,53	0,000*
Não	120	57,42	18	25,35	18	38,30	84	92,31		NS ^{II}
Sim	89	42,58	53	74,65	29	61,70	7	7,69		(G1 e G3: p=0,003; G2:p=0,001)
Missing	11	-	8	-	2	-	4	-		
Extensão da doença									82,85	0,000*
Estadio I	70	33,82	6	8,33	7	14,89	57	64,77		G1:0,001; G2: 0,014; G3: 0,000
Estadio II e III	51	24,64	15	20,83	12	25,53	24	27,27		NS ^{II}
Estadio IV	86	41,55	51	70,83	28	59,57	7	7,95		G1:0,0001; G2:0,028 e G3: 0,000
Missing	13	-	4	-	2	-	7	-		
Tratamentos antineoplásico										
Quimioterapia	95	43,18	42	44,00	26	53,06	27	28,42	13,14	0,001*
Missing	-	-	1	-	-	-	-	-		(G2: p=0,006 e G3:p=0,023)
Radioterapia	97	44,09	46	61,33	25	51,02	26	27,37	19,60	0,000* (G1: p=0,018 e G3:p=0,008)
Missing	-	-	1	-	-	-	-	-		
Cirurgia	150	68,18	52	69,33	30	61,22	68	71,58	1,81	0,405
Missing			1	-	-	-				
Hormonioterapia	63	28,64	21	28,00	11	22,45	31	32,63	2,31	0,315
Missing			1	-	-	-	-	-		
Braquiterapia	4	1,82	2	2,67	1	2,04	1	1,05	0,54	0,461
Missing	-	-	1	-	-	-	-	-		
Tempo de câncer (meses)	Md [‡]	P25-P75	Md	P25-P75§	Md	P25-P75	Md	P25-P75	KW [¶]	p-valor
	20	8-44,50	21	8-48,50	14,50	3,50-33,75	23	9,50-51,50	4,39	0,111

Notas: †Geniturinário: bexiga, rim e colo de útero; * diferença estatisticamente significativa; ‡Md= mediana, § P25= percentil 25 e P75= percentil 75; ¶ teste de Kruskal Wallis. ^{II}NS= não significante.

7.3.2 Características clínicas não relacionadas ao câncer

Na Tabela 7 estão apresentados os resultados da comparação das características clínicas não-relacionadas ao câncer entre pacientes com dor leve (G1), moderada a intensa (G2) e sem dor (G3).

Ao serem comparadas as frequências das comorbidades entre os grupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na prevalência de hipertensão ($p=0,06$) e diabetes ($p=0,49$) entre pacientes com e sem dor.

Em relação à prevalência de depressão, na amostra total de pacientes com câncer, constatou-se que apenas 13,95% obtiveram escore compatível com depressão (escore do Inventário de Depressão de Beck ≥ 21 pontos), sendo que o escore médio foi igual a $11,08 \pm 8,99$ pontos.

A maior parte dos casos de depressão foi identificada entre os pacientes com dor moderada a intensa ($p=0,000$) (Tabela 7), sugerindo haver associação entre dor e depressão nesta amostra de pacientes com câncer. A frequência de casos de depressão entre os sem dor foi significativamente menor que entre os com dor ($p=0,029$).

Os pacientes com dor moderada a intensa apresentaram escore total e nos domínios cognitivo e somático do Inventário de Depressão de Beck, significativamente maior que o dos pacientes sem dor e os com dor leve. Entretanto, o escore foi inferior ao ponto de corte estabelecido para diagnóstico de presença de depressão (escore ≥ 21 pontos).

Os pacientes com dor leve, apesar de terem a sua dor adequadamente controlada, apresentam escore de total de depressão e nos domínios cognitivo ($p=0,01$) e somático ($p=0,000$) significativamente maior que os pacientes sem dor.

Tabela 7. Comparação das características clínicas não relacionadas ao câncer entre pacientes sem dor, dor leve e dor moderada a intensa. São Paulo, 2007.

Características	Amostra Total		Com dor				Sem dor (G3)		χ^2	p-valor (resíduo)
			Leve (G1)		Mod/Intensa (G2)					
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%		
Diabetes Mellitus									0,635	0,728
Não	196	89,91	68	90,67	45	91,84	83	88,30		
Sim	22	10,09	7	9,33	4	8,16	11	11,70		
Missing	2	-	1	-	-	-	1	-		
Hipertensão									4,08	0,130
Não	120	55,05	47	62,67	28	57,14	45	47,87		
Sim	98	44,95	28	37,33	21	42,86	49	52,13		
Missing	2	-	1	-	-	-	1	-		
Presença de depressão [†]									22,99	0,000*
Não	188	86,24	68	90,67	32	65,31	85	93,41		NS§
Sim	30	13,76	7	9,33	17	34,69	6	6,59		(G2: p=0,000 e G3: p=0,029)
Missing	2	-	1	-	-	-	4	-		
Depressão (IDB)	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	KW [‡]	p-valor (Bonferroni)
Escore total	11,08	8,99	12,81	7,41	16,98	10,50	6,63	6,88	56,35	0,000 (1>3 e 2>3,p=0,000; 2>1, p=0,016)
Domínio cognitivo	4,17	5,09	5,08	4,76	7,69	6,28	2,86	3,73	35,69	0,000 (1>3, p=0,010, 2>1,p=0,013; 2>3,p=0,000)
Domínio somático	6,37	4,80	7,73	3,86	9,29	5,53	3,77	3,65	58,19	0,000 (1>3 e 2>3,p=0,000)

Nota: * diferença estatisticamente significativa. [†] Escore total do Inventário de Depressão do Beck $\geq$ 21 pontos

(Geisser *et al.*, 1997); [‡] p-valor do teste de Kruskal Wallis; §NS= não significativa.

7.4 Caracterização da dor e seu tratamento nos pacientes com dor oncológica

Na Tabela 8 estão apresentados os resultados da comparação das características da dor e na Tabela 9 das características do tratamento da dor entre pacientes com dor leve (G1) e com dor moderada a intensa (G2).

Os pacientes com dor moderada a intensa (Grupo 2) tiveram medianas da pior dor, da dor média e da dor no momento significativamente maiores que as dos pacientes com dor leve ($p=0,000$).

A dor foi predominantemente contínua nos pacientes com dor moderada a intensa (G2) e intermitente entre os com dor leve (G1). Em ambos os grupos, a dor teve duração mediana de 5 meses ($p=0,45$).

Ao ser considerada a quantidade de descritores do Questionário de Dor McGill (MPQ), selecionados pelos pacientes para descrever a dor, verificou-se que os pacientes do grupo 2 selecionaram significativamente mais palavras (11,43 vs. 8,42, $p=0,000$) que os do grupo 1, sendo estas associadas à dor mais intensa (escore total de 28,27 vs. 18,54, $p=0,000$).

Em relação a cada uma das dimensões do MPQ, verificou-se que, em ambos os grupos, foram mais selecionados os descritores sensitivos, seguidos pelos afetivos e avaliativos. Entretanto, os pacientes com dor moderada a intensa (G2) obtiveram significativamente maiores escores nas três dimensões ($p<0,05$), sugerindo que estes pacientes selecionaram descritores associados à dor mais intensa.

Em relação à presença de dor incidental, esta foi mais prevalente entre os com dor moderada a intensa, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,35$).

Ao ser avaliada a distribuição dos pacientes segundo o mecanismo da dor, constatou-se que as dores neuropática e óssea foram as mais prevalentes nos dois grupos, seguidas pela dor visceral.

Tabela 8. Comparação das características da dor entre os pacientes com dor leve e os com dor moderada a intensa. São Paulo, 2007.

Características	Dor leve (G1)		Dor moderada a intensa (G2)		χ^2	p-valor
	nº	%	nº	%		
Presença de dor incidental	19	25,00	16	32,65	0,87	0,352
Mecanismos da dor					1,43	0,230
Visceral	12	16,00	10	20,83		
Somática	7	9,33	5	10,42		
Somática+neuropática	9	12,00	8	16,67		
Visceral+neuropática	3	4,00	1	2,08		
Óssea	18	24,00	13	27,08		
Neuropática	26	34,67	11	22,92		
Missing	1	-	1	-		
Duração da dor					12,92	0,000*
Contínua	27	36,00	34	69,39		
Intermitente	48	64,00	15	30,61		
Missing	1	-	-	-		
	Md[†]	P25 – P75[†]	Md[†]	P25 – P75[†]	Z §	p-valor
Tempo de dor (meses)	5,00	3,00-11,75	5,00	2,00-10,00	-0,75	0,455
Tempo de dor, média (dp)	9,37	(10,95)	8,14	(13,79)		
Intensidade da dor						
Pior	6	4,25-8	9	7,50-10	-5,31	0,000*
Média	4	2-4,5	7	5-8	-6,80	0,000*
No momento	2	0-4,25	6	4-8	-5,54	0,000*
Questionário de Dor McGill	Média	DP	Média	DP	t-student	p-valor
Escore total	18,54	11,42	28,27	12,89	-4,20	0,000 ² *
Quantidade de descritores	8,42	4,02	11,43	3,34	-4,02	0,000 ² *
Dimensões da dor						
Sensitiva	11,30	6,69	16,02	7,23	-3,71	0,000*
Afetiva	3,53	2,54	5,02	3,10	-2,52	0,012 ² *
Avaliativa	2,65	1,44	3,73	1,32	-4,11	0,000*

Notas: *diferença estatisticamente significativa; [†]Md= mediana, [†] P25= percentil 25 e P75= percentil 75; § teste de Mann-Whitney.

No que se refere ao tratamento da dor (Tabela 9), observou-se que, entre os com dor moderada a intensa, havia um maior percentual de pacientes em uso de analgésicos não-opioides, AINH e opioides fracos. Entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Já entre os pacientes com dor leve, foi significativamente mais freqüente, o uso de opioides fortes ($p=0,000$), antidepressivos ($p=0,022$), neurolépticos ($p=0,000$) e laxantes ($p=0,029$).

Em relação aos fármacos em uso pelos pacientes, verificou-se que as do primeiro degrau foram: diclofenaco, naproxeno, dipirona, celecoxibe, etoricoxib e paracetamol; do segundo degrau, tramadol e codeína; e do terceiro degrau, morfina, metadona e fentanil transdérmico. Os adjuvantes utilizados foram a amitriptilina, a nortriptilina, a clorpromazina, a carbamazepina e a gabapentina

Quanto à distribuição dos pacientes entre os degraus da escada analgésica verificou-se que entre os do grupo 2 havia maior número de pacientes que entre com dor leve ($p=0,008$). Entre os com dor moderada a intensa não havia nenhum pacientes em uso de opioides fortes ($p=0,005$).

O tempo de tratamento da dor não diferiu significativamente entre os grupos ($p=0,15$).

A freqüência de uso de bisfosfonatos foi muito pequena. Apenas dois pacientes faziam uso destes fármacos, sendo um de cada grupo (Tabela 9).

Tabela 9. Comparação das características do tratamento da dor entre pacientes com dor leve e com dor moderada a intensa. São Paulo, 2007.

Características	Dor Leve (n=76)		Dor moderada a intensa (n=49)		χ^2	p-valor (resíduo)
	nº	%	nº	%		
Analgésicos e adjuvantes em uso						
AINH	23	30,26	18	36,73	0,57	0,452
Analgésico não-opiídeo	38	50,00	29	59,18	1,01	0,315
Opiídeo fraco	23	30,26	17	34,69	0,27	0,600
Opiídeo forte	27	35,53	-	-	22,20	0,000*
Antidepressivo	34	44,74	12	24,49	5,25	0,022*
Anticonvulsivante	12	15,79	4	8,16	1,54	0,215
Neuroléptico	23	30,26	1	2,04	15,17	0,000*
Laxantes	13	17,11	2	4,08	4,75	0,029*
Corticosteróides	5	6,58	2	4,08	0,35	0,555
Índice de Controle da Dor					78,42	0,000*
-3	-	-	5	10,20		
-2	-	-	13	26,53		
-1	-	-	31	63,27		
0	37	48,68	-	-		
1	23	30,26	-	-		
2	16	21,05	-	-		
Degrau da Escada Analgésica					24,43	0,000*
Nenhum	-	-	6	12,24		(G1=0,029; G2=0,008)
Primeiro	27	35,53	26	53,06		NS§
Segundo	21	27,63	17	34,69		NS§
Terceiro	28	36,84	-	-		(G1=0,003; G2=0,005)
Uso de Bisfosfonato					0,99	0,753
Não	75	98,68	48	97,96		
Sim	1	1,32	1	2,04		
Tempo de tratamento da dor	Mediana	P25 – P75 [†]	Median a	P25 – P75	Z [‡]	p-valor
Número de meses	5,00	3,00-8,50	4,00	2,00-9,00	-1,32	0,18

Notas: *diferença estatisticamente significante; [†] P25= percentil 25 e P75= percentil 75; [‡] Mann-Whitney; §NS= não significante.

7.5 Avaliação da associação entre dor e níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias.

A partir de amostras de sangue periférico colhidas de 243 indivíduos foram medidos os níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β , IL-8 e TNF- α , sendo os resultados expressos em pg/ml, e apresentados na Tabela 13. Alguns pacientes apresentaram concentrações menores ou iguais à zero, sendo classificados como indivíduos com níveis indetectáveis. O número de indivíduos com níveis detectáveis de cada uma das citocinas foi comparado entre os pacientes com dor leve (grupo 1), com dor moderada a intensa (grupo 2), sem dor (grupo 3) e os controles saudáveis (grupo 4) (Tabela 10).

7.5.1 Comparação da frequência de indivíduos com níveis detectáveis das citocinas

Na Tabela 10 estão apresentados os resultados da comparação da frequência de pacientes que apresentaram níveis detectáveis das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β , IL-8 e TNF- α entre pacientes com dor leve (G1), moderada a intensa (G2), sem dor (G3) e controles saudáveis.

Dos 243 indivíduos incluídos no presente estudo, apenas 13,99% tiveram níveis detectáveis de IL-6 e 21,81% de TNF- α . A IL-8 foi a citocina identificada no plasma da maioria dos indivíduos (54,14%) (Tabelas 10). A IL-1 β foi a citocina menos detectada. Apenas 3,70%, nove indivíduos, exibiram níveis detectáveis.

Quando o número de casos com níveis detectáveis das citocinas foi comparado entre pacientes com dor leve (G1), moderada a intensa (G2), sem dor (G3) e controles saudáveis (G4), foram observadas diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) ou com tendência à significância ($0,05 < p < 0,20$) em todas as quatro citocinas medidas. Desta forma, esta primeira comparação foi procedida

pela múltipla comparação dos grupos, através da análise de resíduo, sendo observado que:

- entre os pacientes com dor moderada a intensa, houve uma tendência significativa à maior frequência de indivíduos com níveis detectáveis de IL-6, IL-1 β e IL-8 (p-valor entre 0,05 e 0,20) (p=0,08, 0,08 e 0,06, respectivamente), que entre os com dor leve, os sem dor e os saudáveis.
- entre os pacientes com dor leve, houve menor percentual de pacientes que expressaram IL-1 β (p=0,036), TNF- α (p=0,008) e IL-8 (p=0,029) em comparação aos com dor moderada a intensa, aos sem dor e aos saudáveis.
- entre os saudáveis houve, percentualmente, um maior número de indivíduos que apresentaram níveis detectáveis de TNF- α , em relação aos sem dor, aos com dor leve e aos com dor moderada a intensa.

Tabela 10. Comparação da frequência de indivíduos com níveis detectáveis de citocinas plasmáticas entre pacientes com dor leve, moderada a intensa, sem dor e indivíduos saudáveis. São Paulo, 2007.

Citocinas	Amostra total		Dor leve (G1)		Dor intensa (G2)		Sem dor (G3)		Saudáveis (G4)		p-valor
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	
IL-6	34	13,99	7	9,21	11	22,45	15	15,79	1	4,35	0,09 ^{†,‡}
Resíduo [§]	-		-1,2		1,4		-0,2		0,3		
p-valor [¶]	-		0,115		0,080 [†]		0,492		0,484		
IL-1β	9	3,70	-	-	4	8,16	5	5,26	-	-	0,065 ^{†,‡}
Resíduo [§]	-		-1,8		1,4		0,6		0,0		
p-valor [¶]	-		0,036*		0,080*		0,476		0,500		
TNF-α	53	21,81	8	10,53	14	28,57	23	24,21	8	34,78	0,000 ^{*,}
Resíduo [§]	-		-2,4		0,7		0,3		2,8		
p-valor [¶]	-		0,008*		0,472		0,484		0,003*		
IL-8	13	54,14	3	40,79	36	73,47	54	56,84	13	56,52	0,001 ^{*,}
Resíduo [§]	-		-1,9		1,5		0,2		1,0		
p-valor [¶]	-		0,029*		0,066 [†]		0,492		0,159		

Notas: [†] p-valor do χ^2 dos testes Phi e Cramer's V; *diferença estatisticamente significativa; [‡]diferença com tendência a significância; [§] valor do resíduo padronizado (z-escore); [¶] valor do p na tabela de probabilidades da distribuição normal (Z) correspondente ao valor do resíduo (Siegel, Castellan Jr, 1988); ^{||} p-valor do χ^2 de Pearson.

7.5.2 Correlações entre citocinas e estas com medidas de dor.

As correlações entre níveis plasmáticos das citocinas e os escores do Questionário de Dor McGill (MPQ), os itens do Inventário Breve de Dor e o tempo de dor (meses) foram avaliadas dentro da amostra de pacientes com dor ($n=125$), sendo verificado que houve correlação fraca, mas significativa ou com tendência à significância entre:

- a interleucina-6 com a intensidade da pior dor ($r=0,23$, $p=0,011$), o número de descritores selecionados no MPQ ($r=0,18$, $p=0,047$), o escore total do MPQ ($r=0,16$, $p=0,07$) e o domínio sensitivo do MPQ ($r=0,16$, $p=0,073$);
- o TNF- α com o domínio afetivo do MPQ ($r=0,33$, $p=0,001$) e a intensidade da menor dor ($r=0,21$, $p=0,037$);
- a IL-8 e o escore total do MPQ ($r=0,16$, $p=0,071$).

Ao serem avaliadas as correlações apenas entre os pacientes com dor moderada a intensa, foram identificadas algumas correlações negativas entre o tempo de dor e a IL-6 ($r=-0,32$, $p=0,024$) e o TNF- α ($r=-0,56$, $p=0,037$), indicando que quanto menor o tempo de dor maior a concentração plasmática destas citocinas.

Não foram observadas correlações estatisticamente significativas ou com tendência à significância, entre a interleucina-1 β e as medidas de dor.

As correlações entre as citocinas pró-inflamatórias foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Spearman, conforme apresentado na (Tabela 11). Nos pacientes com dor, as correlações entre a IL-6 com a IL-1 β , TNF- α e IL-8 (tendência a significância); da IL-1 β com o TNF- α ; e do TNF- α com a IL-8 foram mais fortes que entre os pacientes sem dor.

Tabela 11. Coeficiente de correlação (r) entre os níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias entre pacientes sem dor, com dor e a amostra total de pacientes com câncer. São Paulo, 2007.

Citocinas pró-inflamatórias	IL-6 r (p-valor)	IL-1 β r (p-valor)	TNF- α r (p-valor)	IL-8 r (p-valor)
IL-6				
Com dor	1,00	0,76 (0,000)*	0,62 (0,000)*	0,25 (0,07)†
Sem dor	1,00	0,49 (0,000)*	0,43 (0,000)*	0,11 (0,31)
Amostra total	1,00	0,50 (0,000)*	0,37 (0,000)*	0,13 (0,054)*
IL-1β				
Com dor	0,76 (0,000)*	1,00	0,52 (0,000)*	0,19 (0,18)†
Sem dor	0,49 (0,000)*	1,00	0,41 (0,000)*	0,24 (0,026)*
Amostra total	0,50 (0,000)*	1,00	0,40 (0,000)*	0,19 (0,004)*
TNF-α				
Com dor	0,62 (0,000)*	0,52 (0,000)*	1,00	0,33 (0,022)*
Sem dor	0,43 (0,000)*	0,41 (0,000)*	1,00	0,26 (0,014)*
Amostra total	0,37 (0,000)*	0,40 (0,000)*	1,00	0,31 (0,000)*
IL-8				
Com dor	0,25 (0,07)†	0,19 (0,18)†	0,33 (0,022)*	1,00
Sem dor	0,11 (0,31)	0,24 (0,026)*	0,26 (0,014)*	1,00
Amostra total	0,13 (0,054)*	0,19 (0,004)*	0,31 (0,000)*	1,00

Notas: * correlação estatisticamente significativa; †tendência a significância (0,5<p<0,20).

7.5.3 Comparação do nível plasmático das citocinas

Antes da comparação das concentrações plasmáticas das citocinas entre os pacientes com dor leve (G1), moderada a intensa (G2), sem dor (G3) e os controles saudáveis (G4), os mesmos foram avaliados em relação à presença de observações atípicas (*outliers*). Para identificar estas observações foi utilizada análise bivariada correlacionando os níveis de cada uma das citocinas com o escore da escala de dor do instrumento de qualidade de vida QLQ-c30.

Após serem avaliadas as correlações em cada um dos quatro grupos, foram identificados *outliers* apenas entre os pacientes sem dor e os saudáveis. Os resultados destas correlações estão apresentados na Figura 1.

A inspeção dos gráficos de dispersão mostrados na Figura 1 permitiu identificar três observações atípicas: o caso 243, que apresentou concentrações muito maiores de IL-6, IL-1 β e TNF- α que os demais controles saudáveis; e os casos 210 e 193, dentre os pacientes sem dor. Estes três casos não foram incluídos nas análises comparativas das concentrações plasmáticas das citocinas entre os grupos, segundo proposto por Hair e colaboradores (Hair *et al.*, 1998). A exclusão destes três casos não alterou o perfil demográfico e clínico geral dos grupos.

Não foram identificadas observações atípicas nas demais citocinas e grupos.

Figura 1. Correlações entre a escala de dor do QLQ-c30 e níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias. Identificação de *outliers*.

Os níveis plasmáticos das citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α foram comparados entre os pacientes com dor leve (grupo 1), moderada a intensa (grupo 2), sem dor (grupo 3) e os controles saudáveis (grupo 4). As concentrações médias observadas em cada um dos grupos estão apresentadas graficamente na Figura 2 e as demais medidas de tendência central, dispersão e significância na Tabela 12.

As barras mostradas na Figura 2 sugerem que os pacientes com dor moderada a intensa, comparados aos demais grupos, tiveram expressivamente maiores concentrações plasmáticas de todas as citocinas. Contudo, nem todas as diferenças foram estatisticamente significantes, como pode ser verificado na Tabela 12.

Figura 2. Concentrações plasmáticas médias das citocinas pró-inflamatórias em pacientes com dor, sem dor e controles saudáveis. São Paulo, 2007.

Tabela 12. Comparação dos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias (pg/ml) entre pacientes com dor leve, dor moderada a intensa, sem dor e controles saudáveis. São Paulo, 2007.

Citocinas	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão	Intervalo de Confiança		Mínimo	Máximo	Mediana	P25	P75 [‡]	p-valor † (múltiplas comparações)
IL-6				Inferior	Superior						0,002 *
Com dor											(2>1, p=0,001; 2>3, p=0,042; 2>4, p=0,009)
Leve (1)	7,14	28,65	3,31	0,55	13,73	0,00	152,19	0,00	0,00	0,00	
Mod/Intensa (2)	287,14	796,16	113,74	58,45	515,82	0,00	3187,09	0,00	0,00	0,00	
Sem dor (3)	91,51	300,65	31,35	29,25	153,78	0,00	1789,28	0,00	0,00	0,00	
Saudáveis (4)	6,46	30,31	6,46	-6,98	19,90	0,00	142,16	0,00	0,00	0,00	
Total	97,34	417,40	27,06	44,04	150,64	0,00	3187,09	0,00	0,00	0,00	
TNF-α											0,017 *
Com dor											(2>1, p=0,012; 2 e 3, p=0,277; 2>4, p=0,045)
Leve (1)	5,44	25,85	3,00	-0,55	11,43	0,00	206,94	0,00	0,00	0,00	
Mod/Intensa (2)	92,23	283,83	40,55	10,71	173,76	0,00	1829,39	0,00	0,00	27,00	
Sem dor (3)	38,50	121,57	12,82	13,04	63,96	0,00	774,01	0,00	0,00	0,00	
Saudáveis (4)	12,21	23,43	5,11	1,54	22,87	0,00	77,37	0,00	0,00	0,00	
Total	36,94	153,34	10,02	17,19	56,69	0,00	1829,39	0,00	0,00	0,00	
IL-1β											0,046 *
Com dor											(2>1, p=0,042; 2 e 3, p=0,283; 2>4, p=0,049; 3>1 e 3>4, p=0,000)
Leve (1)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Mod/Intensa (2)	160,36	642,00	91,71	-24,04	344,77	0,00	3508,45	0,00	0,00	0,00	
Sem dor (3)	47,07	218,41	22,77	1,84	92,30	0,00	1259,16	0,00	0,00	0,00	
Saudáveis (4)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Total	51,21	324,55	21,04	9,77	92,65	0,00	3508,45	0,00	0,00	0,00	
IL-8											0,001 *
Com dor											(2>1, p=0,001; 2>3, p=0,018; 2>4, p=0,031; 3>4, p=0,05)
Leve (1)	15,59	26,66	3,12	9,37	21,81	0,00	113,27	0,00	0,00	27,14	
Mod/Intensa (2)	39,98	56,32	8,05	23,80	56,15	0,00	296,05	26,32	0,00	55,03	
Sem dor (3)	21,16	27,29	2,91	15,38	26,94	0,00	96,45	6,37	0,00	34,90	
Saudáveis (4)	10,75	16,27	4,20	1,74	19,75	0,00	56,87	3,94	0,00	13,08	
Total	22,76	36,14	2,41	18,01	27,51	0,00	296,05	5,10	0,00	32,58	

Notas: * diferença estatisticamente significativa (p<0,05); ‡ P25= percentil 25 e P75= percentil 75. ; † teste de Kruskal-Wallis.

A partir da análise dos dados expostos na Tabela 12 foi possível confirmar a relação entre as citocinas IL-6 e IL-8 com a dor oncológica, visto que os pacientes com dor moderada a intensa tiveram significativamente maiores níveis plasmáticos das estas citocinas que todos os demais grupos ($p=0,002$ e $p=0,001$, respectivamente).

No entanto, estes mesmos resultados não se repetiram, completamente, para a IL-1 β e o TNF- α . Na comparação das concentrações destas duas citocinas, os pacientes com dor moderada a intensa (G2) diferiram significativamente apenas dos controles saudáveis (IL-1 β : $p=0,049$ e TNF- α : $p=0,045$), e dos pacientes com dor leve (G1) (IL-1 β : $p=0,042$ e TNF- α : $p=0,012$). Embora, os resultados da Tabela 12 indiquem que os pacientes com dor moderada a intensa (G2) tiveram maiores níveis de IL-1 β e TNF- α que os sem dor (G3), estas diferenças não atingiram os níveis de significância ($p<0,05$) ou de tendência ($0,05<p<0,20$), visto que o p-valor de cada uma das comparações foi 0,28 para a IL-1 β e 0,27 para o TNF- α .

Os pacientes sem dor, os com dor leve e os com dor moderada a intensa foram comparados em relação aos controles saudáveis para testar a hipótese de que teriam maiores níveis plasmáticos das citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α . Para isto, foi utilizado o teste de Dunnett após o de Kruskal-Wallis. Nesta comparação apenas os pacientes com dor moderada a intensa (G2) e os sem dor (G3) diferiram significativamente dos controles saudáveis (Tabela 12), com nível de significância semelhantes aos observados com a utilização dos testes de Tukey e Bonferroni.

Os pacientes com dor moderada a intensa (G2) tiveram significativamente maiores níveis plasmáticos das citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α que os saudáveis. Já os pacientes sem dor (G3) não diferiram dos controles saudáveis em relação a IL-6 e TNF- α .

7.6 Dor, citocinas pró-inflamatórias, qualidade de vida relacionada à saúde e desempenho funcional

Para avaliar o efeito da interação entre nível de dor e concentração plasmática das citocinas sobre o desempenho funcional e a qualidade de vida de pacientes com dor oncológica, foi inicialmente verificado se havia associação entre citocinas e nível de dor com o desempenho funcional e a qualidade de vida. Para isto foram realizadas análises de correlação e comparados os escores destas escalas entre pacientes com dor leve (G1), moderada a intensa (G2) e sem dor (G3). Posteriormente foi realizada a análise de covariância para avaliar o efeito da interação nível de dor e concentração plasmática das citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α .

7.6.1 Correlações entre níveis plasmáticos das citocinas, QVRS e desempenho funcional

Foram avaliadas as correlações entre o desempenho funcional, as escalas de QVRS e as citocinas pró-inflamatórias na amostra de pacientes com dor (n=125).

As análises demonstraram que o aumento nos níveis plasmáticos da IL-6 e IL-8 estava correlacionado com redução fraca, porém significativa no escore da dimensão emocional na qualidade de vida (IL-8: $r = -0,26$, $p = 0,036$ e IL-6: $r = -0,17$, $p = 0,049$). Não foi identificada nenhuma outra correlação significativa entre os níveis plasmáticos destas e das outras citocinas com as demais dimensões da QVRS e o nível de desempenho funcional.

Algumas escalas de sintomas do QLQ-c30 também apresentaram correlações positivas e significativas com os níveis plasmáticos das citocinas, embora todas tenham sido classificadas como fracas. O aumento no escore da escala de dor foi correlacionado, apenas, com elevação da concentração da IL-6 ($r = 0,21$, $p = 0,02$); assim como o escore da escala de insônia ($r = 0,17$, $p = 0,06$), que apresentou uma tendência à significância (p-valor entre 0,05 e 0,20). A escala de fadiga correlacionou-se positivamente com a IL-8 ($r = 0,14$, $p = 0,035$).

7.6.2 Comparação do desempenho funcional e qualidade de vida entre pacientes com diferentes níveis de dor pela ANOVA

Os resultados dessas comparações estão apresentados na Tabela 13 e comentados a seguir.

Desempenho Funcional

A comparação do valor da Escala de Desempenho de Karnofsky entre os grupos indicou que a dor teve um efeito negativo sobre o desempenho funcional dos pacientes com câncer. Os pacientes com dor leve (G1) e moderada a intensa (G2) obtiveram menor pontuação que os pacientes com câncer sem dor (G3) ($p=0,000$) e os controles saudáveis (G4) ($p=0,000$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes sem dor (G3) e os controles saudáveis (G4) ($p=1,00$).

Qualidade de vida

Os pacientes com dor moderada a intensa atribuíram à avaliação global da sua qualidade de vida pontuação significativamente menor que a atribuída pelos pacientes com dor leve ($p=0,029$), sem dor ($p=0,000$) e os controles saudáveis ($p=0,000$). Estes pacientes também obtiveram menor escore na escala de funcionamento física quando comparados aos sem dor ($p=0,000$) e aos saudáveis ($p=0,000$), não diferindo significativamente dos pacientes com dor leve ($p=1,00$).

Ao ser comparado o escore da escala de desempenho de atividades do EORTC-QLQ-c30, observou-se que os pacientes com dor moderada a intensa obtiveram escores significativamente inferiores aos dos pacientes com dor leve ($p=0,012$), dos controles saudáveis ($p=0,000$) e dos pacientes sem dor ($p=0,000$).

Na escala de funcionamento social, os pacientes com dor moderada a intensa também apresentaram menores escores que os dos pacientes com dor leve ($p=0,006$) e sem dor ($p=0,000$). Os controles saudáveis não responderam os itens

referentes a esta dimensão, pois não estavam realizando nenhuma modalidade de tratamento.

Na dimensão emocional, os pacientes com dor moderada a intensa tiveram escore inferior apenas ao dos pacientes com câncer sem dor ($p=0,000$), não diferindo significativamente dos escores obtidos pelos pacientes com dor leve ($p=0,52$) e tendendo a diferir dos controles saudáveis ($p=0,09$).

As comparações dos pacientes com dor leve com os demais grupos mostraram que:

Os pacientes que tinham dor leve (G1) referiram menor qualidade de vida e estado de saúde geral e nas dimensões social e emocional que os sem dor ($p=0,000$, $p=0,002$ e $p=0,000$, respectivamente), não diferindo significativamente dos saudáveis; menor escore nas dimensões física e cognitiva e na escala de desempenho de atividades que os sem dor e os saudáveis; e escore superior ao dos sem dor, na escala que avaliou as dificuldades financeiras devido ao tratamento e a doença.

Comparação dos escores das escalas de sintomas do QLQ-c30

Ao serem comparadas as escalas de sintomas, verificou-se que a presença de dor leve (G1) ou moderada a intensa (G2) em pacientes com câncer, foi associada a maiores escores nas escalas de fadiga, dor, insônia, constipação, náuseas e vômitos, dispnéia e perda de apetite. Esta associação pode ser comprovada pelos dados apresentados na Tabela 13, onde se constata que os pacientes com dor leve, moderada e intensa apresentaram significativamente maiores escores que os pacientes sem dor (G3) e os controles saudáveis (G4), em todas as escalas de sintomas, exceto na escala de diarreia ($p=0,668$).

Nas escalas de fadiga, perda de apetite e constipação, a dor leve (G1) e a dor moderada a intensa (G2) tiveram impacto igualmente negativo, visto que não foram

identificadas diferenças estatisticamente significantes entre estes dois grupos nos escores atribuídos a cada uma destas escalas (Tabela 13).

Nas escalas de insônia e de dor os pacientes com dor moderada a intensa (G2) obtiveram escores significativamente maiores que os dos pacientes com dor leve (G1), dos sem dor (G3) e dos saudáveis (G4) ($p < 0,05$).

Na escala de diarreia foram observados escores muito baixos em todos os grupos, devido à baixa frequência deste sintoma entre os indivíduos entrevistados.

As náuseas e os vômitos foram mais frequentes entre os pacientes com dor, entre os quais foram observados escores significativamente superiores aos dos pacientes sem dor (G3). Já em relação aos saudáveis, embora a inspeção da Tabela 13 sugira haver diferença significativa entre estes e os com dor, estas diferenças não atingiram o nível de significância estabelecido no presente estudo.

Tabela 13. Comparação dos escores de qualidade de vida e desempenho funcional entre pacientes com dor leve, dor moderada a intensa, sem dor e controles saudáveis. São Paulo, 2007.

Escalas de Sintomas e Qualidade de Vida do QLQ-c30	Com dor				Sem dor (G3)		Controles Saudáveis (G4)		p-valor (múltiplas comparações)
	Leve (G1)		Moderada a Intensa (G2)						
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Estado de saúde e qualidade de vida global	60,30	20,86	48,58	29,09	79,40	19,43	73,19	16,85	0,000 (1>2, p=0,029 e 1<3, p=0,000) (2<3, p=0,00 e 2<4, p=0,000)*
Escalas de Sintomas									
Fadiga	34,44	27,20	44,90	29,57	10,99	16,10	10,63	19,95	0,000 (1=2, p=0,096, 1>3, p=0,000 e 1>4, p=0,000) (2>3, p=0,000 e 2>4, p=0,000)*
Náuseas e vômitos	8,67	19,25	9,86	22,29	1,47	5,90	2,17	7,63	0,003 (1>3, p=0,018) (2>3, p=0,014)*
Dor	58,67	29,56	85,71	22,05	4,58	16,11	6,52	21,75	0,000 (1<2, p=0,000; 1>3 e 1>4, p=0,000) (2>3 e 2>4, p=0,000)*
Dispnéia	24,89	32,46	25,85	34,87	12,09	25,10	7,25	22,38	0,003 (1>3, p=0,035 e 2>3, p=0,055)*
Insônia	42,22	41,13	61,22	41,58	16,85	33,84	11,59	29,49	0,000 (1<2, p=0,038, 1>3, p=0,000 e 1>4, p=0,004) (2>3 e 2>4, p=0,000)*
Perda de Appetite	35,56	39,26	34,69	42,47	6,23	19,82	10,14	29,19	0,000 (1>3, p=0,000 e 1>4, p=0,008) (2>3, p=0,000 e 2>4, p=0,021)*
Constipação	34,22	40,26	39,46	43,92	7,33	18,46	10,14	29,19	0,000 (1>3, p=0,000 e 1>4, p=0,017) (2>3, p=0,000 e 2>4, p=0,004)*
Diarréia	2,22	8,37	5,44	18,44	3,30	14,10	4,35	20,85	0,668
Escalas de Funcionamento/QV									
Físico	52,09	32,56	46,26	29,20	90,84	15,09	97,39	10,00	0,003* (1<3 e 1<4, p=0,000) (2<3 e 2<4, p=0,000)
Desempenho de atividades	41,33	35,87	25,51	29,87	92,12	20,24	95,65	12,53	0,000 (1>2, p=0,012; 1<3 e 1<4, p=0,000) (2<3 e 2<4, p=0,000)*
Emocional	52,67	30,70	43,37	31,73	73,99	25,76	61,59	34,61	0,003 (1<3, p=0,000) (2<3, p=0,000)*
Cognitivo	65,33	28,57	72,79	28,60	79,49	23,97	81,82	26,18	0,000 (1<3, p=0,005 e 1<4, p=0,049)*
Social	71,46	29,46	52,96	35,23	88,33	26,02	-	-	0,000 (1>2, p=0,006 e 1<3, p=0,002) (2<3, p=0,000)*
Dificuldades Financeiras	36,07	44,36	49,24	43,42	18,52	32,81	-	-	0,000 (1>3, p=0,031) (2>3, p=0,000)*
Desempenho funcional †	71,18	12,43	68,98	10,26	91,54	8,02	98,70	3,44	0,000 (1<3 e 1<4, p=0,000) (2<3 e 2<4, p=0,000)*

Notas: * diferença estatisticamente significativa (p<0,05); † Escore da Escala de Desempenho de Karnofsky.

7.6.3 Avaliação do efeito da interação entre nível de dor e citocinas sobre a qualidade de vida e o desempenho funcional em doentes com câncer

Na Tabela 14 estão apresentados os resultados da análise de covariância (ANCOVA) referentes à avaliação do efeito da interação entre nível de dor e concentração plasmática das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β , IL-8 e TNF- α sobre o desempenho funcional e as escalas de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

Foram gerados modelos independentes para o desempenho funcional e cada uma das escalas e itens do instrumento QLQ-c30 de medida da QVRS que apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com dor leve (G1), moderada a intensa (G2) e sem dor (G3). Na análise de covariância não foram incluídos os controles saudáveis.

A análise de covariância foi realizada com praticamente todas as escalas, visto que na análise univariada (ANOVA) os escores da maioria delas, exceto o da escala de diarreia, diferiram significativamente entre os grupos, comprovando o efeito negativo da dor sobre a qualidade de vida e o desempenho funcional. Restava saber se este efeito era modulado pelas citocinas pró-inflamatórias. Desta forma, foi realizada a análise de covariância.

Nos modelos testados pela ANCOVA, além da variável categórica nível de dor (leve, moderada a intensa e sem dor) e das variáveis contínuas, nível plasmático das citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α , foram incluídos os termos de interação do nível de dor*IL-8, dor*IL-6, dor*IL-1 β , dor*TNF- α . Estas análises revelaram que o nível de dor foi o principal e único determinante da redução nos escores de desempenho funcional, explicando 52% da variabilidade ($r^2=0,52$ e $r^2a=0,49$), da qualidade de vida geral ($r^2=0,26$ e $r^2a=0,21$) e das escalas de funcionamento físico ($r^2=0,40$ e $r^2a=0,36$), emocional ($r^2=0,23$ e $r^2a=0,18$), cognitivo ($r^2=0,10$ e $r^2a=0,08$, não significativo $p=0,21$) e social ($r^2=0,22$ e $r^2a=0,16$). E também na escala de dificuldades financeiras ($r^2=0,14$ e $r^2a=0,08$) e de desempenho das atividades ($r^2=0,52$ e $r^2a=0,49$).

Na maioria das escalas de sintomas, a dor também foi a única variável que determinou alteração significativa nos escores das escalas de náuseas e vômitos ($r^2=0,08$ e $r^2a=0,02$), dor ($r^2=0,70$ e $r^2a=0,68$), insônia ($r^2=0,21$ e $r^2a=0,15$), dispnéia ($r^2=0,10$ e $r^2a=0,042$) e constipação ($r^2=0,21$ e $r^2a=0,15$). Nas escalas de fadiga e perda de apetite houve participação da citocina IL-8.

O modelo da escala de fadiga mostrou que 31% da variabilidade observada foi devido ao nível de dor e ao aumento da concentração plasmática da IL-8 ($r^2=0,31$ e $r^2a=0,26$). Sendo que os termos de interação entre dor e citocinas não determinaram variabilidade significativa (Tabela 14).

O modelo da escala de perda de apetite revelou que 22% da variação no escore desta escala resultou do nível de dor ($p=0,000$) e da interação entre nível de dor e concentração plasmática da IL-8 ($p=0,02$) ($r^2=0,22$ e $r^2a=0,16$). Este foi o único modelo, no qual o termo de interação foi incluído.

Ao serem observadas as médias da escala de perda de apetite estimadas pela ANCOVA para os pacientes com dor leve, moderada a intensa e sem dor, observou-se que o efeito da interação foi apenas nos pacientes com dor moderada a intensa, nos demais grupos não houve alteração significativa das médias. Entre os com dor moderada a intensa, a interação resultou em aumento significativo no escore da escala de perda de apetite, de 34,69 (IC95%=22,49 a 46,89; erro-padrão=6,07) para 37,10 (IC95%=27,16 a 47,04; erro-padrão=5,04). Este escore diferiu significativamente do obtido pelos pacientes sem dor ($p=0,00$ do teste de Bonferroni), não diferindo significativamente dos pacientes com dor leve (dados não apresentados na Tabela 14).

Tabela 14. Resultados dos modelos de análise de covariância (ANCOVA) tendo o desempenho funcional e as escalas de qualidade de vida e sintomas como variáveis dependentes. São Paulo, 2007.

Escalas de Qualidade de Vida do QLQ-c30	Dor	Nível de significância (p-valor)								SQ [‡]	GL [§]	F [¶]	p-valor	SQ-erro	R ² (R ² a)
		IL-8		IL-6		IL-1β		TNF-α							
		C [§]	*dor†	C [§]	*dor	C [§]	*dor	C [§]	*dor						
Estado de saúde e QV global	0,000*	0,82	0,81	0,99	0,42	0,23	0,33	0,76	0,90	26042,43	2	24,83	0,000	99113,20	0,26 (0,21)
Escalas de Sintomas															
Fadiga	0,000*	0,004*	0,24	0,47	0,40	0,98	0,55	0,22	0,68	29164,33	2	25,73	0,000	109958,20	0,31 (0,26)
Náuseas e vômitos	0,008*	0,37	0,69	0,51	0,81	0,92	0,92	0,39	0,65	2620,078	2	4,937	0,008	51482,16	0,08 (0,02)
Dor	0,000*	0,14	0,64	0,92	0,69	0,87	0,78	0,10	0,34	143785,56	2	136,55	0,000	102138,47	0,71 (0,68)
Dispnéia	0,027*	0,10	0,06	0,36	0,75	0,50	0,49	0,08	0,49	6586,61	2	3,66	0,027	174403,90	0,10 (0,04)
Insônia	0,000*	0,64	0,61	0,89	0,99	0,82	0,39	0,12	0,19	33702,79	2	11,13	0,000	293748,91	0,21 (0,15)
Perda de Appetite	0,000*	0,21	0,02*	0,29	0,51	0,83	0,65	0,17	0,29	41950,60	2	18,87	0,000	215620,60	0,22 (0,16)
Constipação	0,000*	0,28	0,15	0,08	0,09	0,64	0,60	0,20	0,59	34182,28	2	14,89	0,000	222595,71	0,21 (0,15)
Escalas de Funcionamento															
Físico	0,000*	0,15	0,38	0,50	0,48	0,50	0,90	0,64	0,84	58716,86	2	43,64	0,000	130497,47	0,40 (0,36)
Desempenho de atividades	0,000*	0,70	0,85	0,79	0,87	0,36	0,77	0,17	0,45	119643,57	2	72,13	0,000	160901,06	0,53 (0,49)
Emocional	0,000*	0,83	0,49	0,14	0,40	0,43	0,55	0,65	0,33	24269,75	2	14,52	0,000	162118,97	0,23 (0,18)
Cognitivo	0,21	0,36	0,71	0,27	0,49	0,76	0,66	0,24	0,29	2274,49	2	1,57	0,210	140269,34	0,10 (0,08)
Social	0,000*	0,74	0,47	0,14	0,35	0,93	0,98	0,18	0,50	32951,328	2	18,63	0,000	167149,75	0,22 (0,16)
Dificuldades Financeiras	0,003*	0,43	0,32	0,16	0,21	0,99	0,86	0,45	0,42	18902,29	2	6,097	0,003	291447,87	0,14 (0,08)
Desempenho funcional †	0,000*	0,17	0,73	0,64	0,97	0,30	0,61	0,47	0,51	14883,29	2	67,43	0,000	21517,59	0,52 (0,49)

Notas: † termo de interação da citocina com nível de dor (grupos de dor); * estatisticamente significante; ‡ SQ= soma dos quadrados do modelo; § GL= graus de liberdade; ¶ F= estatística F (ANCOVA); || SQ-erro= soma dos quadrados do erro do modelo; § p-valor da citocina.

7.7 Avaliação da capacidade das citocinas predizerem dor em pacientes com câncer

Para testar a hipótese de que as citocinas seriam preditoras de dor em pacientes com câncer, foi realizada uma análise de regressão múltipla pelo algoritmo da Árvore de Classificação e Regressão (CART), tendo como variável independente o nível de dor. O resultado desta análise está apresentado na Figura 3.

Neste tipo de análise, o objetivo principal é identificar quais variáveis fornecem a melhor partição de pacientes com câncer sem dor, com dor leve e com dor moderada a intensa. No geral, a partir da observação da Figura 3, constata-se que 58,1% tinham dor.

De acordo com a árvore de decisão (Figura 3), o estágio da doença foi o preditor mais importante de dor, seguido pela concentração plasmática da IL-8 >5,20 pg/ml, presença de insônia intensa, presença de fadiga moderada a intensa e idade ≤ 48 anos. A partir destas variáveis, quatro perfis de risco, com número significativamente diferente de casos com dor, foram identificados:

- 1) Pacientes com tumor estágio IV e com nível plasmático de IL-8 superior a 5,20 pg/ml (nó 5);
- 2) Pacientes com estádios II e III, que apresentaram alteração do sono (insônia) moderada a intensa (nó 7);
- 3) Pacientes com estádios II e III, sem alteração do sono ou com alteração leve, que apresentaram fadiga de intensidade leve a intensa (nó 11).
- 4) Pacientes com estágio I que tiveram idade ≤ 48 anos (nó 8).

Dos quatro perfis acima apresentados, os resultados da análise de CART mostraram que o maior número e percentual de pacientes com dor moderada a intensa foi encontrado entre os doentes com estágio IV e com concentração plasmática de IL-8 superior a 5,20 pg/ml.

Entre os pacientes com estadio IV, a maioria tinha dor, fosse esta leve ou moderada a intensa. Já a maioria dos que estavam nos estádios de I a III não tinha dor.

Para os pacientes com estadio IV, a IL-8 foi o segundo melhor preditor. Dentre os pacientes com este estadiamento e que apresentaram níveis plasmáticos superiores a 5,20 pg/ml (nó 5), o percentual de pacientes com dor moderada a intensa aumentou de 33,7% para 57,1%.

Para os pacientes com estádios II e III, o segundo preditor mais importante foi à insônia. Dentre os com insônia moderada a intensa (escore > 2) (nó 7), o percentual de casos com dor aumentou significativamente.

Comparando o percentual de pacientes com dor dentre os classificados nos estádios II e III, pôde-se observar que o percentual de casos com dor moderada a intensa aumentou de 23,0% para 48% entre os que referiram moderada a intensa alteração do sono (insônia). Para os pacientes que não tiveram alteração do sono ou tiveram alteração leve (escore da escala de insônia ≤ 2), a fadiga foi o melhor preditor de dor (nó 6). Entre os pacientes que tiveram fadiga leve a intensa (escore ≥ 2) (nó 11), havia significativamente ($p=0,015$) maior percentual de casos com dor leve e moderada a intensa do que entre os que não tiveram fadiga (escore da escala de fadiga < 2) (nó 10).

Dentre os pacientes com estadio I, 80,3% não tinham dor. Mas naqueles com idade igual ou inferior a 48 anos, o percentual de casos com dor moderada a intensa aumentou de 10,6% para 41,7% (nó 8).

O ajuste da árvore de regressão indicou que 70,5% dos pacientes foram corretamente classificados. O modelo teve um risco estimado de 0,31, indicando que o risco de um paciente ser classificado erroneamente, baseado nos preditores identificados, foi de 31%. Para pacientes com dor moderada a intensa, 83,7% foram corretamente classificados, o que significa que apenas 16,3% dos pacientes com dor poderão ser equivocadamente classificados, quando for considerado o estadio do

câncer, presença de nível detectável de IL-8, a intensidade da alteração do sono, a intensidade da fadiga e idade ≤ 48 anos. Este modelo parece, portanto, ser aceitável para predição de dor em pacientes com câncer.

As demais citocinas incluídas no modelo de regressão, IL-6, TNF- α e IL-1 β não foram preditoras independentes de dor em pacientes com câncer.

Figura 3. Resultado da árvore de classificação pelo algoritmo CART (*Classification and Regression Tree*) para nível de dor em pacientes com câncer. São Paulo, 2007.

8. DISCUSSÃO

A contribuição do presente estudo foi a de avaliar a associação entre citocinas, dor oncológica crônica, qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e desempenho funcional. Para isto, foram avaliados os níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α , a qualidade de vida e o desempenho funcional de 220 pacientes com câncer, sendo 95 sem dor, 76 com dor leve e 49 com dor moderada a intensa. Estes três grupos foram comparados entre si, e também com uma amostra de 23 indivíduos saudáveis.

De maneira geral, os pacientes com câncer tinham características sociodemográficas semelhantes à dos controles saudáveis, diferindo apenas em relação à idade (eram mais idosos), à escolaridade (tinham menor escolaridade) e à condição de trabalho (a maioria estava aposentada).

Os pacientes sem dor, com dor leve e com dor moderada a intensa foram também, de certa forma, homogêneos em relação às características demográficas, diferindo apenas em relação ao percentual de pacientes com escolaridade de nível médio, que foi menor entre os sem dor em comparação aos com dor, e em relação à idade, sendo os sem dor mais idosos que os com dor.

No que tange às características clínicas, os grupos diferiram em relação à presença de metástases, que foram mais freqüentes entre os com dor; ao estágio do câncer, com maior percentual de pacientes com estágio IV entre os com dor e estágio I entre os sem dor; a realização prévia de quimioterapia e radioterapia, que foi mais freqüente entre os com dor; e a presença de depressão, que foi mais prevalente entre os com dor. Todos estes resultados eram esperados, visto que são freqüentemente observados na prática clínica.

Ao ser analisada a relação entre dor e citocinas com análises univariadas, foi verificado que as citocinas IL-8, IL-1 β , IL-6 e TNF- α estavam associadas com a ocorrência de dor ou com dor de maior intensidade.

No presente estudo, pôde-se confirmar a hipótese de que as citocinas pró-inflamatórias são expressas diferentemente em pacientes com dor oncológica de diferentes intensidades. Os pacientes com dor moderada a intensa tiveram níveis plasmáticos das citocinas IL-8, IL-1 β , IL-6 e TNF- α significativamente maiores que os pacientes com dor leve e também que os controles saudáveis.

A hipótese de que as citocinas IL-8, IL-1 β , IL-6 e TNF- α estariam associadas à ocorrência de dor em pacientes com câncer, foi apenas parcialmente confirmada. Comparados os níveis plasmáticos das citocinas entre pacientes com câncer sem dor, com dor leve e com dor moderada a intensa, apenas os pacientes com dor moderada a intensa diferiram dos sem dor, sendo que esta diferença foi significativa somente para as citocinas IL-8 e IL-6, sugerindo que estas duas citocinas, e não o TNF- α e a IL-1 β , estariam associadas à ocorrência de dor em pacientes com câncer.

Os pacientes com dor moderada a intensa apresentaram valores médios da IL-1 β e do TNF- α maiores que os sem dor, mas a variabilidade dentro das amostras e os intervalos de confiança foram bastante largos nos dois grupos, o que pode ter resultado em sobreposição dos níveis plasmáticos e ausência de significância estatística. Outros fatores poderiam justificar o resultado observado em relação a essas duas citocinas, os quais serão detalhadamente apresentados ao longo desta discussão.

Os pacientes com dor leve tiveram níveis plasmáticos das citocinas muito semelhante aos dos controles saudáveis. É importante ressaltar que estes pacientes estavam com dor leve certamente devido ao tratamento adequado da dor, alcançado com o uso de diversos analgésicos, AINH e adjuvantes. Assim, apesar de não ser objetivo do estudo, pode-se supor que o tratamento adequado da dor resulta em redução significativa das citocinas e da dor, visto que estes pacientes

tiveram níveis plasmáticos inferiores aos dos pacientes com dor moderada a intensa e que estavam com a dor inadequadamente controlada.

A suposição de que as citocinas seriam preditoras de dor em pacientes com câncer foi avaliada em modelo múltiplo, incluindo todas as citocinas, porém apenas a IL-8 mostrou-se preditora significativa de dor. Mas, esta citocina não foi o fator mais importante para diferenciar pacientes com maior chance para ter dor leve, moderada a intensa ou não ter dor. A variável mais importante foi o estágio da doença que distinguiu três grupos de risco para dor: os com estágio IV, os com estágio II e III e os com estágio I.

O aumento da IL-8 foi preditora de dor apenas em pacientes com câncer estágio IV. Dentre os pacientes tumores estágio II e III, os que referiram dor ou tinham insônia moderada a intensa ou fadiga leve a intensa concomitantemente. Para os pacientes com estágio I, apenas a idade ≤ 48 anos foi preditora de dor. Nenhuma citocina foi preditora de dor em pacientes com estágios I, II e III.

O presente estudo também teve como objetivo testar a hipótese de que as citocinas seriam mediadoras do efeito negativo da dor sobre a qualidade de vida e o desempenho funcional de pacientes com câncer. Contudo, os resultados obtidos não confirmaram completamente esta hipótese. Ao serem comparadas as médias de QVRS e desempenho funcional entre pacientes com diferentes níveis de dor, ajustando-as pelo nível plasmático da IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α , verificou-se que as médias e as diferenças entre as médias não foram alteradas. Ou seja, não houve interferência das citocinas na relação entre dor, QVRS e desempenho funcional em pacientes com câncer.

As únicas interferências das citocinas foram sobre o escore da escala de perda de apetite, na qual a interação entre dor e IL-8 resultou em aumento significativo do escore desta escala entre pacientes com dor moderada a intensa; e

também na escala de fadiga, quando a IL-8 foi preditora independente deste sintoma.

As citocinas IL-8 e IL-6 correlacionaram-se negativamente com a dimensão emocional, sugerindo haver um efeito destas citocinas sobre esta dimensão da QVRS. A IL-6 correlacionou-se também com a escala de sintoma de dor e com a de insônia e a IL-8 com a escala de fadiga. Devido a estes resultados, poder-se-ia supor que as citocinas seriam fatores independentes associados a algumas áreas da QVRS.

A partir dos resultados apresentados acima, a discussão foi organizada em tópicos relacionados a cada uma das hipóteses testadas: 1) associação entre citocinas pró-inflamatórias e dor oncológica crônica; 2) relações entre citocinas, dor, qualidade de vida relacionada à saúde e desempenho funcional em doentes com câncer; e 3) capacidade preditiva das citocinas em determinar dor oncológica crônica em doentes com câncer. Além destes três tópicos, a discussão também inclui um quarto tópico discutindo os aspectos metodológicos inerentes ao estudo (validade interna, externa e limitações do estudo).

8.1 Associação entre citocinas pró-inflamatórias e dor oncológica crônica

O principal aspecto a ser discutido em relação à associação entre níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias e dor oncológica crônica é referente à ausência de diferenças estatisticamente significantes nas concentrações plasmáticas das citocinas IL-1 β e TNF- α entre os pacientes com dor moderada a intensa e os sem dor.

Um segundo aspecto a ser discutido é referente à observação de que os pacientes com dor moderada a intensa diferiram dos sem dor apenas em relação às concentrações da IL-6 e IL-8. Mas diferiram significativamente dos controles

saudáveis e dos pacientes com dor leve em relação a todas as citocinas medidas (IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α). Desta forma, surgiu a seguinte questão:

Quais fatores poderiam interferir com a síntese de citocinas em pacientes com câncer, em níveis detectáveis, e na sua capacidade de induzir dor, e justificar os resultados do presente estudo?

Foram levantados cinco fatores principais:

1. Polimorfismo genético nos genes das citocinas
2. Mascaramento do efeito nociceptivo das citocinas pela produção de endorfinas nos estádios iniciais do câncer
3. Alterações do sistema imune dos pacientes com câncer e produção de citocinas por células tumorais
4. Presença de feedback negativo das prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas sobre a síntese das citocinas
5. Dissociação entre produção local de citocinas, dor e níveis detectados no plasma, ou não participação das citocinas na indução da dor oncológica.

1. Polimorfismo nos genes das citocinas poderia alterar a sua produção em resposta a estímulo nociceptivo

As citocinas pró-inflamatórias, de maneira geral, têm sido associadas à ocorrência de dor em pacientes com afecções dolorosas. Mas, segundo alguns estudos, a maior ou menor expressão destas citocinas em resposta a estímulos nociceptivos, poderia ser regulada por variações na expressão gênica de alguns

alelos dos genes das citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α . Estas variações são denominadas de polimorfismo.

Polimorfismo nos genes da IL-6, IL-1 β , IL-8 e TNF- α -308 têm sido descritos como associados com maior, menor ou ausência de resposta a estímulos inflamatórios e dor crônica (Fishman *et al.*, 1998; Guimarães *et al.*, 2006; Oen *et al.*, 2005; Reyes-Gibby *et al.*, 2007; Wilson *et al.*, 1997). Os estudos sugerem que diferentes isoformas de um mesmo gene poderiam facilitar, dificultar ou mesmo levar à não responsividade ao estímulo doloroso. Assim, apesar da presença do estímulo doloroso, o paciente poderia não ser capaz de produzir determinadas citocinas. Isto pode ter ocorrido com o TNF- α e a IL-1 β , resultando em ausência de diferenças estatisticamente significativas nas concentrações plasmáticas entre os pacientes com dor moderada a intensa e os sem dor.

O polimorfismo genético na região promotora do gene do TNF- α pode modular a expressão protéica. Especificamente, a transição dos alelos G para A na região promotora na posição -308 tem sido associada com maiores níveis de TNF- α *in vitro* e *in vivo*, inclusive em resposta a estímulo inflamatório (LPS) (Kroeger *et al.*, 1997; Kroeger *et al.*, 2000). A associação deste polimorfismo com dor foi avaliada em apenas alguns trabalhos identificados na revisão de literatura, mas estes não encontraram diferenças significativas na frequência dos genótipos GA e AA entre pacientes com dor e controles.

Estudo desenvolvido com pacientes com dor pélvica, observou que a frequência dos genótipos entre casos e controles não diferiu significativamente (Shoskes *et al.*, 2002). Estudo incluindo pacientes com câncer de pulmão comparou um grupo com dor intensa com outro que incluía pacientes sem dor e com dor leve e moderada, e também não identificou diferenças (Reyes-Gibby *et al.*, 2007). Dois outros estudos desenvolvidos com pacientes com artrite reumatóide, não identificaram associação entre a frequência do polimorfismo e a gravidade da doença e dos sintomas (Pawlik *et al.*, 2005; Rezaieyazdi *et al.*, 2007).

Algumas limitações nos estudos acima descritos podem ter influenciado nos seus resultados. O primeiro comparou 36 pacientes com dor pélvica com 272 controles (Shoskes *et al.*, 2002). Esta disparidade no tamanho amostral pode ter contribuído para a ausência de diferença significativa. O segundo estudo incluiu em um dos grupos, pacientes muito diferentes (sem dor, com dor leve e com dor moderada) o que poderia contribuir para as frequências dos polimorfismos serem iguais entre estes e os pacientes com dor intensa. Além disto, não foi incluído um grupo de comparação (controles saudáveis) (Reyes-Gibby *et al.*, 2007). E os dois últimos estudos desenvolvidos com pacientes com artrite reumatóide, não avaliaram diretamente a relação com a dor. Assim, devido às limitações dos estudos e aos resultados negativos, conclui-se que não há evidências suficientes que apóiem ou neguem a associação entre polimorfismo do TNF- α e dor.

No presente estudo, visando justificar a ausência de diferença significativa na concentração plasmática do TNF- α entre os pacientes com dor moderada a intensa e sem dor, poder-se-ia supor que nesses grupos haveria um grande número de pacientes hetero ou homozigóticos para o alelo A. Isto justificaria a maior produção desta citocina em comparação com os controles saudáveis, e os níveis semelhantes entre pacientes sem dor e com dor moderada a intensa. Se esta hipótese for verdadeira, porque alguns pacientes com câncer não referiram dor? Uma possível resposta para esta questão será apresentada no item referente ao papel da produção de endorfinas no mascaramento da dor nos estádios iniciais do câncer.

A presença de polimorfismo no gene da IL-1 β também tem sido associada à dor e maior produção desta citocina. Polimorfismo nos alelos T/C, nas regiões promotoras +3954 e -511 resulta em aumento da produção da IL-1 β . Os indivíduos saudáveis com homozigoto TT na região promotora +3954 produzem quatro vezes mais IL-1 β que os pacientes que apresentam o genótipo CC (Pociot *et al.*, 1992). Entre pacientes com dor, tem sido observada associação entre polimorfismo no alelo T e dor. Estudo realizado com pacientes brasileiros com síndrome da ardência

bucal verificou que a frequência do genótipo CT e do alelo T foi significativamente maior entre os pacientes que entre os controles saudáveis. Entre estes, o genótipo CC foi o mais prevalente (Guimarães *et al.*, 2006). Resultados semelhantes a estes foram também descritos em pacientes com lombalgia. Os que apresentaram o alelo T tiveram um maior risco de terem dor de maior duração que os pacientes sem este alelo (Solovieva *et al.*, 2004). A presença de polimorfismo na IL-1 β ainda não foi avaliada em pacientes com dor oncológica.

A partir dos resultados do presente estudo, pode-se supor que a detecção de maiores níveis plasmáticos de IL-1 β entre pacientes com dor moderada a intensa em comparação aos com dor leve e controles saudáveis, pode estar associada à presença do alelo T nestes pacientes. Como alguns pacientes do grupo sem dor apresentaram níveis detectáveis de IL-1 β , é possível que alguns deles tivessem a presença do alelo T, mas em um percentual de casos menor que entre os com dor moderada a intensa. Isto pode ser inferido pelos resultados do presente estudo, visto que entre os pacientes sem dor observou-se menor percentual de casos com níveis detectáveis de IL-1 β , em comparação aos com dor moderada a intensa (8,16% *versus* 5,26). Para confirmar esta hipótese seria necessário avaliar a expressão gênica destes genótipos e alelos nos pacientes incluídos no presente estudo.

Alterações em alelos específicos do gene da IL-6 também têm sido associadas à maior expressão desta citocina e dor. Um destes estudos foi realizado com pacientes com artrite juvenil crônica, comparando a frequência do polimorfismo nos alelos C e G na posição 174 do gene da IL-6, nestes pacientes em relação a controles saudáveis. Os autores constataram que os controles saudáveis com genótipo homozigoto GG tiveram níveis plasmáticos de IL-6 duas vezes maior que os homozigotos CC. Quando a frequência destes genótipos foi comparada entre controles e pacientes com artrite, observou-se que havia frequência significativamente menor do genótipo CC entre os com artrite (Fishman *et al.*, 1998), sugerindo assim o importante papel do polimorfismo da IL-6 na sua síntese.

Neste mesmo estudo, foram também desenvolvidos experimentos com culturas de células, sendo observado que as transfectadas com o alelo G, ao serem estimuladas com IL-1 ou LPS (lipopolissacarídeo) apresentaram expressão gênica (medida pela luciferase) significativamente maior que as células contendo o alelo C (Fishman *et al.*, 1998). Este estudo não avaliou se o genótipo GG estava associado à presença ou intensidade de dor nos pacientes com artrite, mas a partir dos estudos com cultura de células, pôde-se supor que o alelo G foi muito mais responsivo a estímulo inflamatório/nociceptivo que o alelo C, o que poderia sugerir que os pacientes com dor teriam polimorfismo no gene da IL-6.

A hipótese acima apresentada foi confirmada por um segundo estudo, também realizado com pacientes com artrite juvenil crônica, que observou presença de associação entre o genótipo homozigoto IL-6-175G/G e o aumento da intensidade de dor. Em modelo de regressão linear múltipla, o estudo mostrou que o seu efeito foi independente do grau de atividade da doença, da duração e da idade do paciente (Oen *et al.*, 2005). Estes resultados fortaleceram a hipótese de associação entre polimorfismo da IL-6 e intensidade da dor.

No presente estudo, os pacientes com dor moderada a intensa apresentaram maiores níveis plasmáticos de IL-6 que os com dor leve, sem dor e controles saudáveis, e a IL-6 foi correlacionada significativamente com intensidade de dor. Assim, poder-se-ia supor que estes pacientes apresentavam polimorfismo no alelo G em maior frequência que os demais grupos, o que justificaria o seu maior nível plasmático da IL-6.

Por outro lado, esta suposição pode ser questionada à vista dos resultados contraditórios de um outro estudo realizado com pacientes com câncer de pulmão, avaliando polimorfismo IL-6-174-C/G entre pacientes com dor. Neste estudo, não se observaram diferenças significativas na frequência dos homozigotos GG e CC e do heterozigoto GC entre um grupo de pacientes com dor intensa e outro, composto por pacientes sem dor e com dor leve a moderada (Reyes-Gibby *et al.*, 2007). Como

este estudo foi realizado apenas com pacientes com câncer de pulmão, pode-se supor que resultados seriam diferentes em pacientes com outros tumores.

No gene da IL-8 também têm sido identificados alguns nucleotídios polimórficos. Nos estudos em dor, o nucleotídio identificado como alterado foi o IL-8 -251 T--A. Ao ser comparada a frequência deste genótipo entre pacientes com pancreatite crônica e controles saudáveis, foi observado que, entre os com dor, a frequência foi significativamente maior (Farkas *et al.*, 2007). Este polimorfismo foi também associado à gravidade da pancreatite. Nos pacientes com doença leve, a frequência do genótipo normal TT foi maior que entre os com doença grave, nos quais houve predominância do genótipo TA (Hofner *et al.*, 2006). Assim, pode-se sugerir que a presença do alelo A em hetero ou homozigose, seria associada à maior chance para presença de inflamação e, conseqüentemente, de dor. Esta hipótese foi confirmada em estudo desenvolvido com pacientes com câncer e dor (Reyes-Gibby *et al.*, 2007).

O único estudo avaliando polimorfismo de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com câncer e dor foi desenvolvido por Reyes-Gibby e colaboradores, como citado ao longo deste tópico. Apesar de outros estudos relatarem a associação entre dor e polimorfismos nos genes da IL-6 G-174C, TNF- α G-308A e IL-8-251 T/A, no estudo do Reyes-Gibby, apenas o polimorfismo da IL-8 foi mais prevalente em pacientes com dor intensa, bem como foi associado à ocorrência de dor intensa, após análise de regressão logística múltipla (Reyes-Gibby *et al.*, 2007).

O estudo citado acima tem o mérito de ser o primeiro a apresentar tais resultados. Entretanto, contém diversas limitações que ameaçam a sua validade externa e quizá, a validade interna. Entre elas, é importante destacar que: (1) Os grupos comparados eram internamente heterogêneos em relação à intensidade da dor. Os pacientes sem dor e os com dor leve e moderada foram agrupados em um mesmo conjunto, sendo este o grupo (G1) ao qual os pacientes com dor intensa (G2) foram comparados. Isto poderia ser considerado inadequado, visto que outros estudos mostraram que controles (indivíduos sem dor) têm menor expressão de

diversos alelos que os com dor. Assim, pode ter ocorrido que a frequência dos polimorfismos no G1 foi igual à do G2, pois o G1 incluía pacientes com e sem dor; (2) O estudo não controlou o efeito nos analgésicos; (3) Não foi medida a expressão protéica de nenhuma das citocinas. Assim, não se pode assegurar que a presença ou ausência do polimorfismo foi associado com maior ou menor produção das citocinas IL-6, IL-8 e TNF- α entre os diferentes níveis de dor oncológica; (4) O estudo incluiu apenas pacientes com câncer de pulmão, o que assegurou a sua homogeneidade, mas impediu que seus resultados fossem ampliados para outros tipos de tumores; (5) como os autores trabalharam com dados secundários, sem avaliação direta dos pacientes, não se pode assegurar que os mesmos apresentavam dor oncológica ou de outra etiologia, e se esta era aguda ou crônica.

Por todos os aspectos acima descritos, é necessário que os resultados encontrados por Reyes-Gibby e colaboradores (2007) sejam confirmados em estudos futuros, e que estes considerem os pontos levantados e também avaliem a relação entre polimorfismos da IL-1 β e dor em pacientes com câncer.

Outro aspecto importante que precisa ser considerado, é que a produção de citocinas não é alterada apenas por polimorfismos nos genes das citocinas em si, mas esta alteração pode resultar de variações em genes que regulam a expressão e ação das citocinas, tais como o NFkappaB (Udalova *et al.*, 2000).

2. Supressão da dor pelos opióides endógenos liberados pelos linfócitos e modulação do sistema descendente inibitório

Visto que os pacientes sem dor tiveram níveis plasmáticos das citocinas IL-8 e IL-1 β significativamente maiores que os controles, e não diferiram significativamente dos pacientes com dor moderada a intensa em relação a

concentração da IL-1 β , levantou-se a seguinte questão: Por que pacientes com câncer que tinham níveis plasmáticos das citocinas IL-1 β e TNF- α semelhantes aos de pacientes com dor moderada a intensa não referiram dor?

Uma possível resposta para essa questão seria embasada na participação dos neurotransmissores antinoceptivos, a exemplo dos peptídeos opióides, na inibição da percepção da dor nos estádios iniciais do câncer. Está hipótese partiu da observação de estudos realizados com animais com câncer de pâncreas (Lindsay *et al.*, 2005; Sevcik *et al.*, 2006). Como, no presente estudo, os pacientes sem dor eram, em sua maioria (65%), pacientes com tumores em estágio I, está hipótese poderia ser aceitável.

A partir da observação da evolução clínica da doença e do momento do surgimento da dor em pacientes e camundongos com câncer de pâncreas, alguns pesquisadores e clínicos verificaram que, nos estádios inicial e intermediário, dificilmente a dor era manifestada. A dor ou o comportamento de dor eram, geralmente, referidos ou exibidos em estádios avançados.

Esta observação não era claramente compreendida, uma vez que do ponto de vista anatômico e fisiopatológico, nos estádios iniciais já eram observados diversos fatores que poderiam contribuir para a ocorrência da dor, tais como aumento da inervação sensorial e simpática, crescimento tumoral, presença de fator de crescimento do nervo (NGF), neovascularização e, principalmente, migração de macrófagos (Lindsay *et al.*, 2005; Mantyh, 2006). Desta forma, surgiram algumas questões e dentre estas, a de qual seria o mecanismo responsável pela ausência de percepção da dor nos estádios iniciais dos tumores de pâncreas.

Para responder a esta indagação, foi realizado estudo experimental com camundongos com câncer de pâncreas avançado, sendo avaliado o comportamento de dor e o efeito do uso de agonista opióide (morfina). Foi observado que estes animais tiveram a dor significativamente controlada com o uso de opióide (sulfato de morfina-subcutânea), sugerindo que talvez os opióides desempenhassem papel importante na modulação da dor visceral (Lindsay *et al.*, 2005).

Como a morfina e alguns opióides endógenos têm sua ação mediada pela ligação aos receptores μ -opióides presentes nos nervos pré e pós-sinápticos, resultando na inibição dos impulsos elétricos para a medula espinhal, foi levantada a hipótese de que a ausência de dor nos estádios iniciais do câncer seria devida à estimulação do sistema neurotransmissor inibitório por ação de opióides endógenos.

Para testar esta hipótese, outro estudo desenvolvido com camundongos, observou que o uso de antagonista opióide de ação periférica e central, a naloxona (subcutânea), resultou em exibição de comportamento de dor por animais com estádios inicial e intermediário do câncer de pâncreas. Mas, o uso de antagonista de ação periférica, a naloxona-metiodida, não induziu este comportamento, sugerindo que os opióides estariam envolvidos na inibição da dor nos estádios iniciais e que os receptores opióides endógenos responsáveis pela inibição da dor nos estádios iniciais do câncer estavam localizados no sistema nervoso central (Sevcik *et al.*, 2006).

A partir da revisão dos estudos acima apresentados, foi sugerido que a inibição da dor nos estádios inicial e intermediário do câncer seria devida à ação central de opióides endógenos (Sevcik *et al.*, 2006). Mas, não ficou claro se estes seriam produzidos central ou periféricamente. Assim, surgiram algumas novas questões: Qual seria a fonte destes opióides endógenos? O que aconteceria nos estádios avançados, que poderia desencadear a percepção da dor?

Estudos anteriores mostraram que diversos opióides endógenos (met e leu-enkefalina, β -endorfina e dinorfina) são liberados em algumas áreas cerebrais, tais como substância cinzenta periaquedutal, medula ventro-rostral e medula espinhal após estimulação cerebral profunda ou estimulação dolorosa (Basbaum, Fields, 1984).

A β -endorfina também é liberada pela glândula pituitária anterior, dentro da corrente sanguínea, sendo encontrada em regiões cerebrais que modulam a percepção da dor, tais como o núcleo accumbens e núcleo arcuato da porção

tuberal do hipotálamo (El-Sheikh, Boswell, 2004). Além disto, recentemente foi observado que tecidos e células da musculatura cardíaca, intestinos e músculo esquelético também produzem encefalinas (Denning *et al.*, 2008).

Interessantemente, também tem sido descrito na literatura que alguns opióides endógenos são liberados por leucócitos, no local da lesão, e ligam-se a receptores opióides nos nervos sensoriais periféricos induzindo alívio da dor (Cabot *et al.*, 2001; Machelska, 2007; Rittner, Brack, 2007). Estes estudos sugerem que o efeito analgésico dos opióides endógenos não seria apenas central, mas também periférico. Estes opióides atuam nos receptores opióides *mu*, *kappa* e *delta*, os quais são sintetizados no gânglio da raiz dorsal da medula e transportados, por dentro do axônio, para as terminações nervosas periféricas (Machelska, 2007; Rittner *et al.*, 2001).

Aparentemente, no local na lesão ou inflamação os leucócitos liberam tanto peptídeos pró-inflamatórios (indutores de dor), como as citocinas pró-inflamatórias, quanto analgésicos, como os opióides endógenos e citocinas anti-inflamatórias (Machelska, 2007; Rittner, Brack, 2007), caracterizando os mecanismos periféricos de inibição da dor.

A produção de peptídeos opióides (β -endorfinas, dinorfina e encefalina) pelos leucócitos, ocorre em situações de estresse ou é estimulada pela IL-1 β , pela noradrenalina (derivada dos neurônios simpáticos) e pelo fator-liberador de corticotrofina (CRF) quando este liga-se aos receptores CRH1 a CRH2 localizados nas células contendo endorfina (Mousa *et al.*, 2003; Schäfer, 2003; Schäfer *et al.*, 1994). A ligação da IL-8 (CXCL8) ao seu receptor CXCR2 estimula granulócitos humanos a liberarem β -endorfinas e met-enkefalina por um mecanismo dose-dependente (Rittner *et al.*, 2006). Os leucócitos que contêm opióides incluem os linfócitos T, granulócitos e monócitos/macrófagos (Machelska, 2007; Rittner *et al.*, 2001).

O resultado final da liberação dos peptídeos opióides, pelos leucócitos, é a analgesia, a qual é inibida por antagonista opióide, como a naloxona, e também pelo uso de fármacos imunossupressores (ex. ciclosporina A) que impedem a ativação

dos linfócitos T (Schäfer *et al.*, 1994). A inibição é revertida pela infusão de linfócitos ativados no local da dor (Hermanussen *et al.*, 2004).

Como descrito acima, a liberação das β -endorfinas pelas células do sistema imune pode ser induzida pela IL-1 (Schäfer *et al.*, 1994), o que sugere uma provável relação entre este aumento de IL-1 em pacientes com câncer sem dor e a não percepção de dor, representada pelo não relato de dor por estes indivíduos. Nesta mesma linha, pode-se citar a IL-8, que também estava aumentada nos pacientes sem dor em comparação aos saudáveis, e que também estimula granulócitos humanos a liberarem opióides endógenos (Rittner *et al.*, 2006).

Segundo estudo realizado com ratos foi observado que na inflamação inicial os leucócitos polimorfonucleares (ex. neutrófilos) e os linfócitos foram as células predominantes, e na inflamação tardia (48 a 96 horas após a indução da inflamação), os monócitos e macrófagos foram a população leucocitária predominante. Mais de 77% deles continha opióides e estavam associados à antinocicepção (Brack *et al.*, 2004). Outro estudo também observou resultados semelhantes a estes, verificando que com o aumento da duração da inflamação, mais leucócitos foram recrutados e houve aumento progressivo da concentração de β -endorfinas no local da lesão e também da antinocicepção (Rittner *et al.*, 2001).

Nos estádios iniciais da inflamação (6 h) foi observado que os opióides endógenos dinorfina-A, met-enkefalina e β -endorfina foram liberados por leucócitos e produziram antinocicepção por ligação aos receptores mu (μ), kappa (κ) e delta (δ) presentes nas terminações nervosas do aferente sensorial periférico. Já na inflamação tardia, a endorfina foi o principal mediador da antinocicepção. O efeito antinociceptivo destes opióides endógenos na inflamação aguda (6 h) e na tardia (4 dias) foi bloqueado pelo uso de anticorpos anti- β -endorfinas, por antagonista opióide de ação central (naloxona) e por antagonista de ação periférica, a naloxona-metiodide (Machelska *et al.*, 2003).

Os resultados do estudo de Machelska e colaboradores (Machelska *et al.*, 2003) foram fundamentais para sugerir que o efeito analgésico dos opióides

endógenos é mediado tanto por ação central como por ação periférica, uma vez que antagonista opióide de ação central e periférica reduziu o efeito analgésico, assim como um antagonista periférico, contradizendo os resultados do estudo realizado com ratos com câncer de pâncreas (Sevcik *et al.*, 2006). Nos pacientes com câncer de pâncreas, talvez, a fonte dos opióides endógenos fosse apenas central e não periférica.

Com estas contradições, surgem mais incertezas em relação à mediação da analgesia observada no presente estudo, em pacientes sem dor com tumores com estádios inicial e intermediário. Não se pode assegurar se a analgesia é (1) mediada por opióides liberados por leucócitos, que cruzam a barreira hematoencefálica e estimulam os receptores opióides centrais; (2) mediada apenas pela ligação aos receptores periféricos; (3) mediada pela liberação central de opióides no sistema descendente inibitório de dor; ou (4) mediada pela ação periférica e central dos opióides endógenos.

Aparentemente, o recrutamento de leucócitos-contendo-opióides para o local da lesão, é mediado pela liberação de neurotransmissores, tais como substância P, pela terminação nervosa periférica no local da lesão. Esta hipótese foi levantada pela observação de que o uso de antagonista de receptor neurocinina-K1 (NK1) de substância P reduziu o recrutamento local de leucócitos-contendo-opióides e a antinocicepção mediada por leucócitos. Mas, o bloqueio periférico dos receptores NK1 não alterou a produção local de citocinas e quimiocinas (Rittner *et al.*, 2007).

A produção periférica de opióides endógenos é regulada também pela ativação de receptores opióides centrais, como foi inferido pela observação de que a morfina ao ser infundida por via intratecal em ratos resultou em redução significativa do número de leucócitos contendo β -endorfinas no local da hipernocicepção (pata) (Schmitt *et al.*, 2003). Assim, ao serem estimulados os receptores opióides centrais, é reduzida a antinocicepção periférica via diminuição

da liberação de endorfinas pelos leucócitos. Entretanto este estudo não avaliou a concentração plasmática das endorfinas.

Aparentemente, poder-se-ia rejeitar a hipótese acima apresentada, visto que resultados opostos a estes foram observados em pacientes em câncer de pâncreas, fígado e gástrico. Estes pacientes, ao serem tratados com morfina oral, epidural, bloqueio alcoólico do plexo celíaco ou infusão intrapleural de bupivacaína, apresentaram redução significativa da dor e aumento dos níveis plasmáticos de β -endorfinas após o uso de cada uma das quatro modalidades de tratamento (El-Sheikh, Boswell, 2004). Mas, infelizmente este estudo não mensurou a concentração de leucócitos-contendo-opiídeos no local da dor. Desta forma, a hipótese de controle central sobre a produção de endorfinas pelos leucócitos poderia ser verdadeira (Schmitt *et al.*, 2003), visto que a endorfina mensurada no plasma pode ter sido liberada pela glândula pituitária e não por leucócitos.

Para responder a segunda questão (O que aconteceria nos estádios avançados, que poderia desencadear a percepção da dor?), é fundamental retomar alguns aspectos referentes à síntese dos opiídeos endógenos e ao papel dos opiídeos ativador dos opiídeos sobre o sistema imune. Estudo de revisão descreveu que a expressão da dinorfina é mediada, pelo menos parcialmente, pela ativação da cascata das MAPK (mitogen-activated protein kinase) nos neurônios da substância cinzenta da raiz dorsal da medula espinhal. Este evento ocorre após inflamação, lesão de estruturas nervosas e sensibilização central (Woolf, Salter, 2000).

Nos pacientes com tumores avançados, como os pacientes com dor moderada a intensa do presente estudo, nos quais há manutenção do estímulo doloroso, pode ser que ocorra inibição das MAPKs e conseqüente transmissão do estímulo doloroso e percepção da dor. Esta hipótese é sustentada por estudo realizado com ratos que observou que a inibição da cascata das MAPK resultou em redução da concentração da prodinorfina e aumento da hipersensibilidade (Ji *et al.*, 2002).

Uma segunda explicação plausível seria baseada no papel álgico dos opióides endógenos, que tem sido descrito em alguns estudos. Os opióides endógenos, especialmente a dinorfina, em elevadas concentrações poderiam ativar os receptores NMDA, resultando em influxo intracelular de cálcio, despolarização dos neurônios da medula espinhal e indução de sensibilização central e dor (Costigan, Woolf, 2002). Além disto, estudo realizado por Koetzner e colaboradores, observou que a infusão intratecal da dinorfina A no espaço subaracnóideo de ratos, resultou em aumento da concentração de prostaglandina E₂, glutamato, aspartato e taurina no líquido cefalorraquidiano. O aumento da PGE₂ foi revertido pela administração do ibuprofeno, de antagonista COX-1 e de antagonista competitivo de NMDA (Koetzner *et al.*, 2004).

Uma terceira explicação seria baseada no papel ativador dos opióides sobre as células do sistema imune. Alguns estudos têm descrito que a infusão de opióides endógenos, como a dinorfina e encefalina (Hook *et al.*, 2003), e também de opióides exógenos, como a morfina, têm resultado em ativação de linfócitos, macrófagos e neutrófilos. Este efeito foi inibido pela administração da naloxona (Smith, 2003). Um exemplo desta ação dos opióides é proveniente de estudo que verificou que a infusão de morfina em cultura de células dendríticas, resultou em proliferação após estímulo com LPS (lipopolissacarídeo), aumento da capacidade das células dendríticas estimularem linfócitos T e aumento da secreção de IL-12 e redução de IL-10, sendo estes efeitos inibidos pela infusão de naloxona (Messmer *et al.*, 2006). Na superfície dos leucócitos há receptores opióides, o que viabiliza a ação destes sobre os leucócitos.

Como foi descrito na introdução deste trabalho, os leucócitos quando ativados liberam diversas citocinas, como a IL-6 e IL-1 β , entre outras, que atuam fortemente como mediadores e indutores dos sinais e sintomas da inflamação, hipernocicepção e dor (Verri *et al.*, 2006; Vilcek, 1998). Assim, nos pacientes com tumores avançados, após estimulação continuada pelas endorfinas produzidas por leucócitos, pode ter ocorrido que aumentou a concentração local de citocinas pró-

inflamatórias culminando com a ativação das terminações nervosas periféricas, estimulação do SNC e percepção de dor.

Por outro lado, outros estudos têm descrito que os opióides têm uma atividade inibitória e não excitatória sobre os leucócitos. Um exemplo disto é um estudo que avaliou o efeito da beta-endorfina em reduzir a rejeição de transplante de pele em camundongos. Os autores verificaram que o uso da β -endorfina inibiu células T, reduzindo a rejeição e prolongando a sobrevivência dos animais, mas a infusão da naloxona acelerou a rejeição e aumentou a síntese de IL-2 e IFN- γ pelo baço (Sacerdote *et al.*, 1998). Segundo Smith (2003), os efeitos controversos dos opióides sobre a função do sistema imune poderiam ser devido à variedade de ligantes e receptores, visto que ainda não está esclarecido quais receptores e subtipos estão presentes em quais linfócitos, e quais as funções de cada deles. Assim, não se pode afirmar que há um consenso em relação à atividade dos opióides sobre os leucócitos. Mas há evidências da atividade excitatória e isto poderia justificar os resultados do presente estudo, referentes à maior concentração de IL-6 e IL-8 em pacientes com dor moderada a intensa e estágio avançado da doença (estágio IV) e a não diferença nas concentrações de IL-1 β e TNF- α entre estes pacientes e os com câncer sem dor.

No presente estudo, nenhum dos aspectos acima apresentados podem ser discutidos, mas os resultados destes estudos permitem supor que nos pacientes com câncer sem dor, tenha ocorrido o seguinte: houve um processo inflamatório ou produção de mediadores da inflamação por células tumorais no local do tumor ou das metástases (ex. TNF- α , IL-1 β), que resultou em estimulação da terminação nervosa periférica. Esta, em resposta ao estímulo doloroso de baixa intensidade, liberou substância P, que se ligou aos receptores NK1 presentes nos leucócitos e células endoteliais, e induziu a migração de leucócitos-contendo-opióides para o local da nocicepção. Estes liberaram opióides endógenos que ativaram os receptores opióides do aferente sensorial periférico e induziram antinocicepção/analgesia.

Por outro lado, dentre os com dor, que tinham em sua maioria tumores com estágio avançado, o estímulo doloroso seria maior que o inibitório, como pode ser comprovado pela maior concentração de IL-6 e IL-8, resultado em percepção da dor. Além disto, pode ter havido aumento da produção de dinorfinas, resultando em dor.

O presente estudo não teve como objetivo avaliar nenhuma das hipóteses propostas neste tópico. Assim, novos estudos avaliando a relação entre opióides endógenos e o surgimento e intensidade da dor em pacientes com câncer seria fundamental para claramente elucidar as questões levantadas.

3. Alteração da função do sistema imunológico dos pacientes com câncer e produção de citocinas por células tumorais

No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas na concentração de TNF- α e IL-1 β entre pacientes com dor e sem dor. A observação destes resultados suscitou a seguinte questão: Por que os pacientes com dor não diferiram significativamente dos sem dor em relação à produção de TNF- α e IL-1 β ?

Um provável resposta a esta pergunta seria relacionada a alterações no funcionamento do sistema imune em pacientes com câncer, visto que estudo comparando pacientes com dor por metástases ósseas, que não estavam recebendo nenhum tratamento antineoplásico, com controles saudáveis verificou que a razão linfócitos T CD4+/CD8+ foi significativamente menor entre os pacientes com câncer que entre os controles, sugerindo haver menor concentração de linfócitos entre pacientes com câncer (Haack *et al.*, 2007). Além disto, estudo realizado com células T isoladas do sangue periférico de pacientes com melanoma estágio IV (metástases em vísceras abdominais), mostrou que os linfócitos T CD8+, CD4+ e linfócitos B T estavam inibidos em sua habilidade para responder a interferon tipo I e liberar citocinas TNF- α , IL-2 e IFN- γ a partir dos linfócitos Th1

comparados aos linfócitos de controles saudáveis (Critchley-Thorne *et al.*, 2007). Assim, se poderia supor que, nos pacientes com câncer, haveria menos linfócitos e/ou estes seriam menos responsivos, o que poderia resultar em menor produção de citocinas pró-inflamatórias.

Diversos estudos têm sugerido que em estádios iniciais e pré-clínicos do câncer, o sistema imune seria capaz de reconhecer antígenos apresentados por células mutadas/transformadas, eliminá-las e impedir o surgimento do tumor, sugerindo a existência de um sistema de imunovigilância antitumoral (Corthay *et al.*, 2005; Hamilton, Bretscher, 2008; Rescigno *et al.*, 2007). Mas, uma vez que o tumor já é clinicamente detectável e/ou metastático, este desenvolve diversos mecanismos que possibilitam a sua fuga dos mecanismos de defesa. Dentre estes mecanismos, estão a indução de apoptose de linfócitos, a inibição da ativação dos linfócitos T efetores, a supressão da proliferação de linfócitos T CD4+ e CD8+, a supressão das células dendríticas e o desequilíbrio entre a diferenciação das células T em linfócitos T efetores e T reguladores (T_{reg} cells) (Colombo, Piconese, 2007; Rescigno *et al.*, 2007).

Em estudo realizado com pacientes com câncer de cabeça e pescoço, pôde ser observado que os níveis das células T reguladoras não se normalizam mesmo na ausência de evidência de doença, visto que apesar dos pacientes com doença ativa apresentarem maiores níveis que os sem evidência de doença, estes últimos tinham maiores níveis destas células que os controles saudáveis (Schaefer *et al.*, 2005).

As células T reguladoras exercem muito do seu efeito supressor sobre os linfócitos, via liberação da IL-10, que é uma citocina antiinflamatória (Chen *et al.*, 2007; Maynard *et al.*, 2007; Plunkett *et al.*, 2001).

Em estudos realizados com camundongos, foi verificado que a administração das citocinas IL-10, IL-4 e a IL-13 resultou em antinocicepção e redução periférica das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1 β , sendo que a redução da IL-1 β dependeu do tempo de administração da IL-13 (Lorenzetti *et al.*, 2001; Vale *et al.*, 2003). A IL-10 também impede a liberação de citocinas pela micróglia, após

estimulo nociceptivo, bloqueando a liberação de TNF- α e a expressão dos receptores CXR3 das fractalquinas (Kremlev, Palmer, 2005). Desta forma, pode-se supor que, no presente estudo, dentre os pacientes com dor moderada a intensa, tenha ocorrido aumento de uma destas citocinas, especialmente da IL-10 e resultado em concentrações plasmáticas, da TNF- α e da IL-1 β , semelhantes a dos pacientes sem dor.

A partir da transposição das informações acima apresentadas para o presente estudo, pode-se sugerir que, todos os mecanismos citados poderiam resultar em redução da migração dos linfócitos para o local do tumor e em menor atividade destas células, em pacientes com câncer, o que poderia reduzir a síntese de citocinas pró-inflamatórias e justificar a ausência de diferenças significativas nas concentrações de TNF- α e IL-1 β entre pacientes com câncer com e sem dor. Entretanto, esta suposição está sujeita a várias críticas.

Primeiro, os níveis de citocinas produzidas pelos dois grupos (com dor moderada a intensa e sem dor) foram superiores aos dos controles saudáveis, o que não foi observado no estudo desenvolvido por Critchley-Thorne (Critchley-Thorne *et al.*, 2007). Entretanto, é importante destacar que no estudo realizado Critchley-Thorne e colaboradores não foram mensurados níveis plasmáticos, mas a expressão gênica da citocina TNF- α e a atividade linfocitária foram avaliadas em cultura de células, que não refletem diretamente os resultados *in vivo*, como os do presente estudo. Se os resultados fossem diretamente transpostos, seria esperado menor produção de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com câncer que nos controles saudáveis. É neste momento que surge mais uma pista nesta teia de caminhos para compreensão dos resultados do presente estudo, e esta pista são as células tumorais.

As células tumorais também são produtoras de citocinas pró-inflamatórias, especialmente da IL-6, IL-1 β e IL-8. O tumor secreta citocinas e quimiocinas que ativam as células do estroma adjacente ao tumor, aos quais passam também a

secretar citocinas. Estas estimulam o endotélio vascular a apresentar moléculas de adesão e liberam quimiotaxinas que promovem o recrutamento de leucócitos para o local do tumor. Segundo Yan e colaboradores (2006), em alguns tumores os leucócitos correspondem a mais de 70% do volume tumoral. Estes leucócitos ativados, especialmente macrófagos, liberam fatores angiogênicos (ex. IL-8), miogênicos (ex. IL-6), enzimas proteolíticas e outros mediadores da inflamação (ex. TNF- α , IL-1 β , etc.). Com a liberação destes mediadores, o tumor assegura o crescimento tumoral, a angiogênese e a ocorrência de metástases. Mas, estes mesmos mediadores induzem dor e hipernocicepção (Verri *et al.*, 2006).

Segundo, se a alteração na concentração e na atividade dos linfócitos interferisse na síntese das citocinas pró-inflamatórias, não seria esperado que os pacientes com dor moderada a intensa apresentassem concentração plasmática de IL-6 e IL-8 significativamente maior do que os pacientes sem dor. Esta suposição poderia ser apoiada por um estudo desenvolvido com pacientes com tumor de cabeça e pescoço, no qual se verificou que pacientes com estágio mais avançado teriam maior comprometimento do sistema imune e aumento das células T reguladoras (Schaefer *et al.*, 2005).

No presente estudo, como a prevalência de câncer estágio IV foi significativamente maior entre os pacientes com dor moderada a intensa do que entre os sem dor, seria esperado que estes tivessem menor produção de citocinas. Mas, como as células tumorais e macrófagos presentes no local do tumor também produzem citocinas, é possível que as diferenças nas concentrações de IL-6 e IL-8 sejam devidas à maior produção desta citocina pelas células tumorais, a qual seria correlacionada com o estágio do câncer.

Estudos desenvolvidos com pacientes com câncer colorretal (Chung *et al.*, 2006; Esfandi *et al.*, 2006), cabeça e pescoço (Riedel *et al.*, 2005), colo uterino (Rusiecka *et al.*, 2007) e pulmão (Kaminska *et al.*, 2006), observaram que a concentração de IL-6 no soro e/ou no local do tumor estava positivamente correlacionada com o estágio da doença, tamanho do tumor e/ou sobrevida, sendo

um indicador de mal prognóstico. Assim, seria esperado que, entre os pacientes com dor moderada a intensa, os quais tinham em sua maioria tumores estágio IV, houvesse uma maior concentração plasmática de IL-6.

A IL-6 é produzida em grande quantidade por células tumorais, para induzir transcrição de fatores de crescimento e aumentar a sobrevivência. Assim, independente da produção das citocinas pelos linfócitos e demais leucócitos, haveria aumento das IL-6 com a evolução da doença. A IL-6 tem sido associada à ativação de oncogenes relacionados com crescimento de tumores de pulmão (ex. STAT3- *signal transducer and activator of transcription 3*), cólon, próstata, ovário, tumores hematológicos e de mama (ex. Jagged-1/Notch) (Grivennikov, Karin, 2008; Hodge *et al.*, 2005).

A IL-8 e a IL-1 β também são citocinas envolvidas com o crescimento tumoral, sendo que a IL-8 apresenta, principalmente, atividade angiogênica (Chen *et al.*, 2003; Kimura *et al.*, 2007; Saijo *et al.*, 2002). Desta forma, seria esperado que a produção destas citocinas fosse maior em pacientes com câncer que nos saudáveis, especialmente no local da lesão. No caso da dor, como estas citocinas poderiam ser produzidas por macrófagos e outras células, a produção seria ainda maior. E isto foi verificado no presente estudo.

A IL-8 também tem sido correlacionada positivamente com o estágio do tumor, menor tempo de sobrevivência e com o surgimento de metástases em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à quimioterapia (Ren *et al.*, 2003), em pacientes com câncer de esôfago (Krzystek-Korpacka *et al.*, 2008) e em pacientes com câncer colorretal (Terada *et al.*, 2005). Além disto, a IL-8 tem sido correlacionada com marcadores de inflamação, tais como a proteína C, em pacientes com câncer esôfago (Krzystek-Korpacka *et al.*, 2008).

Em estudo realizado com pacientes brasileiras comparando a concentração de IL-8 e IL-6 entre pacientes com neoplasia cervical intraepitelial e controles saudáveis, verificou que entre as mulheres com neoplasia, as concentrações da IL-6 e da IL-8, na secreção vaginal e na ectocérvice foram significativamente maiores (Tavares-Murta *et al.*, 2007). Sendo assim, seria esperado que a concentração de IL-

8 fosse maior entre pacientes com câncer que entre saudáveis, o que foi verificado no presente estudo.

A concentração da IL-8 também tem sido associada à dor em pacientes com dor oncológica óssea. Estudo realizado com pacientes (n=13) com metástases vertebrais e dor óssea não responsiva a analgésicos, verificou que após o uso da betametasona intratecal houve redução significativa da IL-8 em seis pacientes, nos quais a concentração intratecal desta citocina, antes do procedimento, foi superior a dos pacientes que não responderam ao tratamento ($183,3 \pm 21,2$ pg/ml versus $98,2 \pm 20,5$) (Inada *et al.*, 2007). Nestes dois grupos, as concentrações foram maiores que as identificadas nos pacientes com dor do presente estudo, os quais apresentaram concentração plasmática de $39,98 \pm 56,32$ pg/ml, entre os com dor moderada a intensa, e $15,59 \pm 26,66$ pg/ml entre os com dor leve.

O TNF- α por outro lado, é uma citocina com duplo papel na produção tumoral. Há estudos que demonstram o seu papel como pró-tumoral e outros como antitumoral (Mocellin, Nitti, 2008). A diferença de ação está provavelmente associada ao tipo de receptor. A ligação do TNF- α ao receptor TNFR1 medeia a migração de neutrófilos, a dor neuropática após lesão de nervos e o choque-induzido por endotoxina. O receptor TNFR2, quando ativado, induz apoptose e necrose celular (Verri *et al.*, 2006). Assim, pôde-se supor que dificilmente o TNF- α seria produzido em grande quantidade pelas células tumorais, visto que também está relacionado à indução de apoptose (Ihnatko, Kubes, 2007) e o genótipo associado a sua baixa produção foi significativamente mais freqüente em pacientes com câncer de pulmão (n=44) comparado a indivíduos saudáveis (n=59) (Colakogullari *et al.*, 2007). Desta forma, qualquer aumento na concentração do TNF- α , como na presença de metástases ósseas (Roato *et al.*, 2005), seria na maior parte decorrente da síntese leucocitária ou de outras células não tumorais.

A produção de TNF- α em pacientes com metástases ósseas, independente do local de produção, está associada à dor, visto que nestes pacientes a concentração sérica de TNF- α foi positivamente correlacionada com a intensidade da dor ($r=0,62$) e com o número de metástases/lesões ósseas ($r=0,78$). A

concentração sérica entre pacientes ($2,77 \pm 0,31$ ng/ml) com câncer foi significativamente maior que a dos controles saudáveis ($1,35 \pm 0,43$ ng/ml) (Fang *et al.*, 2006). Além disto, o uso de antagonista do TNF- α , o etanercept (Enbrel®), em dois pacientes com dor por metástase óssea, reduziu significativamente a dor (Tobinick, 2003b), sugerindo a participação do TNF- α na etiologia da dor óssea.

Os resultados do presente estudo também sugerem a associação entre TNF- α e intensidade de dor, visto que os pacientes com dor moderada a intensa tiveram significativamente maiores níveis plasmáticos que os sem dor e houve correlação positiva e significativa entre TNF- α e a intensidade da menor dor ($r=0,21$, $p=0,03$). Mas, por outro lado, não foram observadas diferenças significativas em comparação com os pacientes sem dor, embora os valores médios apresentados pelos com dor moderada a intensa, tenham sugerido haver uma tendência a maior nível desta citocina entre os com dor ($92,23$ pg/ml, IC95%=10,71 a 173,76), que entre os pacientes sem dor ($38,50$ pg/ml, IC95%= 13,04 a 63,96).

Resultados semelhantes a este foram identificados em estudo realizado com pacientes com câncer de mama. Ao serem comparados os níveis plasmáticos de IL-8, IL-6, IL-1 β e TNF- α não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com câncer (TNF- $\alpha= 1,48 \pm 4,39$ pg/ml), pacientes com câncer sem evidência de doença (TNF- $\alpha= 3,63 \pm 12,85$ pg/ml) e controles saudáveis (TNF- $\alpha= 0,80 \pm 1,93$ pg/ml) (Pusztai *et al.*, 2004). Neste estudo, não foi avaliada a relação entre dor oncológica e níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias. No mesmo estudo, não foi observada correlação entre os níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β e TNF- α e os sintomas de dor articular, fadiga, *flu-like*s, náusea e ansiedade induzidos pelo paclitaxel. Entretanto, os autores do estudo não justificam a ausência de diferenças significativas entre os grupos.

Na presente estudo, embora a diferença entre as médias tenha sido expressiva, a grande variabilidade, representada pelos largos intervalos de confiança, tornou mais difícil detectar diferença estatisticamente significativa entre os grupos, dentro do nível de significância estabelecido de 0,05. Pode ter ocorrido sobreposição dos valores, não sendo o tamanho amostral suficiente para detectar

diferenças significativas (Browner *et al.*, 2007). Para identificar estas diferenças seria necessária uma amostra de maior tamanho, evitando que se incorresse em um erro tipo I (Browner *et al.*, 2007). Por outro lado, como as médias, em ambos os grupos, estavam mais no centro do IC95% do que próximas aos limites superiores, a probabilidade destas serem observadas em amostras maiores é aumentada (Browner, 2006).

Em adição aos pontos levantados, poder-se-ia também argumentar que a amostra do presente estudo foi heterogênea em relação à origem da dor oncológica (incluiu dor óssea, nociceptiva, neuropática, etc), diferindo do estudo realizado por Fang e colaboradores (Fang *et al.*, 2006) que incluiu apenas pacientes com dor decorrente de metástase óssea.

Outra explicação para ausência de diferentes nos níveis de TNF- α entre os pacientes com dor e sem dor, é que entre os sem dor havia um grande percentual de pacientes com tumores de mama e próstata, os quais geralmente estão associados a metástases ósseas. Talvez estes pacientes já estivessem apresentando uma atividade osteoclástica aumentada, que resultou na migração de células inflamatórias e produção aumentada de TNF- α , não diferindo dos pacientes com dor.

Os resultados do presente estudo não permitem afirmar que o dor foi resultante do aumento das citocinas. Mas, sugerem a participação, especialmente da IL-6 e da IL-8 na dor oncológica. Para esclarecer esta dúvida, seria importante realizar ensaio clínico avaliando o efeito do uso de antagonistas de cada umas das citocinas, tendo a presença e a intensidade da dor como desfechos.

Neste momento, o importante é destacar que, independente do aumento das citocinas ser ou não decorrente da produção tumoral, o foco deve ser nas repercussões deste aumento, e uma delas é a dor observada em pacientes com câncer.

4. Presença de feedback negativo das prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas sobre a síntese das citocinas

A presença de feedback negativo das prostaglandinas sobre a liberação de algumas citocinas poderia ser um provável mecanismo para justificar a ausência de diferença na concentração plasmática das citocinas TNF- α e IL-1 β entre pacientes com e sem dor, conforme observado no presente estudo.

Segundo proposto pela hipótese da cascata de citocinas (Figura 4) proposta por Poole, Cunha e Ferreira (1999), na presença de lesão tecidual e/ou estímulo doloroso haveria inicialmente liberação de bradicinina que estimularia produção e liberação de TNF- α , que induziria liberação de IL-6 ou de IL-8. Ao estimular IL-6, ocorreria estimulação de IL-1 β que desencadearia a síntese de prostaglandinas, resultando em nocicepção. Se fosse estimulada a liberação de IL-8, esta estimularia a síntese e liberação de aminas simpaticomiméticas resultando também em hiperalgesia via estimulação das terminações nervosas, devido aumento do influxo de cálcio e AMP-cíclico (Cunha, Ferreira, 2003; Cunha *et al.*, 1999; Cunha *et al.*, 2003).

Uma nova proposta da cascata de citocinas foi apresentada em 2005 (Cunha *et al.*, 2005) e 2007 (Cunha, Verri, 2007) pelos mesmos autores que propuseram a cascata em 1999 (Poole *et al.*, 1999). No modelo de 2005, ao ocorrer o estímulo nociceptivo, há liberação concomitante de TNF- α e IL-8, que induzem liberação de IL-1 β e posteriormente, a IL-8 estimula liberação de aminas simpaticomiméticas e a IL-1 β estimula liberação de prostaglandinas. Neste modelo não foi avaliado o papel da bradicinina. Mas, no modelo de 2007, a bradicinina foi também avaliada, e os resultados indicaram que seu efeito nociceptivo, via estimulação do receptor B1, seria independente da IL-8, mas incluiria a IL-1 β e o TNF- α .

Os resultados do presente estudo fortalecem a hipótese da cascata das citocinas, a qual poderia justificar a dor em pacientes com câncer. Entre os

pacientes com dor, observou-se correlações fortes e significativas entre TNF- α e IL-6 ($r=0,62$, $p=0,000$), sugerindo que o aumento do TNF- α estava associado a aumento da IL-6; entre IL-6 e IL-1 β ($r=0,76$, $p=0,000$), sugerindo que o aumento da IL-6 estava associado a aumento da IL-1 β . Já entre IL-6 e IL-8 ($r=0,25$, $p=0,07$) e IL-1 β e IL-8 ($r=0,19$, $p=0,18$) foram observadas correlações fracas e apenas com tendência à significância, sugerindo que o aumento destas citocinas é independente umas das outras. Por outro lado, a correlação entre TNF e IL-8 foi moderada, sugerindo que o aumento da IL-8 é em parte decorrente do aumento do TNF- α , mas que esta também pode ser aumentada diretamente pelo estímulo doloroso, independente do aumento do TNF- α , confirmando os resultados do estudo desenvolvido com ratos por Fernando e Tiago Cunha e colaboradores (Cunha *et al.*, 1992; Cunha *et al.*, 2005).

Entre pacientes com dor oncológica crônica, como os do presente estudo, provavelmente a produção das aminas e das prostaglandinas esteja bastante elevada, o que poderia levar à suposição da presença de um feedback negativo sobre a produção das citocinas, reduzindo a concentração plasmática. Assim, estes pacientes passariam a ter concentrações semelhantes às dos pacientes sem dor. Os níveis das citocinas não voltariam a ser semelhantes aos dos controles saudáveis, pois as células tumorais, independente da presença de dor, produzem citocinas pró-inflamatórias (Grivennikov, Karin, 2008; Krzystek-Korpacka *et al.*, 2008).

Figura 4. Cascata de citocinas pró-inflamatórias.

Fonte: Cunha et al, 2005; Cunha et al., 1992.

A hipótese de que mediadores da dor (ex. prostaglandinas) exerceriam um *feedback* negativo sobre a produção de citocinas tem sido sugerida por resultados de estudos que observaram que o uso de alguns antiinflamatórios inibidores da ciclooxigenase, tais como ibuprofeno, foi associado com manutenção de níveis elevados e/ou aumento de concentração de citocinas, tais como IL-8, IL-6 e TNF- α em humanos saudáveis (Martich *et al.*, 1991; Spinas *et al.*, 1991). Em adição a estes estudos, outro trabalho verificou que, ao bloquear a ciclooxigenase com AINHs (naproxeno e indometacina), ocorreu aumento da IL-1 β plasmática, mas não da sinovial, em humanos com artrite (Sacerdote *et al.*, 1995).

Nesta mesma direção, estudo avaliando a resposta inflamatória induzida pela administração endovenosa de endotoxina (*Escherichia coli*) associada ou não ao ibuprofeno, verificou que a co-administração com ibuprofeno resultou em aumento significativo na concentração plasmática de IL-6 e TNF- α . Cabe ressaltar que este estudo foi realizado com uma amostra muito pequena, apenas 6 indivíduos

saudáveis (Spinas *et al.*, 1991). Neste estudo, o aumento da IL-6 ocorreu cerca de 30-90 minutos após a elevação do TNF- α , apoiando a hipótese da cascata das citocinas.

A IL-8 também parece sofrer influência do *feedback* negativo exercido pelos inibidores da ciclooxigenase. Estudo avaliando a concentração de IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-8 após administração de endotoxina endovenosa (EV) isolada ou associada ao ibuprofeno oral em 25 indivíduos saudáveis, verificou que após administração da endotoxina isolada houve aumento significativo de todas as citocinas, exceto da IL-1 β , a qual não foi detectada em nenhum indivíduo. Nos pacientes que receberam endotoxina associada ao ibuprofeno, o aumento da IL-8 e da TNF- α foi significativamente maior em comparação aos que receberam endotoxina isolada ($p=0,07$ e $0,026$, respectivamente). Mas, neste estudo a concentração da IL-6 não foi alterada pela co-administração com o ibuprofeno, o que enfraquece a hipótese de *feedback* negativo em relação a IL-6 (Martich *et al.*, 1991).

Em relação especificamente aos pacientes com câncer, estudo avaliando o efeito do tramadol sobre as concentrações da IL-6, IL-10 e IL-2 em doentes com dor aguda pós-operatória, não observou redução nos níveis plasmáticos das citocinas, mas um aumento significativo da IL-2 (Wang G. *et al.*, 2005). Assim, também se poderia supor que os opióides fracos exerceriam um *feedback* negativo sobre a produção de citocinas, visto que reduzem a dor e aumentam citocinas. Contudo, como estes doentes estavam em pós-operatório imediato (primeiras 24 horas após cirurgia), o aumento certamente foi resultado da elevação da atividade inflamatória no local da lesão.

Outros estudos contradizem a hipótese de *feedback* negativo sobre a produção da IL-6. Estudos realizados, *in vitro*, com osteoblastos verificaram que o uso de anticorpo anti-PGE₂ (Takaoka *et al.*, 1999) e de indometacina e naproxeno (Massicotte *et al.*, 2002) reduziu a produção e concentração de IL-6. Estudos, *in vivo*, em humanos também observou resultados semelhantes. Ensaio clínico *crossover* randomizado realizado com pacientes com artrite reumatóide constatou

que o uso de naproxeno, indometacina ou diclofenaco reduziu significativamente a concentração plasmática e sinovial da IL-6 (Sacerdote *et al.*, 1995).

A partir da observação da totalidade dos resultados do presente estudo, a hipótese de *feedback* negativo poderia ser aceita por um lado e rejeitada por outro. A hipótese seria aceita por dois motivos: primeiro, os níveis das citocinas IL-1 β e TNF- α não diferiram significativamente entre pacientes sem dor e com dor moderada a intensa e, como citado acima, há algumas evidências de *feedback* negativo sobre produção do TNF- α e IL-1 β plasmática; e segundo, aproximadamente 60% dos pacientes com dor moderada a intensa estavam em uso de analgésicos não opióides (ex. dipirona e paracetamol), e 36,73% em uso de AINH (naproxeno, diclofenaco, celecoxibe e etoricoxib), os quais atuam via inibição da COX-1 e/ou COX-2 (Miyoshi, 2001). Mas, os percentuais de pacientes em uso de analgésicos e AINH não diferiram significativamente entre pacientes com dor leve e os com dor moderada a intensa, além de que, os pacientes com dor moderada a intensa, apesar do uso dos analgésicos, ainda apresentavam dor intensa.

A hipótese seria rejeitada, pois os doentes com dor leve, os quais estavam em uso de diversos analgésicos, inclusive inibidores de COX-1 e COX-2, apresentaram menores níveis plasmáticos das citocinas IL-1 β , IL-8, IL-6 e TNF- α que os pacientes com dor moderada a intensa. Assim, se realmente houvesse um *feedback* negativo das prostaglandinas sobre as citocinas, seria esperado que as concentrações plasmáticas entre os com dor leve fosse, no mínimo, similar as dos doentes com dor moderada a intensa.

Há evidências também, de um *feedback* negativo das aminas simpaticomiméticas sobre a produção de IL-6, IL-8 e TNF- α . Em estudo realizado com cultura de células do tecido sinovial de pacientes com osteoartrite de joelho e artrite reumatóide, a secreção de IL-6, IL-8 e TNF- α foi inibida pela norepinefrina (NE) (Miller *et al.*, 2002), sugerindo que as aminas simpaticomiméticas exercem um *feedback* negativo sobre a produção destas citocinas. Resultados opostos a estes foram observados em estudo desenvolvido com pacientes com fibromialgia (n=13)

e controles saudáveis (n=8), no qual se observou aumento significativo na concentração plasmática de norepinefrina, após injeção de IL-6 (3 µg/Kg de peso corpóreo) por via subcutânea (Torpy *et al.*, 2000).

Poderia-se supor que a maior duração da dor resultaria em maior produção de prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas que, por sua vez, exerceriam um *feedback* negativo sobre a produção das citocinas, resultando em menor concentração de IL-1 β e TNF- α . Entretanto, a maior duração da dor poderia também estar associada à menor produção de citocinas devido aumento do antagonista do receptor da IL-1 (IL-1ra). Estudo realizado com ratos verificou que a administração da IL-1ra inibiu a hiperalgesia induzida por TNF- α e IL-1 β , mas não a induzida por IL-8 (Cunha *et al.*, 2000). Em doentes com fibromialgia, foram comparadas as concentrações de citocinas plasmáticas, séricas e nas células mononucleares do sangue periférico, verificando-se que a concentração plasmática da IL-8 e a expressão protéica de IL-1ra nas células foram maiores nos pacientes com mais de dois anos de doença do que entre os controles saudáveis e os pacientes com menos de 2 anos de doença (Wallace *et al.*, 2001).

A produção de citocinas parece estar associada ao tempo de dor, como pode ser inferido pelos resultados dos dois estudos apresentados acima, e também pelos do presente estudo, onde se verificou que o aumento do tempo de dor estava correlacionado com menor concentração plasmática das citocinas IL-6 ($r = -0,32$, $p = 0,024$) e TNF- α ($r = -0,56$, $p = 0,037$). Desta forma, poder-se-ia supor que a dor aguda seria proporcional à concentração periférica de citocinas, pois estas seriam as principais responsáveis pela indução da dor, via estimulação do gânglio posterior da raiz dorsal. Já a dor crônica seria mantida por mecanismos centrais, visto que após a estimulação continuada do gânglio posterior da raiz dorsal pelas citocinas, ocorre sensibilização central e também síntese de citocinas pelas células da glia (Wallace *et al.*, 2001; Watkins, Maier, 2005). Em relação ao aumento da IL-1ra em doentes com mais tempo de dor, poder-se-ia supor que esta seria liberada como um mecanismo compensatório, visto atua como protetora nas reações de fase aguda e reduz inflamação.

O que se pode concluir, até o presente momento, em relação ao *feedback* negativo exercido por prostaglandinas ou aminas simpaticomiméticas sobre a produção das citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α , é que os dados são provenientes, em sua maioria, de estudos *in vitro*, e os poucos estudos *in vivo* com humanos avaliaram amostras pequenas, ameaçando a sua validade interna e externa. Além disso, os estudos foram realizados, em sua maioria, com pacientes com doenças reumatológicas inflamatórias, e as amostras eram diferentes, dificultando comparações entre os estudos. Além disso, os resultados foram antagônicos. Não foram identificados estudos com pacientes com dor oncológica avaliando o efeito do uso de inibidores da COX sobre a produção de citocinas pró-inflamatórias.

São necessários novos estudos, preferencialmente ensaios clínicos controlados e randomizados, que avaliem a concentração de IL-1ra e o efeito do uso de inibidores da ciclooxigenase e de aminas simpaticomiméticas na concentração das citocinas pró-inflamatórias de pacientes com dor oncológica crônica, para que se possa seguramente afirmar ou negar a presença do *feedback* negativo das prostaglandinas.

O foco do presente estudo não foi mensurar a concentração plasmática das prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas. Este não foi um ensaio clínico avaliando o efeito dos analgésicos sobre a dor e as citocinas. Assim, comentários apresentados visaram apenas levantar possíveis interpretações para os resultados encontrados, à luz da literatura.

5. Dissociação entre produção local de citocinas, dor e níveis detectados no plasma, ou não participação das citocinas na indução da dor oncológica.

A ausência de diferença estatisticamente significativa na concentração de TNF- α e IL-1 β entre pacientes com dor e os sem dor, poderia sugerir que os níveis plasmáticos não necessariamente refletem a atividade nociceptiva das citocinas no

local da lesão, ou que estas citocinas não estariam associadas à ocorrência de dor em pacientes com câncer. Há alguns estudos que apóiam a última hipótese, por não terem observado diferenças nos níveis de citocinas pró-inflamatórias entre pacientes com dor e sem dor.

Estudos com doentes com síndrome complexa de dor regional (Wesseldijk *et al.*, 2007), mastalgia (Ramakrishnan *et al.*, 2003) e neuropatia pós-herpética (Zak-Prelich *et al.*, 2003) não observaram correlações entre dor e citocinas e/ou diferenças significativas na concentração tecidual (imunohistoquímica), sérica ou plasmática, quando se compararam indivíduos com e sem dor.

Também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas concentrações séricas de IL-8 e IFN- γ entre pacientes com neuropatia pós-herpética quando comparados aos indivíduos sem dor. Contudo, a diferença foi significativa apenas nos níveis de IL-6, quando medidos por ELISA (Zak-Prelich *et al.*, 2003), o que poderia sugerir que a IL-8 e o IFN- γ não estariam associados a este tipo de dor, confirmando a hipótese de que diferentes citocinas podem estar envolvidas na indução de tipos diversos de dor.

Estudo avaliando a concentração tecidual de IL-6, TNF- α e IL-1 β em biópsias mamárias de pacientes com mastalgia, os autores não identificaram diferenças significativas na expressão das citocinas entre indivíduos com e sem dor. Um achado interessante foi o fato de que os doentes com dor tenderam a apresentar menor expressão de TNF- α e IL-6 do que os sem dor (Ramakrishnan *et al.*, 2003).

A avaliação da concentração das citocinas TNF- α e IL-6, em vesículas na pele de pacientes com síndrome complexa de dor regional (SCDR), mostrou que a dor era maior no membro afetado do que no contralateral. Ao se avaliar a relação entre as citocinas TNF- α e IL-6 e alterações indicativas de SCDR, como a intensidade da dor (0-100), a duração da dor, edema, perda de função e calor local, não foram observadas associações estatisticamente significativas (Wesseldijk *et al.*, 2007). Assim, a associação entre dor e as citocinas IL-6 e TNF- α não foi demonstrada neste estudo.

Há, porém, diversos estudos desenvolvidos com humanos e modelos animais que mostram evidências da participação das citocinas na indução e manutenção de quadros de dor aguda e crônica (Verri *et al.*, 2006; Vilcek, 1998; Watkins *et al.*, 1995c). A ausência de diferença estatisticamente significativa nos estudos acima citados poderia ser devida a problemas metodológicos, à variação intra-pacientes ou à falta de validade interna. Um exemplo disto é a grande variabilidade nas concentrações plasmáticas das citocinas (elevados desvios-padrão) e o pequeno tamanho da amostra, o que foi verificado no estudo com os pacientes com neuropatia pós-herpética (n=29) (Zak-Prelich *et al.*, 2003) e também no estudo com pacientes com mastalgia (n=29) (Ramakrishnan *et al.*, 2003).

A principal justificativa da ausência de níveis detectáveis de citocinas ou da ausência de diferenças entre pacientes com e sem dor é que a concentração plasmática não necessariamente reflete a produção de citocinas no local da lesão (Dantzer, 2004).

Os resultados no plasma podem ser um reflexo do mecanismo pelo qual as citocinas são capazes de induzir dor e sensibilização central por ação direta na terminação nervosa periférica, não sendo necessário o extravasamento para a circulação, o cruzamento da barreira hematoencefálica e a ativação direta do gânglio da raiz dorsal ou do núcleo do trato solitário, área postrema, hipotálamo, etc. Assim, embora, os monócitos, que são as células fagocitárias circulantes, possam sintetizar citocinas pró-inflamatórias que circulam no sangue e podem atingir áreas distantes do local de produção, a maioria das citocinas que é produzida no local da lesão ou infecção, atua localmente de maneira parócrina sobre aferentes neuronais periféricos (Konsman *et al.*, 2002). Desta forma, o aumento da concentração local de citocinas no tecido lesado poderia ser suficiente para sinalizar dor (Watkins, Maier, 2005; Watkins *et al.*, 1995c). Talvez por isto, muitas vezes os pacientes e animais, apesar de exibirem comportamentos de dor, não apresentam níveis plasmáticos detectáveis, ou superiores aos de indivíduos sem dor.

Estudos realizados por alguns pesquisadores observaram que administração de LPS (lipopolissacarídeo), IL-1 β ou TNF- α em ratos e camundongos resultava em dor, febre, e aversão a alimentos, entre outros comportamentos denominados de comportamentos de doença (*sickness behaviour*). Mas, após realização da vagotomia do nervo vago diafragmático, os sintomas eram atenuados ou abolidos, apesar de a concentração periférica das citocinas ter se mantido elevada, sugerindo que as citocinas induziriam os sintomas via ativação do sistema nervoso periférico e posterior ativação do SNC (Fleshner *et al.*, 1995; Gaykema *et al.*, 2000; Goehler *et al.*, 1995; Watkins *et al.*, 1994). Assim, foi proposto que as citocinas atuariam centralmente via estimulação da terminação nervosa periférica do aferente primário.

Outro estudo, também realizado com ratos, observou que a lesão da área postrema reduziu o comportamento de aversão a alimentos induzido por TNF- α . Os autores propuseram que as citocinas induziram a aversão por cruzarem a barreira hematoencefálica e estimularem a área postrema (Kalia, Mesulam, 1980). Mas, como a área postrema recebe aferentes vagais, foi proposto por Goehler e colaboradores, que a ativação desta região, pelas citocinas, seria por estimulação do nervo vago subdiafragmático e não por ação direta no SNC (Goehler *et al.*, 1995). Estes resultados poderiam ser, de certa forma, transpostos para a área de dor para justificar o mecanismo pela qual as citocinas induzem hipernocicepção, em animais, e dor, em humanos.

Por outro, apesar da hiperalgesia induzida por LPS, IL-1 β e TNF- α requerer a integridade do nervo vago, alguns estudos têm mostrado que a estimulação do SNC e a liberação central de mediadores pró-inflamatórios, incluindo citocinas, são mediadas em parte pelo vago, mas que esta não parece ser a única via de comunicação entre as citocinas e o SNC.

A hipótese acima foi levantada pela observação de que, após estímulo inflamatório periférico, há aumento central de citocinas, independente do nervo vago. Estudo que avaliou o comportamento de dor visceral induzido por LPS intraperitoneal verificou que houve indução de dor mediada pela IL-1 β e TNF- α , e

que esta não foi revertida com a vagotomia, visto que ratos com e sem vagotomia, injetados com LPS, exibiram resposta de dor semelhante (Coelho *et al.*, 2000b). Assim, os resultados deste estudo sugeriram que as citocinas induziriam dor independente da estimulação do nervo vago. Este estudo não avaliou se outro nervo sensitivo estaria sendo estimulado. Outro estudo mostrou que a ativação do nervo diafragmático pela IL-1 β e a indução da febre era dose dependente (Hansen *et al.*, 2001). Desta forma, a participação do nervo vago como via de estimulação central das citocinas não deveria ser descartada, mas deveria ser vista como mais uma via de comunicação das citocinas com o SNC.

Estudo realizado com ratos corroborou as citações acima, visto que após administração intraperitoneal (i.p.) do LPS (lipopolissacarídeo), houve aumento dose-dependente de IL-1 β (expressão protéica) no hipotálamo, hipocampo, cerebelo, complexo dorso-vagal, córtex posterior e glândula pituitária 2 horas após injeção. Mas este mecanismo foi independente da ativação do nervo vago diafragmático, visto que os ratos submetidos à vagotomia exibiram resultados semelhantes aos ratos que receberam cirurgia placebo (sham-operados); sugerindo que a indução da síntese central de citocinas após estímulo periférico, não necessariamente era dependente da estimulação do nervo vago (Hansen *et al.*, 2000b). Neste estudo não foi medida a concentração i.p. da IL-1 β . Mas, outro trabalho publicado pelos mesmos autores, no mesmo ano, e com modelo animal idêntico ao deste estudo, verificou que a infusão i.p. do LPS resultou em aumento sérico de IL-1 β e IL-6, e que foi independente da vagotomia (Hansen *et al.*, 2000a). Assim, talvez, haja a estimulação de outro nervo, ou algum outro mecanismo que intermedeie a comunicação citocinas e SNC.

Estudo de revisão realizado por Watkins e Maier (Watkins, Maier, 2005) mostrou que um dos mecanismos pelos quais as citocinas induziriam dor crônica, seria a partir da produção central de citocinas pelas células da glia, após estimulação dos nociceptores periféricos pelas mesmas. As células da glia seriam

estimuladas pelos neurônios aferentes via liberação de prostaglandinas, óxido nítrico e ATP (Watkins, Maier, 2005). Além destes mediadores, alguns neurônios poderiam liberar quimiocinas denominadas de fractalquinas ativando a micróglia e induzindo alodínea via liberação de IL-1 β e IL-6 (Milligan *et al.*, 2005; Zhuang *et al.*, 2007); e também liberar as proteínas do choque térmico (*heat shock proteins*- HSP) que se ligariam aos receptores toll-like 4 (TLR4), ativando a síntese de TNF- α pela glia (Bhat, Sharma, 1999).

O mecanismo de estimulação da síntese de citocinas no SNC, após estímulo nociceptivo periférico, também foi comprovado em modelos animais de dor óssea oncológica. Em estudo realizado com animais com dor óssea decorrente de metástases de câncer de próstata, após a inoculação das células tumorais na tíbia dos ratos, estes passaram a apresentar hiperalgesia espontânea, hiperalgesia mecânica, alodínea e comportamento de dor. Estes comportamentos de dor foram seguidos pelo aumento significativo da expressão protéica da IL-1 β nos astrócitos, mas não na micróglia da medula espinhal, sugerindo que o aumento foi associado à hipernocicepção, e que os astrócitos foram responsáveis pela síntese de IL-1 β (Zhang *et al.*, 2005). Neste estudo não foi mensurada a concentração das citocinas no local da metástase. Assim, não se pode assegurar que o efeito hipernociceptivo das citocinas foi apenas decorrente da produção pelas células do sistema nervoso central ou se houve também liberação periférica e estimulação do aferente primário no local da metástase. Além disto, não foi esclarecido o mecanismo pelo qual a estimulação dolorosa periférica induziu síntese central de citocinas.

Outro estudo também realizado com ratos, mas com modelo de hipernocicepção por distensão retal induzida pela administração intraperitoneal de LPS, verificou que o LPS induziu hipernocicepção (contrações abdominais) e que esta foi inibida pela administração intracerebroventricular (i.c.v.) de antagonistas da IL-1 β e do TNF- α . Mas, após a administração i.c.v. de IL-1 β e do TNF- α recombinante foram reproduzidas as mesmas respostas induzidas pelo LPS, cerca de 6 a 12 horas após injeção (Coelho *et al.*, 2000a). Estes resultados fortaleceram a

hipótese de participação central da síntese de citocinas pró-inflamatórias na indução da resposta a estímulo doloroso periférico.

No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas na concentração plasmática da TNF- α e da IL-1 β entre pacientes com dor e sem dor. Contudo, a partir dos estudos acima apresentados, para descartar a participação das citocinas na dor oncológica crônica seria necessário também avaliar a concentração destes mediadores no local da lesão, nas células da glia destes pacientes ou mensurar a concentração de citocinas pró-inflamatórias no gânglio da raiz dorsal, o que eticamente não seria viável. Como alternativa, as citocinas poderiam ser mensuradas no líquido, visto que alguns estudos avaliando pacientes com dor neuropática (síndrome complexa de dor regional) observaram aumento de citocinas IL-6 e IL-1 β , mas não do TNF- α , no líquido cefalorraquidiano (Alexander *et al.*, 2007; Alexander *et al.*, 2005). Talvez o fluído cerebrospinal tenha sensibilidade suficiente para identificar aumento de citocinas.

Apesar da concentração plasmática da TNF- α e da IL-1 β não ter diferido significativamente entre pacientes com dor e sem dor, há outros resultados que apóiam a participação das citocinas na dor oncológica, visto que os pacientes com dor moderada a intensa tiveram maior concentração plasmática de IL-6, IL-1 β , TNF- α e IL-8 que os com dor leve, e tiveram maior concentração de IL-6 e IL-8 que os sem dor, sugerindo uma associação entre intensidade de dor e citocinas. Além disto, na análise múltipla, análise de CART, os pacientes com níveis detectáveis de IL-8 foram significativamente mais do grupo com dor leve e moderada a intensa que do grupo sem dor.

Todos os estudos acima apresentados referentes à ação das citocinas sobre o sistema nervoso periférico e central, corroboram com a hipótese de que os níveis plasmáticos podem não refletir diretamente a atividade hipernociceptiva e a concentração das citocinas no local da lesão e/ou nos leucócitos. Assim, a depender do tecido e técnica selecionados para mensurar as citocinas, pode haver variações nos resultados. Um exemplo disto foi observado em um estudo que comparou a concentração de citocinas sérica, plasmática e em leucócitos de pacientes com

fibromialgia e controles saudáveis. Neste trabalho os autores não verificaram diferença estatisticamente significante nas concentrações séricas e plasmáticas da IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-1Ra, TNF- α e IL-2. E identificaram diferença significativa apenas na concentração plasmática da IL-8, que foi três vezes maior que nos controles. Entretanto, ao ser mensurada a concentração das citocinas nas células mononucleares sobrenadantes observou-se que a produção de IL-6 e IL-1Ra foi significativamente maior entre pacientes com fibromialgia que nos controles. Já a concentração da IL-8 não diferiu (Wallace *et al.*, 2001).

Um estudo realizado com pacientes com síndrome complexa de dor regional também observou diferenças na concentração das citocinas segundo o método de mensuração utilizado. Os autores ao mensurarem a expressão gênica e expressão protéica (sérica) das citocinas, por RT-PCR e ELISA, respectivamente, verificaram que havia maior expressão gênica do TNF- α e IL-2 nos pacientes e de IL-8, IL-4 e IL-10, nos controles. Entretanto, os resultados do ELISA não indicaram diferenças significativas na concentração sérica do TNF- α , IL-4 e IL-8 entre os grupos (Uçeyler *et al.*, 2007).

No presente estudo, a não identificação de diferenças estatisticamente significantes na concentração de IL-1 β e TNF- α entre pacientes sem dor e com dor moderada a intensa, pode ter também decorrido do método e do material utilizados para mensuração das citocinas. É possível que se tivesse sido medida a expressão gênica ou protéica a partir das células plasmáticas (sobrenadante), as diferenças poderiam ser estatisticamente significantes. Isto porque, no processo de indução da dor no câncer, a qual é geralmente restrita a uma área específica, a produção de citocinas poderia ser apenas no local da lesão, em quantidade insuficiente para ser detectada no plasma (no sangue periférico). Assim, talvez o ideal fosse ter avaliado a expressão proteína das citocinas no local do tumor primário ou das metástases (fonte da dor), por imunohistoquímica. Mas, infelizmente este procedimento não pôde ser realizado no presente estudo.

8.2 Relações entre citocinas, dor, qualidade de vida relacionada à saúde e desempenho funcional em doentes com câncer

Ao serem analisadas as associações entre concentrações plasmáticas das citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α com qualidade de vida e desempenho funcional de pacientes com dor oncológica, foram observadas correlações significativas apenas entre IL-6 e IL-8 com funcionamento emocional e IL-8 com fadiga. Analisando-se o efeito da interação nível de dor e citocinas sobre as escalas de qualidade de vida e sintomas, observou-se interação apenas entre IL-8 e dor moderada a intensa, determinando aumento na escala de perda de peso do QLQ-c30. Não foram observadas associações significativas de nenhuma das citocinas com desempenho funcional, qualidade de vida geral, funcionamento físico, social e cognitivo, escalas de sintomas náuseas e vômitos, dispnéia, constipação e insônia.

8.2.1 Associação entre IL-8, IL-6 e funcionamento emocional

A escala de funcionamento emocional do instrumento QLQ-c30 inclui itens que avaliam sensação de estar deprimido, tenso, preocupado ou irritado. Assim, os resultados do presente estudo foram comparados com os de trabalhos que avaliaram condições semelhantes em pacientes com câncer.

A associação entre IL-6 e aspectos emocionais, especialmente a depressão, já tem sido descrita em outros trabalhos realizados com pacientes com câncer, principalmente com câncer avançado. Em estudo comparando pacientes com câncer de pâncreas, esôfago e mama com e sem depressão e indivíduos saudáveis, foi observado que os com depressão (mediana= 116,4 pg/ml, IC95%=8,6-512,5) apresentaram concentração plasmática da IL-6 significativamente maior que os controles (50,0 pg/ml, IC95%=11,1-296,0) e os pacientes sem depressão (0 pg/ml,

IC95%=0,0-0,0), sugerindo associação entre depressão e IL-6 (Musselman *et al.*, 2001).

Um segundo estudo realizado com pacientes com câncer verificou que o aumento da depressão, medida pela Escala de Depressão de Hamilton, estava positivamente correlacionada com o aumento da concentração plasmática da IL-6 (Jacobson *et al.*, 2008).

O aumento dos níveis plasmáticos de IL-6 também foi identificado como um marcador de depressão em pacientes com câncer metastático. Em estudo realizado com 116 pacientes com câncer com e sem diagnóstico de depressão maior, foi verificado que a concentração plasmática de IL-6 maior que 10,9 pg/ml teve sensibilidade de 79% e especificidade de 87% para identificar pacientes com depressão. Os pacientes com depressão tiveram uma concentração plasmática mediana de 18,7 pg/ml vs. 2,7 pg/ml dentre os sem depressão (Jehn *et al.*, 2006).

O aumento da IL-6 não apenas determina a ocorrência da depressão, mas está também associado à menor resposta ao tratamento com inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), os quais também são utilizados no tratamento da dor. Estudo que comparou pacientes com depressão, com e sem resistência aos ISRS constatou entre os pacientes com resistência ao fármaco maior concentração plasmática da IL-6 (1.252 ± 0.1948 vs. 0.6779 ± 0.070 pg/ml) e TNF- α (19.64 ± 2.445 vs. 10.77 ± 2.183), não sendo identificada diferença significativa na concentração da IL-8 (1.238 ± 0.1763 vs. 1.115 ± 0.1262) em comparação aos pacientes sem resistência aos ISRS (O'Brien *et al.*, 2007).

O aumento da IL-6 também foi correlacionado com aumento da ansiedade em pacientes que se submeteram à biopsia para câncer de mama (Witek-Janusek *et al.*, 2007), coincidindo com os achados do presente estudo.

A relação entre aspectos emocionais e aumento da IL-8 em pacientes com câncer, sobretudo entre os com dor, tem sido pouco descrita na literatura. Um dos únicos estudos identificados verificou que, entre os pacientes com depressão, a

concentração plasmática média foi de 6,1 pg/ml (DP=3,2) (Kudoh *et al.*, 2001). Como não há um limite normal padronizado de concentração plasmática em indivíduos saudáveis, não se pode inferir que este é um valor elevado ou baixo. Porém, se for considerado o valor apresentado pelos participantes do presente estudo, pode-se afirmar que este é um valor relativamente baixo, visto que entre os indivíduos saudáveis, o valor médio foi de 10,75 pg/ml (DP=16,27). Assim, com base apenas neste estudo, não se poderia estabelecer relação entre aumento da IL-8 e ocorrência de depressão.

Associação entre depressão, estresse e interleucina-8 foi identificada em estudo populacional realizado com 183 indivíduos, corroborando com o encontrado no presente estudo. A partir de modelo de regressão múltipla, controlando por características demográficas e comportamentais, concentração de leucócitos e pressão arterial, os autores verificaram que o aumento dos níveis circulantes de IL-8 estava correlacionado com aumento da depressão e do estresse. (Marsland *et al.*, 2007).

8.2.2 Associação entre IL-8 e escala de fadiga

Ao ser avaliada a relação entre as citocinas e as escalas de sintomas, foi observado que o aumento da concentração plasmática da IL-8 estava correlacionado com aumento do escore da escala de fadiga em pacientes com dor oncológica ($r=0,14$, $p=0,03$). Além disto, na análise de covariância (ANCOVA), a IL-8 foi preditora independente da escala de fadiga, assim como o nível de dor.

Na revisão da literatura, foram identificados diversos estudos que demonstraram haver associação entre dor e fadiga, sendo que o aumento da dor está associado a aumento da fadiga e vice-versa. Por estes sintomas, freqüentemente, aparecerem associados, alguns estudos têm observado que eles pertencem a um mesmo agrupamento de sintomas relacionados ao câncer, o qual tem sido denominado de cluster fadiga–dor–insônia–depressão ou apenas fadiga-

dor-depressão (Hoffman *et al.*, 2007; Miaskowski *et al.*, 2006; Patrick *et al.*, 2004). Já no que se refere à associação entre fadiga e IL-8, foi identificado apenas um estudo que observou esta relação. Este estudo foi desenvolvido com pacientes com câncer pacientes com câncer de mama submetidos à quimioterapia com paclitaxel (Pusztai *et al.*, 2004).

A fadiga tem sido associada com aumento de outras citocinas, a exemplo da IL-6, como observado em doentes com estádios iniciais e avançados do câncer (Inagaki *et al.*, 2007), e também em pacientes submetidos a quimioterapia (Pusztai *et al.*, 2004) e radioterapia (Wratten *et al.*, 2004).

Em pacientes com leucemia mielóide aguda e síndrome mielodisplásica recém diagnosticados e que estavam aguardando quimioterapia (n=54), o aumento da fadiga foi correlacionado não apenas com aumento da concentração sérica da IL-6 ($r=0,62$), mas igualmente com o do antagonista do receptor de IL-1 ($r=0,52$) e do TNF- α ($r=0,41$). A IL-8 também foi mensurada, porém não esteve significativamente correlacionada com o nível de fadiga, medido pelo *Brief Fatigue Inventory* (Meyers *et al.*, 2005).

Metanálise recentemente publicada avaliou as evidências que mostravam associação entre diversas citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-2, TNF- α , IL-1ra, IL-10, TGF- β , PDGF, etc.) e aumento da fadiga em pacientes com câncer. Ao final da análise, os autores concluíam que apenas a IL-6 determinava aumento significativo da fadiga (Schubert *et al.*, 2007).

Os mecanismos pelos quais as citocinas induzem fadiga são semelhantes aos da dor (Jager *et al.*, 2008). Talvez por isto, a ocorrência da dor e o aumento da IL-8 tenham se associado fadiga nos doentes que participaram do presente estudo.

8.2.3 Interação entre IL-8 e dor determinando redução do apetite

No presente estudo foi observado que a interação entre dor e nível plasmático de IL-8 resultou em aumento significativo da perda de apetite entre pacientes com dor moderada a intensa. A perda de apetite, juntamente com a perda de peso são sintomas interdependentes e que caracterizam a caquexia, freqüentemente descrita em pacientes com câncer, como associada a aumento de diversas citocinas (Argiles *et al.*, 2003; Tisdale, 2003).

Não foram identificados estudos que avaliassem diretamente a relação entre IL-8 e redução do apetite. Mas, foram levantados alguns trabalhos avaliando a relação entre perda de peso e caquexia com IL-8, o que poderia indiretamente indicar que há também associação entre IL-8 e diminuição do apetite.

Estudo realizado com pacientes com câncer gastresofágico (n=96) identificou resultados que corroboram com os do presente estudo. Neste trabalho os autores verificaram que os pacientes com câncer tinham maior concentração plasmática da IL-8, IL-1, TNF e IL-6 que os controles saudáveis. Os pacientes com caquexia apresentaram níveis de IL-8 e IL-6 significativamente maiores que os pacientes sem caquexia, estando estas citocinas fortemente correlacionadas com a diminuição do peso, confirmando a associação entre IL-8 e caquexia. Neste estudo também foi avaliada a sensibilidade e especificidade da IL-8 para identificar pacientes com perda significativa de peso e caquexia. Valores de IL-8 maiores que 47,2 pg/ml tiveram sensibilidade de 51% (IC95%= 36-66) e especificidade de 86% (72-95) (Krzystek-Korpacka *et al.*, 2007).

Uma pesquisa realizada com pacientes com câncer de próstata verificou que, ao serem comparados os pacientes com tumor local, tumor avançado + caquexia e tumor avançado sem caquexia, os pacientes com caquexia apresentaram níveis séricos de IL-8, IL-6 e TNF- α significativamente maiores que os demais grupos,

sugerindo mais uma vez a associação entre IL-8 e perda de apetite (Pfitzenmaier *et al.*, 2003).

Em estudo realizado com pacientes com câncer de pâncreas verificou que o aumento da IL-8 e também da IL-6 estava correlacionados à maior redução do peso (Ebrahimi *et al.*, 2004). Como a redução do peso e a diminuição do apetite estão associadas, os resultados deste estudo sugerem indiretamente associação entre aumento da IL-8 e redução do apetite, corroborando com os achados do presente estudo.

Em animais, há também descrição da associação entre IL-8 e caquexia. Em experimento com camundongos com tumor renal e caquexia induzida foi observado aumento da IL-8 e do TNF- α , confirmando mais uma vez os achados do presente estudo (Baumgarten *et al.*, 2007).

Os mecanismos pelos quais a IL-8 induz diminuição do apetite e caquexia ainda não estão esclarecidos, mas a partir de estudos realizados com as citocinas IL-1 β e TNF- α com modelo animal podem ser feitas algumas inferências. Em estudo desenvolvido com modelo animal avaliando a associação entre IL-1 β e TNF- α e comportamento de aversão alimentar, foi demonstrado após administração intraperitoneal destas citocinas, que os animais passaram a exibir comportamento de recusa alimentar. Este sintoma seria mediado pela estimulação do nervo vago subdiafragmático, visto que após vagotomia, houve inibição do comportamento (Goehler *et al.*, 1995). Provavelmente, após estimulação do nervo vago ocorreu inibição do núcleo arqueado do hipotálamo, resultando em diminuição do apetite.

A partir dos resultados do estudo acima apresentado, pode-se inferir que o mecanismo pelo qual a IL-8 causa redução do apetite e diminuição do peso em pacientes com câncer, seja semelhante ao da IL-1 β . Mecanismo como este (estimulação do nervo vago e de outros nervos periféricos sensitivos) é descrito também como umas das vias pelas quais as citocinas pró-inflamatórias induzem dor (Watkins *et al.*, 1995c).

Os resultados do presente estudo mostraram que a interação entre nível de dor e IL-8 repercutiu negativamente no apetite de pacientes com dor moderada a intensa. Isso poderia ser explicado pela ação da IL-8 em áreas do sistema nervoso central, tais como hipotálamo, resultando em dor e em perda de apetite.

Não apenas a IL-8, mas também as citocinas IL-1, TNF- α e IL-6 têm sido associadas à ocorrência de caquexia em pacientes com câncer (Moldawer *et al.*, 1987). A associação com a IL-6 foi observada em pacientes com carcinoma escamo celular de cabeça e pescoço (Richey *et al.*, 2007), e com o TNF- α em estudo que comparou pacientes com câncer gástrico eutróficos e desnutridos, sendo que estes apresentaram níveis séricos do TNF- α significativamente maiores. Além disso, o TNF- α também se correlacionou com aumento do escore da escala de perda de apetite do instrumento QLQ-c30. Os dois grupos não diferiram em relação a IL-6 (Correia *et al.*, 2007). Estes resultados discordam dos do presente estudo, visto que não foi observada correlação entre IL-1 β e TNF- α e perda de apetite.

8.2.4 Citocinas, qualidade de vida e desempenho funcional

Quando foi avaliado o efeito da interação nível de dor e citocinas sobre o desempenho funcional e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) utilizando a análise de covariância (ANCOVA), verificou-se que a interação destas duas variáveis não alterou o escore de nenhuma das escalas, exceto a de perda de apetite. Em todas as demais escalas, a única variável preditora foi o nível da dor, sugerindo que entre pacientes com câncer e dor, o aumento das citocinas não tem efeito direto sobre o desempenho funcional e outros aspectos da qualidade de vida.

Este resultado contradiz o de outros estudos realizados com pacientes com câncer, em que foi observado que o aumento de algumas citocinas estava associado

à redução da qualidade de vida e aumento de sintomas. Analisando esta associação em pacientes com leucemia mielóide aguda e síndrome mielodisplásica, recém diagnosticados e aguardando quimioterapia, Meyers e colaboradores (2005) verificaram que a qualidade de vida geral (medida pelo instrumento FACT) estava negativamente correlacionada com aumento dos níveis séricos da IL-6 ($r = -0,42$), da IL-1 β ($r = -0,49$), do TNF- α ($r = -0,39$) e do antagonista do receptor da IL-1 ($r = -0,49$), o que não foi observado no presente estudo.

Esses autores também verificaram correlações inversas entre a IL-6 e desempenho funcional, e correlação direta entre aumento da IL-8 e aumento das alterações de memória ($r = 0,38$), as quais são também avaliadas na escala de funcionamento cognitivo do instrumento QLQ-c30 (Meyers *et al.*, 2005). No presente estudo, correlações semelhantes não foram observadas com nenhuma das citocinas

Outros estudos têm verificado associação significativa entre desempenho funcional e concentração plasmática de citocinas. Um destes trabalhos foi realizado com pacientes com câncer de pâncreas e verificou que o aumento da IL-6 estava inversamente correlacionado ($r = -0,34$, $p = 0,016$) com os escores da Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky, sem, contudo, identificar associação significativa com a IL-8 (Ebrahimi *et al.*, 2004). No presente estudo estas associações não foram observadas.

Estudo realizado com pacientes com tumor de ovário avançado verificou que aumento nas concentrações de IL-6, no plasma e no líquido ascítico, foi correlacionado com redução na qualidade de vida geral e física e também com menor suporte social, sugestivo de pior QVRS no domínio social (Costanzo *et al.*, 2005). Os dados do presente estudo não permitem confirmar a hipótese de associação entre IL-6 com funcionamento social, qualidade de vida geral ou física.

O percentual de variabilidade explicada dos escores de qualidade de vida, dos sintomas e desempenho funcional foi baixo para a maioria das escalas, exceto nas de dor, capacidade funcional e desempenho funcional, as quais tiveram mais

que 40% da variabilidade explicada pela presença da dor, especialmente a dor moderada a intensa. Este baixo percentual sugere que outros aspectos, além da dor e das citocinas, são importantes para determinar a qualidade de vida dos pacientes com câncer e dor.

As variáveis clínicas, demográficas e econômicas não foram incluídas nos modelos, pois o objetivo era avaliar o efeito da interação entre nível de dor e níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias. Futuros estudos deveriam avaliar o efeito das demais variáveis.

Síntese

Os sintomas de dor, perda de apetite (caquexia) e fadiga são os sintomas mais prevalentes em pacientes com câncer avançado (Cleeland *et al.*, 2000; Henry *et al.*, 2008; Jenkins *et al.*, 2000; Sun *et al.*, 2007). Estes sintomas certamente ocorrem simultaneamente devido a maior liberação de citocinas pelo tumor e também por células do sistema imune que compõem um grande percentual do parênquima peritumoral. Esta maior liberação resulta em indução da resposta de fase aguda também denominada de *sickness behaviour*. Pelos resultados do presente estudo, aparentemente, a IL-8 teria papel fundamental no aumento de todos estes sintomas. Desta forma, o uso de antagonistas da IL-8 poderá ser um tratamento efetivo para o controle da fadiga, perda de apetite e dor e resultará em melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes com câncer, em especial, da qualidade de vida emocional.

O uso de anticorpos anti-citocinas é um recurso viável, visto que pacientes tratados com anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-6, por exemplo, apresentaram diminuição significativa da fadiga (Nishimoto *et al.*, 2005).

8.3 Capacidade preditiva das citocinas para determinar dor oncológica crônica em pacientes com câncer

Ao ser avaliada a capacidade das citocinas plasmáticas em prever dor oncológica crônica em pacientes com câncer através da análise múltipla de CART, foi verificado que, entre as quatro citocinas, apenas a IL-8 foi preditora de dor, mas apenas entre os pacientes com tumores avançados (estádio IV). Os pacientes que além de terem tumor estágio IV também apresentaram concentração plasmática da IL-8 superior a 5,2 pg/ml tiveram mais chance de ter dor de intensidade moderada a intensa que os demais. Os demais preditores de dor foram o estágio do câncer, a insônia, a fadiga e a idade ≤ 48 anos.

No presente estudo, a partir das variáveis preditoras de dor, foram identificados cinco perfis de pacientes nos quais havia maior percentual de pacientes com dor, sugerindo serem estes perfis os de maior risco para ocorrência de dor:

- Pacientes com tumor estágio IV e com nível plasmático de IL-8 superior a 5,20 pg/ml;
- Pacientes com estágios II e III, que apresentaram alteração moderada a intensa do sono (insônia);
- Pacientes com estágios II e III, sem alteração do sono ou com alteração leve, que apresentaram fadiga de intensidade leve a intensa.
- Pacientes com estágio I que tiveram idade ≤ 48 anos.

Dos quatro perfis acima apresentados, os resultados da análise de CART mostraram que o maior número e percentual de pacientes com dor moderada a intensa foi encontrado entre os pacientes com estágio IV e com concentração plasmática de IL-8 superior a 5,20 pg/ml.

A partir da observação das análises univariadas, seria esperado que a IL-6 também fosse preditora, visto que os pacientes com dor moderada a intensa apresentaram maior concentração plasmática que os com dor leve e os sem dor.

A associação entre aumento da IL-8 e estágio avançado do câncer foi também identificada em pacientes com câncer de próstata. Neste estudo, os pacientes com tumores avançados tiveram concentração sérica da IL-8 significativamente maior que a dos controles saudáveis, pacientes com hiperplasia prostática benigna e pacientes com tumores em estágio inicial, confirmando os achados do presente estudo (Veltri *et al.*, 1999).

Outros estudos também corroboram com a hipótese da IL-8 como mediadora da dor. Estudo realizado com pacientes com dor intratável devido a metástases vertebrais avaliando a eficácia da betametasona em reduzir dor e também os níveis de IL-6, IL-8 e IL-1 β no líquido cefalorraquidiano, verificou que houve redução significativa da dor (6,7 para 3,3), e entre as citocinas, apenas a IL-8 foi reduzida, não havendo mudança significativa na concentração das demais citocinas (Inada *et al.*, 2007). Este resultado sugere que a IL-8, e não as demais citocinas, estaria associada a aumento da intensidade da dor em pacientes com câncer, sendo este achado semelhante ao do presente estudo.

Uma justificativa para a participação apenas da IL-8 na dor oncológica é que entre pacientes com câncer e dor foi observado haver maior expressão do alelo A da IL-8, o qual está associado com aumento da produção desta citocina. Os pacientes que apresentaram o alelo A tiveram significativamente mais chance de referir dor intensa que os com o genótipo TT (Reyes-Gibby *et al.*, 2007). Embora

este estudo tenha sido realizado apenas com pacientes com câncer de pulmão, já sugere a associação entre IL-8 e dor, confirmando os achados do presente estudo.

No estudo acima apresentado, a maioria dos pacientes com polimorfismo do alelo A da IL-8 tinham doença avançada (estádio IIIB e IV) (Reyes-Gibby *et al.*, 2007). Este perfil clínico foi semelhante ao dos pacientes que, no presente estudo, tiveram a IL-8 como fator de risco para presença de dor moderada a intensa, os quais os tinham tumor estadio IV. É possível que estes pacientes expressaram maiores níveis da IL-8 por também apresentarem polimorfismo do alelo A.

A concentração da IL-8, nestes pacientes, poderá ser reduzida com o uso de betametasona (Inada *et al.*, 2007), e também com o uso adequado das drogas da escada analgésica da OMS, resultando em menor dor e impacto na qualidade de vida. Isto porque os pacientes do presente estudo que estavam adequadamente tratados segundo proposto pela escada analgésica da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1986) (pacientes com dor leve) tiveram significativamente menos dor, menores níveis plasmáticos de IL-8 e melhor qualidade de vida que os pacientes com controle inadequado (grupo com dor moderada a intensa).

No presente estudo, a idade foi preditora significativa de dor, sendo que entre os pacientes com idade ≤ 48 anos havia maior número de casos com dor moderada a intensa que entre os pacientes com idade superior a 48 anos ($p=0,002$). Este resultado concorda com o identificado por Reyes-Gibby e colaboradores (2007), que verificaram que os pacientes com idade < 50 anos tiveram significativamente maior chance de ter dor intensa. Em estudo multicêntrico realizado com pacientes com câncer de pulmão, os autores também observaram associação entre idade e dor. Os pacientes com idade inferior a 70 anos tinham mais chance de serem inadequadamente tratados, e conseqüentemente, de referirem dor de maior intensidade que os pacientes mais idosos (> 70 anos) (Di Maio *et al.*, 2004).

Outro estudo realizado com doentes com tumores de diferentes tipos avaliou os fatores de risco para controle inadequado da dor e verificou que os pacientes com idade inferior a 65 tiveram maior risco que os idosos (McNeill *et al.*, 2004), confirmando os achados do presente estudo.

Uma justificativa para este achado poderia ser relacionada com o comportamento dos profissionais de saúde frente a pacientes mais jovens. Estudo realizados com médicos americanos e franceses para avaliar os fatores que determinavam controle inadequado da dor verificou que os profissionais subestimavam a intensidade da dor dos pacientes mais jovens, das mulheres, dos que não apresentavam metástases e dos que tinham melhor capacidade funcional (Cleeland *et al.*, 1994; Larue *et al.*, 1995). Desta forma, estes pacientes tiveram sua dor tratada inadequadamente, resultando em dor mais intensa e freqüente. Talvez por este motivo, no presente estudo, a idade foi o único fator de risco para ocorrência de dor entre os pacientes com estadio I, os quais não apresentavam metástases e tinham um bom desempenho funcional.

Para os pacientes deste estudo, além da IL-8, do estadio da doença e da idade ≤ 48 anos, outras variáveis foram preditoras de dor. Entre elas, os sintomas de fadiga e insônia, sugerindo haver associação entre estes e dor oncológica crônica.

A associação entre fadiga, alteração do sono e dor tem sido descrita em diversos estudos, sendo defendida, por muitos autores, a hipótese de que estes sintomas constituiriam um cluster ou agrupamento de sintomas, que estariam associados por compartilharem mecanismos fisiopatológicos (Miaskowski *et al.*, 2004). Dentre estes mecanismos, as citocinas têm sido descritas como prováveis candidatos, por sua associação com a ocorrência e aumento da intensidade destes sintomas (Cleeland *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004; Miaskowski, Aouizerat, 2007).

Um das evidências que apóiam esta hipótese é proveniente de estudo realizado com indivíduos saudáveis. Os autores observaram que após privação do

sono (4 horas/noite durante 12 dias), os indivíduos apresentaram aumento significativo da IL-6, e este aumento foi ainda maior entre os pacientes que também apresentavam dor, sugerindo haver uma associação entre alteração do sono, dor e aumento da IL-6 (Haack *et al.*, 2007).

Os dados do presente estudo reforçam a hipótese acima apresentada, mas acrescenta que talvez a IL-8 também seja mediadora da co-ocorrência dos sintomas de dor e fadiga.

A co-ocorrência de sintomas como dor, fadiga e insônia têm sido associada à piora da qualidade de vida em pacientes com câncer. Em estudo desenvolvido com pacientes ambulatoriais com câncer verificou-se que os doentes com maiores escores nas escalas de depressão, insônia, dor e fadiga foram agrupados em um mesmo *cluster*, que apresentou menor escore nas escalas de qualidade de vida e capacidade funcional do que os escores dos que não apresentavam todos estes sintomas simultaneamente (Miaskowski *et al.*, 2006). Estes resultados apóiam os do presente estudo. Resta saber se os subgrupos identificados no presente estudo pela análise de CART também diferem em relação à qualidade de vida.

A hipótese da ocorrência de cluster de sintomas é apoiada na *middle-range theory of unpleasant-symptoms*, segundo a qual haveria uma relação interativa e multiplicativa entre os sintomas. Desta forma, um sintoma teria um efeito sinérgico com os demais, regulando a intensidade, características (qualidade) e frequência, resultando em maior impacto na qualidade de vida e na funcionalidade (Lenz *et al.*, 1997). Provavelmente a resposta de alguns tratamentos direcionados a sintomas específicos poderia resultar em alívio de diversos sintomas e melhora da qualidade de vida e da funcionalidade dos pacientes com dores crônicas.

8.4 Aspectos metodológicos e limitações do estudo

O presente estudo identificou diversas diferenças significativas entre os pacientes com dor leve, moderada a intensa, sem dor e controles saudáveis e conseguiu comprovar a maioria das hipóteses levantadas. Entretanto, estes resultados poderiam estar sujeitos a vieses devido a algumas limitações do estudo, as quais serão abordadas a seguir.

1. VALIDADE DO ESTUDO

A validade interna é um dos principais aspectos que devem ser garantidos em um estudo. Assim, para assegurar que as correlações e associações estabelecidas entre as variáveis independentes, especialmente as citocinas, e as dependentes, dor oncológica, qualidade de vida e desempenho funcional, não foram devidas ao acaso, alguns procedimentos foram adotados desde a seleção da amostra até as análises dos dados.

Na seleção, dentro do grupo dos pacientes com dor foram incluídos apenas os que apresentavam dor oncológica, sendo excluídos todos os casos que tivessem qualquer afecção dolorosa associada. Este procedimento garantiu que as relações estabelecidas entre citocinas e dor fossem realmente com dor oncológica e não, de outra origem. Assim, os dados deste estudo seriam válidos para os pacientes com câncer e dor atendidos nos serviços avaliados.

Para assegurar que os pacientes sem dor não teriam aumento das citocinas devido à presença de outras afecções dolorosas, doenças infecciosas ou inflamatórias, estes aspectos foram adotados como critérios de exclusão.

Algumas outras variáveis que também poderiam determinar alteração na concentração plasmática das citocinas foram controladas na análise. Dentre estas variáveis estavam a presença de diabetes e hipertensão (Boos, Lip, 2006;

Haller, Schatz, 2008). Felizmente, o percentual de pacientes com estas comorbidades foi semelhante entre os pacientes com dor e os sem dor (Tabela 7).

No presente estudo, não foi mensurada a glicemia dos participantes, apesar de uma possível interferência da hiperglicemia no aumento dos níveis circulantes de IL-6 de IL-1 α e de IL-4, e este aumento se manteria por mais de 2 horas após a normalização da glicemia (Rosa *et al.*, 2008). Assim, se no momento da coleta de sangue o paciente estivesse hiperglicêmico, este poderia apresentar valores elevados da IL-6. Todos os pacientes com diabetes que foram incluídos estavam em uso de hipoglicemiante oral ou insulina, o que reduz a chance de que os valores mensurados da IL-6 tenham sido resultantes do aumento da glicemia.

Para assegurar que os controles saudáveis não apresentavam nenhuma patologia, os mesmos foram questionados em relação à presença de afecções agudas ou crônicas, sendo incluídos apenas os que negaram a presença. Contudo, não se pode assegurar a ausência de patologias entre os saudáveis, visto que a inclusão foi baseada no auto-relato e não em uma avaliação clínica e laboratorial detalhada. Entretanto, não foi possível realizar esta avaliação devido aos custos e indisponibilidade de profissionais para fazê-lo.

Entre os pacientes com câncer, outros fatores também poderiam interferir na concentração plasmática das citocinas, dentre estes a quimioterapia e os eventos adversos agudos relacionados (ex. neutropenia, febre, mialgia) (de Bont *et al.*, 1999; Puztai *et al.*, 2004). Para controlar estes prováveis vieses, foram incluídos apenas pacientes que tinham realizado tratamento quimioterápico, radioterápico ou qualquer procedimento cirúrgico ou doloroso há, no mínimo, 30 dias antes da inclusão neste estudo. Nos casos de cirurgias de grande porte, devido à maior resposta inflamatória, estas deveriam ter sido realizadas há, no mínimo, 90 dias. Assim, pôde-se assegurar que este viés foi controlado.

Os indivíduos incluídos nos grupos sem dor não poderiam estar em uso de corticosteróides por inibirem o sistema imune e reduzir os níveis circulantes de IL-6 (Lecron *et al.*, 1993). Apesar de este não ser um critério de exclusão, entre os

pacientes incluídos no estudo, houve apenas dois no grupo com dor moderada a intensa e cinco, no grupo com dor leve. Assim, infere-se que o uso de corticosteróides não interferiu nos resultados deste estudo.

Outro aspecto que poderia ameaçar a validade interna do estudo é a **história** de acontecimento dos eventos. Caso os pacientes tivessem realizado a entrevista e coletado o sangue após alguns dias, a validade interna deste estudo não estaria garantida. Para controlar este viés, foi solicitado ao paciente que coletasse o sangue no mesmo dia da entrevista. Quando esta foi realizada à tarde, momento em que laboratório já estava fechado, o paciente coletou o sangue no dia seguinte. Ao ser comparada a data da entrevista com data da coleta do sangue, em praticamente toda a amostra avaliada, a diferença foi inferior a um dia, assegurando que os valores plasmáticos das citocinas correspondiam aos dados coletados na entrevista.

Em relação aos dados coletados na entrevista, foram todos avaliados em um único momento.

A **validade dos instrumentos** é outro fator que pode interferir com os resultados de um estudo. Para medir qualidade de vida, dor, depressão e desempenho funcional foram utilizados instrumentos válidos e confiáveis. Além disto, na amostra do presente estudo foi avaliada a confiabilidade de todos os instrumentos, exceto da Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky, os quais apresentaram consistência interna aceitável (Cronbach- α >0,7) (Nunnally, Bernstein, 1994).

Para mensurar as citocinas foi utilizado o teste de ELISA *sandwich*. Este método tem sido usado regularmente em praticamente todos os estudos que mensuram níveis circulantes das citocinas. Assim, pode-se assegurar que este é um método com sensibilidade para detectar citocinas plasmáticas. Além disto, para

certificar que os antígenos identificados eram realmente as citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α e não outros peptídeos, foram utilizados anticorpos de alta afinidade e as possíveis ligações inespecíficas do anticorpo foram bloqueadas com as soluções contendo BSA (Albumin Bovine Serum, fraction V, Sigma®) e PBS (Saline Buffer Phosphate) (PBS/BSA 1%).

Ao serem analisados diferentes fatores que poderiam ameaçar a validade interna do presente estudo, pode-se afirmar que a maioria destes fatores foram controlados, assegurando a validade do estudo.

2. AMOSTRA

A amostra do presente estudo incluiu pacientes com diferentes tipos de câncer, sendo bastante heterogênea. Contudo, como o objetivo do estudo era comparar pacientes com dor e não fazer inferências em relação a nenhum tipo específico de câncer, a heterogeneidade foi aceitável.

O tamanho da amostra foi uma importante limitação deste estudo. A amostra foi inicialmente estimada visando comparar a qualidade de vida geral entre pacientes com dor e sem dor, sendo necessários 100 pacientes em cada grupo para assegurar um erro tipo I de 5% e poder de 80%. Entretanto, após o dado coletado, decidiu-se subdividir a amostra dos pacientes com dor em dois grupos, para controlar o efeito do tratamento adequado da dor sobre as citocinas, resultando em amostras relativamente pequenas, 49 casos no grupo com dor moderada a intensa e 76 no grupo com dor leve, o que poderia justificar a ausência de diferenças entre estes pacientes e pacientes sem dor, em algumas variáveis.

A ausência de diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com dor e sem dor nas concentrações plasmáticas das citocinas TNF- α e IL-1 β pode ter sido resultante do pequeno tamanho da amostra. Dentro dos grupos havia uma

grande variabilidade, que foi expressa nos elevados erros e desvios-padrão e nos grandes intervalos de confiança. Certamente, para que fossem identificadas diferenças estatisticamente significantes seria necessária uma amostra maior.

A amostra de controles saudáveis foi pequena em relação às demais. Isto decorreu em parte pela estratégia utilizada para estimar o tamanho da amostra (25% do tamanho da amostra do grupo de interesse), o pequeno número de saudáveis que coletaram sangue (foram entrevistadas 42 pessoas, mas só 23 coletaram), e a dificuldade de identificar indivíduos completamente saudáveis, disponíveis para participar do estudo e que tivessem idade superior a 40 anos, para que fossem similares aos pacientes com câncer.

Uma estratégia que poderia ter sido adotada para ampliar a amostra dos controles, seria a utilização de sangue de doadores de banco de sangue. Esta estratégia foi adotada em outros estudos (Krzystek-Korpacka *et al.*, 2008; Shoskes *et al.*, 2002). Infelizmente, os pesquisadores deste estudo não vislumbraram esta estratégia, pela impossibilidade da obtenção do consentimento.

O uso de grupos com tamanhos amostrais diferentes foi uma grande falha no presente estudo, visto que, especialmente em relação aos resultados das citocinas, estas não tiveram distribuição normal. Assim, os grupos foram comparados com o teste não-paramétrico Kruskal-Wallis. Este teste ordena os grupos pelos valores das variáveis e compara a média dos postos, sendo o resultado final do teste, influenciado pelo tamanho da amostra.

O pequeno tamanho da amostra também refletiu nos resultados na análise de CART. Provavelmente se o número de casos fosse maior, outras variáveis teriam sido incluídas no modelo e o número de casos em cada nó teria sido maior. O pequeno número de doentes em cada nó pode influenciar na validade externa do estudo.

As árvores de decisão futuramente serão bastante utilizadas em pesquisas clínicas com pacientes com dor, e já estão sendo aplicadas em estudos com

modelos animais, sendo sensível e específica para identificar grupos homogêneos e prever variáveis (Kim,Dionne, 2005; Kim *et al.*, 2004).

3. COLETA DO SANGUE

Alguns estudos têm referido que certos fatores relacionados à coleta do sangue poderiam interferir com a concentração das citocinas. Assim, alguns cuidados têm sido adotados, tais como: coletar o sangue entre 8 e 9 da manhã para evitar alterações diurnas fisiológicas (Wallace *et al.*, 2001); orientar o paciente a evitar atividade física intensa nos três dias anteriores à coleta; orientar os pacientes a não ingerir alimentos 60 minutos antes da coleta do sangue; e a evitar o consumo de bebida alcoólica no dia anterior à coleta (Uçeyler *et al.*, 2007).

No presente estudo, o único cuidado adotado foi em relação à ingestão de alimentos. A maioria dos pacientes, mais que 90%, coletou sangue com tempo de jejum superior a 2 horas, exceto algumas pacientes (≈ 10 casos) entrevistadas no Instituto Brasileiro do Câncer. Em relação à ingestão de bebida alcoólica, não é possível assegurar a abstinência dos entrevistados.

Quanto à atividade física, não foi realizada nenhuma orientação especial aos pacientes e aos controles saudáveis. Mas, certamente, entre os pacientes com dor oncológica, as atividades realizadas foram de intensidade leve a moderada, sendo primordialmente atividades de vida diária, como pode ser inferido a partir do escore da Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky. Entre os pacientes com dor moderada a intensa, o escore médio foi de 68,98 (DP=10,26), sendo significativamente inferior ao dos pacientes sem dor e ao dos saudáveis, mas não diferiu dos pacientes com dor leve (média=71,18, DP=12,43).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados desta pesquisa e levando em conta as limitações identificadas, algumas considerações finais foram elaboradas:

1. Este foi o primeiro estudo que comparou as concentrações plasmáticas das citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α entre pacientes com dor oncológica leve, moderada a intensa, sem dor e controles saudáveis. Os estudos anteriormente realizados compararam as concentrações antes e após algumas intervenções específicas para o controle da dor, mas não entre grupos.
2. Como foi observada associação entre dor e aumento das concentrações plasmáticas, pode ser que o uso de fármacos antagonistas ou inibidores das citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β ou TNF- α possam auxiliar no controle da dor dos pacientes com câncer, especialmente daqueles com dores persistentes e que não são controladas com o uso adequado dos analgésicos não opióides, os antiinflamatórios não-hormonais, os opióides fracos e fortes e com os adjuvantes.
3. Há no mercado alguns fármacos antagonistas ou inibidos de citocinas, os quais têm sido utilizados em reumatologia e também em alguns estudos clínicos com pacientes com câncer. Assim, futuros estudos poderiam ser realizados avaliando a efetividade destes fármacos no controle da dor oncológica.
4. No presente estudo, como a insônia e a fadiga estavam associadas à dor, sugere-se que estas sejam regularmente avaliadas e tratadas visando melhor à qualidade de vida dos pacientes com câncer e reduzir a chance de ocorrência de dor intensa.

10. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, foram levantadas as seguintes conclusões referentes aos objetivos propostos:

1. Primeiro objetivo

A intensidade da dor em doentes com câncer estava associada ao aumento dos níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α , visto que os pacientes com dor moderada a intensa tiveram níveis plasmáticos significativamente maiores que os pacientes com dor leve, os sem dor e os controles saudáveis.

A ocorrência de dor em pacientes com câncer estava associada ao aumento dos níveis plasmáticos das citocinas IL-6 e IL-8 e não das citocinas IL-1 β e TNF- α , visto que os pacientes com dor moderada a intensa apresentaram maiores concentrações plasmáticas das citocinas IL-6 e IL-8 que os pacientes com câncer sem dor, mas não diferiram em relação as concentrações das citocinas IL-1 β e TNF- α .

2. Segundo e terceiro objetivos

O aumento dos níveis plasmáticos das citocinas IL-6 e IL-8 estava correlacionado à redução do funcionamento emocional dos pacientes com dor oncológica.

As citocinas não interferiram no efeito negativo da dor oncológica sobre o desempenho funcional e as escalas de qualidade de vida geral, de desempenho das atividades, de dificuldades financeiras e de funcionamento físico, social, emocional e cognitivo dos pacientes com câncer.

As citocinas pró-inflamatórias não interferiram no efeito negativo da dor oncológica sobre as escalas de sintomas de insônia, constipação, dor, dispnéia e náuseas e vômitos da qualidade de vida relacionada à saúde.

A interleucina-8, independente do nível de dor, promoveu alteração na escala de fadiga e correlacionou-se positivamente com aumento deste sintoma.

A interação entre interleucina-8 e nível de dor determinou aumento significativo na escala de perda de apetite entre pacientes com dor moderada a intensa.

3. Quarto objetivo

Apenas a IL-8 foi preditora significativa de dor em pacientes com câncer. As demais variáveis preditoras de dor foram, primeiramente, o estadió da doença, seguido pela concentração plasmática da IL-8, presença de insônia, presença de fadiga e idade ≤ 48 anos, sendo identificados quatro perfis de risco para ocorrência de dor leve e de dor moderada a intensa:

- Pacientes com tumor estadió IV e com nível plasmático de IL-8 superior a 5,20 pg/ml;
- Pacientes com estadiós II e III, que apresentaram alteração moderada a intensa do sono (insônia);
- Pacientes com estadiós II e III, sem alteração do alteração do sono ou com alteração leve, que apresentaram fadiga de intensidade leve a intensa;
- Pacientes com estadió I que tiveram idade ≤ 48 anos.

O primeiro perfil apresentou o maior percentual de pacientes com dor, sendo o de maior risco.

11. IMPLICAÇÕES PARA A ENFERMAGEM

A maioria dos pacientes com câncer experiencia ou virá a experienciar dor em algum momento durante a evolução da doença ou do tratamento antineoplásico. A partir da melhor compreensão do papel das citocinas nos mecanismos de indução e manutenção da dor crônica em pacientes com câncer, o enfermeiro pode compreender os mecanismos pelos quais fármacos citocinas alvo-específicos reduzem dor, e também selecionar tratamentos não-farmacológicos que tenham demonstrado ser efetivos em reduzir citocinas pró-inflamatórias.

A partir da melhor compreensão dos mecanismos pelos quais fármacos citocinas alvo-específico reduzem dor, os enfermeiros podem estabelecer plano de cuidados que contemple: 1) Educação do paciente e familiar em relação ao fármaco e eventos adversos; 2) Estratégias para monitorar e assegurar adesão ao tratamento; e 3) Estratégias para facilitar a pronta identificação e tratamento dos eventos adversos.

No que se refere à seleção de tratamentos não-farmacológicos para controle da dor via redução das citocinas, há evidências da efetividade da eletroacupuntura e da massagem. Estudo avaliando o uso da eletroacupuntura em modelo animal de dor óssea oncológica, verificou redução da hiperalgesia, e que esta foi mediada pela redução da IL-1 β (Zhang *et al.*, 2007). O uso da massagem corporal foi associado à redução do percentual dos linfócitos T em indivíduos saudáveis, o que poderia indiretamente reduzir liberação de citocinas pró-inflamatórias (Zeitlin *et al.*, 2000). Talvez, em pacientes com dor oncológica, a eletroacupuntura e a massagem possam ser eficazes e terem sua ação mediada pela redução direta ou indireta das citocinas pró-inflamatórias. Para confirmar estas hipóteses são necessários ensaios clínicos avaliando a concentração das citocinas pró-inflamatórias antes e após o uso destas terapias.

Os resultados do presente estudo também fortalecem a hipótese de associação entre citocinas, fadiga, dor e insônia. Assim, enfermeiros e demais profissionais de saúde deveriam monitorar os pacientes em relação à co-ocorrência destes sintomas, para que estes possam ser identificados e adequadamente tratados, visto que podem resultar em piora da dor e da qualidade de vida dos pacientes com câncer (Ferreira *et al.*, 2007b; Miaskowski *et al.*, 2007; Pud *et al.*, 2007).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez N et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
2. AJCC. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6 ed. New York, NY: Springer; 2002.
3. Al-Lamki R, Wang J, Vandenabeele P, Bradley J, Thiru S, Luo D et al. TNFR1- and TNFR2-mediated signaling pathways in human kidney are cell type-specific and differentially contribute to renal injury. *FASEB J.* 2005;19(12):1637-45.
4. Alexander G, Perreault M, Reichenberger E, Schwartzman R. Changes in immune and glial markers in the CSF of patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Brain Behav Immun.* 2007;21(5):668-76.
5. Alexander G, van Rijn M, van Hilten J, Perreault M, Schwartzman R. Changes in cerebrospinal fluid levels of pro-inflammatory cytokines in CRPS. *Pain.* 2005;116(3):213-9.
6. Alstergren P, Benavente C, Kopp S. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, and interleukin-1 soluble receptor II in temporomandibular joint synovial fluid from patients with chronic polyarthritides. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(10):1171-8.
7. Anderson B, Lutgendorf S. Quality of life as an outcome measure in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000;12(1):21-6.
8. Andreozzi GM, Martini R, Cordova R, D'Eri A, Salmistraro G, Mussap M et al. Circulating levels of cytokines (IL-6 and IL-1beta) in patients with intermittent claudication, at rest, after maximal exercise treadmill test and during restore phase. Could they be progression markers of the disease? *Int Angiol.* 2007;26(3):245-52.
9. Arend WP, Malyak M, Smith MF, Jr., Whisenand TD, Slack JL, Sims JE et al. Binding of IL-1 alpha, IL-1 beta, and IL-1 receptor antagonist by soluble IL-1 receptors and levels of soluble IL-1 receptors in synovial fluids. *J Immunol.* 1994;153(10):4766-74.
10. Argiles JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6(4):401-6.
11. Asbury A, Fields H. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology.* 1984;34(12):1587-90.
12. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines--CXC and CC chemokines. *Adv Immunol.* 1994;55:97-179.

13. Bakitas M. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nurs Res.* 2007;56(5):323-31.
14. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:767-811.
15. Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci Lett.* 1994;179(1-2):53-6.
16. Basbaum A, Fields H. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci.* 1984;7:309-38.
17. Baumgarten AJ, Fiebig HH, Burger AM. Molecular analysis of xenograft models of human cancer cachexia--possibilities for therapeutic intervention. *Cancer Genomics Proteomics.* 2007;4(3):223-31.
18. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, Giannaccini G, Giuliano T, De Feo F et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(2):225-30.
19. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Terapia Cognitiva da Depressão.* 9 ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
20. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review.* 1988;8(1):77-100.
21. Beck S, Falkson G. Prevalence and management of cancer pain in South Africa. *Pain.* 2001;94(1):75-84.
22. Bhat N, Sharma K. Microglial activation by the small heat shock protein, alpha-crystallin. *Neuroreport.* 1999;10(13):2869-73.
23. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Baratelli E, Ferrario P, Panerai A et al. Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *Int Immunopharmacol.* 2003;3(13-14):1901-8.
24. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract.* 2007a;61(8):1270-7.
25. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, Franchi S, Sacerdote P. Increased tumor necrosis factor-alpha and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. *Anesth Analg.* 2007b;104(4):949-54.

26. Bjordal K, de Graeff A, Fayers P, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*. 2000;36(14):1796-807.
27. Bluthe RM, Michaud B, Poli V, Dantzer R. Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior: a study with IL-6 deficient mice. *Physiol Behav*. 2000;70(3-4):367-73.
28. Boos CJ, Lip GY. Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des*. 2006;12(13):1623-35.
29. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med*. 2002;64(4):604-11.
30. Brack A, Labuz D, Schiltz A, Rittner H, Machelska H, Schäfer M et al. Tissue monocytes/macrophages in inflammation: hyperalgesia versus opioid-mediated peripheral antinociception. *Anesthesiology*. 2004;101(1):204-11.
31. Brandt J, Sieper J, Braun J. [Treatment of ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis with TNF alpha-antagonists]. *Z Rheumatol*. 2003;62(3):218-27.
32. BRASIL. Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor. In: INCA-MS, editor. Rio de Janeiro; 2001.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196 de 10 out 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos. *Mundo Saúde*. 1996;21(1):52-61.
34. Breiman L, Friedman R, RA O, CJ S. Classification and regression trees. Belmont, California: Wadsworth International Group; 1984.
35. Bren L. The importance of patient-reported outcomes...it's all about the patients. *FDA Consum*. 2006;40(6):26-32.
36. Brennan F. Role of cytokines in experimental arthritis. *Clin Exp Immunol*. 1994;97(1):1-3.
37. Browner WS. Publishing and Presenting Clinical Research. 2 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
38. Browner WS, Newman TB, Hulley SB. Estimating sample size and power: applications and examples. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB, editors. *Designing Clinical Research*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 367.
39. Brozik M, Rosztoczy I, Meretey K, Balint G, Gaal M, Balogh Z et al. Interleukin 6 levels in synovial fluids of patients with different arthritides: correlation with local IgM rheumatoid factor and systemic acute phase protein production. *J Rheumatol*. 1992;19(1):63-8.

40. Byers M, Bonica J. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: Loeser J, Butler S, Chapman C, Turk D, editors. *Bonica's Management of Pain*. 3 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 26-72.
41. Cabot P, Carter L, Schäfer M, Stein C. Methionine-enkephalin-and Dynorphin A-release from immune cells and control of inflammatory pain. *Pain*. 2001;93(3):207-12.
42. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2143-51.
43. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy R, Ashby M, Hawson G et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med*. 2004;18(3):177-83.
44. Caraceni A, Portenoy R. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. *Pain*. 1999;82(3):263-74.
45. Castel L, Abernethy A, Li Y, Depuy V, Saville B, Hartmann K. Hazards for pain severity and pain interference with daily living, with exploration of brief pain inventory cutpoints, among women with metastatic breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(4):380-92.
46. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):570-9.
47. Chen J, Schmitt A, Giannopoulos K, Chen B, Rojewski M, Döhner H et al. Imatinib impairs the proliferation and function of CD4+CD25+ regulatory T cells in a dose-dependent manner. *Int J Oncol*. 2007;31(5):1133-9.
48. Chen J, Yao P, Yuan A, Hong T, Shun C, Kuo M et al. Up-regulation of tumor interleukin-8 expression by infiltrating macrophages: its correlation with tumor angiogenesis and patient survival in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9(2):729-37.
49. Cherny NI. Cancer pain: principles of assessment and syndromes. In: Berger A, Portenoy R, Weissman D, editors. *Principles & Practice of Palliative Care & Supportive Oncology*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
50. Chung Y, Chaen Y, Hsu C. Clinical significance of tissue expression of interleukin-6 in colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 2006;26(5B):3905-11.
51. Chuntharapai A, Kim KJ. Regulation of the expression of IL-8 receptor A/B by IL-8: possible functions of each receptor. *J Immunol*. 1995;155(5):2587-94.
52. Ciampi A, Lawless J, McKinney S, Singhal K. Regression and recursive partition strategies in the analysis of medical survival data. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(8):737-48.

53. Cleeland C, Bennett G, Dantzer R, Dougherty P, Dunn A, Meyers C et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer*. 2003;97(11):2919-25.
54. Cleeland C, Gonin R, Hatfield A, Edmonson J, Blum R, Stewart J et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1994;330(9):592-6.
55. Cleeland C, Ryan K. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(2):129-38.
56. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer*. 2000;89(7):1634-46.
57. Coelho A, Fioramonti J, Bueno L. Brain interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are involved in lipopolysaccharide-induced delayed rectal allodynia in awake rats. *Brain Res Bull*. 2000a;52(3):223-8.
58. Coelho A, Fioramonti J, Buéno L. Systemic lipopolysaccharide influences rectal sensitivity in rats: role of mast cells, cytokines, and vagus nerve. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000b;279(4):G781-90.
59. Cohen M, Musgrave C, Munsell M, Mendoza T, Gips M. The cancer pain experience of Israeli and American patients 65 years and older. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(3):254-63.
60. Cohen SP, Wenzell D, Hurley RW, Kurihara C, Buckenmaier CC, 3rd, Griffith S et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response pilot study evaluating intradiscal etanercept in patients with chronic discogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy. *Anesthesiology*. 2007;107(1):99-105.
61. Colakogullari M, Ulukaya E, Yilmaztepe Oral A, Aymak F, Basturk B, Ursavas A et al. The involvement of IL-10, IL-6, IFN-gamma, TNF-alpha and TGF-beta gene polymorphisms among Turkish lung cancer patients. *Cell Biochem Funct*. 2007.
62. Colombo M, Piconese S. Regulatory-T-cell inhibition versus depletion: the right choice in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(11):880-7.
63. Cooper J, Farnan N, Asbell S, Rotman M, Marcial V, Fu K et al. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group studies of head and neck cancer. *Cancer*. 1996;77(9):1905-11.
64. Correia M, Cravo M, Marques-Vidal P, Grimble R, Dias-Pereira A, Faias S et al. Serum concentrations of TNF-alpha as a surrogate marker for malnutrition and worse quality of life in patients with gastric cancer. *Clin Nutr*. 2007;26(6):728-35.
65. Corthay A, Skovseth D, Lundin K, Røsjø E, Omholt H, Hofgaard P et al. Primary antitumor immune response mediated by CD4+ T cells. *Immunity*. 2005;22(3):371-83.
66. Costa Neto PLdO. *Estatística*. São Paulo: Edgard Blücher; 1977.

67. Costanzo E, Lutgendorf S, Sood A, Anderson B, Sorosky J, Lubaroff D. Psychosocial factors and interleukin-6 among women with advanced ovarian cancer. *Cancer*. 2005;104(2):305-13.
68. Costigan M, Woolf C. No DREAM, No pain. Closing the spinal gate. *Cell*. 2002;108(3):297-300.
69. Critchley-Thorne RJ, Yan N, Nacu S, Weber J, Holmes SP, Lee PP. Down-Regulation of the Interferon Signaling Pathway in T Lymphocytes from Patients with Metastatic Melanoma. *Plos Med*; 2007. p. e176.
70. Cui JG, Holmin S, Mathiesen T, Meyerson BA, Linderöth B. Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy. *Pain*. 2000;88(3):239-48.
71. Cunha F, Ferreira S. Peripheral hyperalgesic cytokines. *Adv Exp Med Biol*. 2003;521:22-39.
72. Cunha F, Teixeira M, Ferreira S. Pharmacological modulation of secondary mediator systems--cyclic AMP and cyclic GMP--on inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol*. 1999;127(3):671-8.
73. Cunha FQ, Lorenzetti BB, Poole S, Ferreira SH. Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain. *Br J Pharmacol*. 1991;104(3):765-7.
74. Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol*. 1992;107(3):660-4.
75. Cunha J, Cunha F, Poole S, Ferreira S. Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-1 receptor antagonist. *Br J Pharmacol*. 2000;130(6):1418-24.
76. Cunha J, Sachs D, Canetti C, Poole S, Ferreira S, Cunha F. The critical role of leukotriene B4 in antigen-induced mechanical hyperalgesia in immunised rats. *Br J Pharmacol*. 2003;139(6):1135-45.
77. Cunha T, Verri W. TNF-alpha and IL-1beta mediate inflammatory hypernociception in mice triggered by B1 but not B2 kinin receptor. *Eur J Pharmacol*. 2007;573(1-3):221-9.
78. Cunha T, Verri WJ, Silva J, Poole S, Cunha F, Ferreira S. A cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory hypernociception in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(5):1755-60.
79. Czlankowski A, Stein C, Herz A. Peripheral mechanisms of opioid antinociception in inflammation: involvement of cytokines. *Eur J Pharmacol*. 1993;242(3):229-35.
80. Dalakas MC. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(4):219-27.

81. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1-3):399-411.
82. Davies AL, Hayes KC, Dekaban GA. Clinical correlates of elevated serum concentrations of cytokines and autoantibodies in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(11):1384-93.
83. Dayer J, de Rochemonteix B, Burrus B, Demczuk S, Dinarello C. Human recombinant interleukin 1 stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells. *J Clin Invest.* 1986;77(2):645-8.
84. de Bont E, Vellenga E, Swaanenburg J, Fidler V, Visser-van Brummen P, Kamps W. Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Br J Haematol.* 1999;107(2):375-80.
85. De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij LH, De Deyne CS, Heylen RJ. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg.* 2003;96(4):1096-103, table of contents.
86. de Wit R, van Dam F, Abu-Saad H, Loonstra S, Zandbelt L, van Buuren A et al. Empirical comparison of commonly used measures to evaluate pain treatment in cancer patients with chronic pain. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1280.
87. de Wit R, van Dam F, Loonstra S, Zandbelt L, van Buuren A, van der Heijden K et al. The Amsterdam Pain Management Index compared to eight frequently used outcome measures to evaluate the adequacy of pain treatment in cancer patients with chronic pain. *Pain.* 2001;91(3):339-49.
88. Denning G, Ackermann L, Barna T, Armstrong J, Stoll L, Weintraub N et al. Proenkephalin expression and enkephalin release are widely observed in non-neuronal tissues. *Peptides.* 2008;29(1):83-92.
89. Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Manzione L, Brancaccio L, Barbera S et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2004;90(12):2288-96.
90. Dinarello C. Interleukin-1. In: Thomson AW, editor. *The cytokine handbook.* San Diego, Ca: Academic Press; 1998. p. 35 - 72.
91. Dinarello C. Overview of inflammatory cytokines and their role in pain. In: Watkins L, Maier S, editors. *Cytokines and Pain.* Berlin: Birkhäuser; 1999. p. 1-20.
92. Dubový P, Jancálek R, Klusáková I, Svízenská I, Pejchalová K. Intra- and extraneuronal changes of immunofluorescence staining for TNF-alpha and TNFR1 in the dorsal root ganglia of rat peripheral neuropathic pain models. *Cell Mol Neurobiol.* 2006;26(7-8):1205-17.
93. Ebrahimi B, Tucker SL, Li D, Abbruzzese JL, Kurzrock R. Cytokines in pancreatic carcinoma: correlation with phenotypic characteristics and prognosis. *Cancer.* 2004;101(12):2727-36.

94. Edwards B, Brown M, Wingo P, Howe H, Ward E, Ries L et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(19):1407-27.
95. Egwang TG, Befus AD, Gauldie J. Activation of alveolar macrophages following infection with the parasitic nematode *Nippostrongylus brasiliensis*. *Immunology.* 1985;54(3):581-8.
96. El-Sheikh N, Boswell M. Plasma Beta-endorphin levels before and after relief of cancer pain. *Pain Physician.* 2004;7(1):67-70.
97. Empl M, Renaud S, Erne B, Fuhr P, Straube A, Schaeren-Wiemers N et al. TNF-alpha expression in painful and nonpainful neuropathies. *Neurology.* 2001;56(10):1371-7.
98. Esfandi F, Mohammadzadeh Ghobadloo S, Basati G. Interleukin-6 level in patients with colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2006;244(1):76-8.
99. Fallowfield L. Quality of life: a new perspective for cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(11):873-9.
100. Fang N, Li Y, Xu Y, Ma D, Fu P, Gao H et al. Serum concentrations of IL-2 and TNF-alpha in patients with painful bone metastases: correlation with responses to ⁸⁹SrCl₂ therapy. *J Nucl Med.* 2006;47(2):242-6.
101. Farkas GJ, Hofner P, Balog A, Takács T, Szabolcs A, Farkas G et al. Relevance of transforming growth factor-beta1, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in patients with chronic pancreatitis. *Eur Cytokine Netw.* 2007;18(1):31-7.
102. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3 ed. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 2001.
103. Ferreira KASL, Kimura M, Teixeira MJ, da Nóbrega JCM. Preditores de controle inadequado da dor entre pacientes com dor oncológica. 7º Congresso Brasileiro de Dor; Gramado. *Revista Dor: pesquisa, clínica e terapêutica.* 2006a; Suppl:59-59.
104. Ferreira KASL, Kimura M, Teixeira MJ, da Nóbrega JCM. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer.* 2006b;14(11):1086-93.
105. Ferreira KASL, Kimura M, Teixeira MJ, da Nóbrega JCM, Graziani SR. Impact of pain on symptoms, functional performance and on health-related quality of life of cancer patients. 2007 International Society for Quality of Life Research meeting abstracts [www.isoqol.org/2007mtgababstracts.pdf] *Quality of Life Research Suppl.*, A103, Abstract #1781; 2007a; Toronto, Canada.
106. Ferreira KASL, Kimura M, Teixeira MJ, da Nóbrega JCM, Graziani SR. Multiple cancer symptom patient subgroup: impact on quality of life and performance status. *European Journal of Cancer.* 2007b;54(4 (Suppl)):430, Abstract #8070.

107. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Bristow AF, Poole S. Interleukin-1 beta as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. *Nature*. 1988;334(6184):698-700.
108. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin J, Humphries S et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998;102(7):1369-76.
109. Fitzgibbon D, Chapman C. Cancer Pain: assessment and diagnosis. In: Loeser J, editor. *Bonica's Management of Pain*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
110. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L et al. [Application of the Portuguese version of the instrument for the assessment of quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100)]. *Rev Saude Publica*. 1999;33(2):198-205.
111. Fleshner M, Goehler L, Hermann J, Relton J, Maier S, Watkins L. Interleukin-1 beta induced corticosterone elevation and hypothalamic NE depletion is vagally mediated. *Brain Res Bull*. 1995;37(6):605-10.
112. Fordy C, Glover C, Henderson DC, Summerbell C, Wharton R, Allen-Mersh TG. Contribution of diet, tumour volume and patient-related factors to weight loss in patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 1999;86(5):639-44.
113. Freidin M, Kessler JA. Cytokine regulation of substance P expression in sympathetic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(8):3200-3.
114. Gadiant RA, Otten U. Identification of interleukin-6 (IL-6)-expressing neurons in the cerebellum and hippocampus of normal adult rats. *Neurosci Lett*. 1994;182(2):243-6.
115. Gaykema R, Goehler L, Hansen M, Maier S, Watkins L. Subdiaphragmatic vagotomy blocks interleukin-1beta-induced fever but does not reduce IL-1beta levels in the circulation. *Auton Neurosci*. 2000;85(1-3):72-7.
116. Geiss A, Varadi E, Steinbach K, Bauer HW, Anton F. Psychoneuroimmunological correlates of persisting sciatic pain in patients who underwent discectomy. *Neurosci Lett*. 1997;237(2-3):65-8.
117. Geisser M, Roth R, Robinson M. Assessing depression among persons with chronic pain using the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale and the Beck Depression Inventory: a comparative analysis. *Clin J Pain*. 1997;13(2):163-70.
118. Goehler L, Busch C, Tartaglia N, Relton J, Sisk D, Maier S et al. Blockade of cytokine induced conditioned taste aversion by subdiaphragmatic vagotomy: further evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett*. 1995;185(3):163-6.
119. Gorenstein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 1998;25(5):245-50.

120. Gotay CC, Moore TD. Assessing quality of life in head and neck cancer. *Qual Life Res.* 1992;1(1):5-17.
121. Goudas L, Bloch R, Gialeli-Goudas M, Lau J, Carr D. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest.* 2005;23(2):182-90.
122. Greenfeder SA, Nunes P, Kwee L, Labow M, Chizzonite RA, Ju G. Molecular cloning and characterization of a second subunit of the interleukin 1 receptor complex. *J Biol Chem.* 1995;270(23):13757-65.
123. Grivennikov S, Karin M. Autocrine IL-6 signaling: a key event in tumorigenesis? *Cancer Cell.* 2008;13(1):7-9.
124. Guimarães A, de Sá A, Victoria J, de Fátima Correia-Silva J, Gomez M, Gomez R. Interleukin-1beta and serotonin transporter gene polymorphisms in burning mouth syndrome patients. *J Pain.* 2006;7(9):654-8.
125. Gur A, Karakoc M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2002;29(2):358-61.
126. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep.* 2007;30(9):1145-52.
127. Hair J, Anderson R, Tatham R, Black W. *Multivariate data analysis.* 5 ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1998.
128. Haller MJ, Schatz DA. Cytokines and type 1 diabetes complications: casual or causal association? *Pediatr Diabetes.* 2008;9(1):1-2.
129. Hamilton D, Bretscher P. Different immune correlates associated with tumor progression and regression: implications for prevention and treatment of cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2008.
130. Han C, Smolen J, Kavanaugh A, van der Heijde D, Braun J, Westhovens R et al. The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(5):R103.
131. Hansen M, Nguyen K, Fleshner M, Goehler L, Gaykema R, Maier S et al. Effects of vagotomy on serum endotoxin, cytokines, and corticosterone after intraperitoneal lipopolysaccharide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000a;278(2):R331-6.
132. Hansen M, Nguyen K, Goehler L, Gaykema R, Fleshner M, Maier S et al. Effects of vagotomy on lipopolysaccharide-induced brain interleukin-1beta protein in rats. *Auton Neurosci.* 2000b;85(1-3):119-26.
133. Hansen M, O'Connor K, Goehler L, Watkins L, Maier S. The contribution of the vagus nerve in interleukin-1beta-induced fever is dependent on dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280(4):R929-34.

134. Hashizume H, DeLeo JA, Colburn RW, Weinstein JN. Spinal glial activation and cytokine expression after lumbar root injury in the rat. *Spine*. 2000;25(10):1206-17.
135. Hauser C, Stockler M, Tattersall M. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2006;14(10):999-1011.
136. Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer*. 2008.
137. Hermanussen S, Do M, Cabot P. Reduction of beta-endorphin-containing immune cells in inflamed paw tissue corresponds with a reduction in immune-derived antinociception: reversible by donor activated lymphocytes. *Anesth Analg*. 2004;98(3):723-9, table of contents.
138. Hodge D, Hurt E, Farrar W. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41(16):2502-12.
139. Hoffman AJ, Given BA, von Eye A, Gift AG, Given CW. Relationships among pain, fatigue, insomnia, and gender in persons with lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2007;34(4):785-92.
140. Hofner P, Balog A, Gyulai Z, Farkas G, Rakonczay Z, Takács T et al. Polymorphism in the IL-8 gene, but not in the TLR4 gene, increases the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2006;6(6):542-8.
141. Hollander M, Wolfe D. *Nonparametric statistical methods*. 2 ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 1999.
142. Hook S, Camberis M, Prout M, Le Gros G. Absence of preproenkephalin increases the threshold for T cell activation. *J Neuroimmunol*. 2003;140(1-2):61-8.
143. Hori T, Oka T, Hosoi M, Abe M, Oka K. Hypothalamic mechanisms of pain modulatory actions of cytokines and prostaglandin E2. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;917:106-20.
144. Hu P, McLachlan EM. Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. *Neuroscience*. 2002;112(1):23-38.
145. IASP. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(3).
146. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S. Correlation between inflammatory cytokines released from the lumbar facet joint tissue and symptoms in degenerative lumbar spinal disorders. *J Orthop Sci*. 2007;12(2):154-60.
147. Ihnatko R, Kubes M. TNF signaling: early events and phosphorylation. *Gen Physiol Biophys*. 2007;26(3):159-67.

148. Im E, Chee W, Guevara E, Liu Y, Lim H, Tsai H et al. Gender and ethnic differences in cancer pain experience: a multiethnic survey in the United States. *Nurs Res.* 2007;56(5):296-306.
149. Imboden JB. Linfócitos T e Células Natural Killer. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, editors. *Imunologia Médica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 101-12.
150. Inada T, Kushida A, Sakamoto S, Taguchi H, Shingu K. Intrathecal betamethasone pain relief in cancer patients with vertebral metastasis: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(4):490-4.
151. Inagaki M, Isono M, Okuyama T, Sugawara Y, Akechi T, Akizuki N et al. Plasma Interleukin-6 and Fatigue in Terminally Ill Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2007.
152. INCA. Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil. In: INCA-MS, editor. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle do Câncer; 2007.
153. Ito Y, Yamamoto M, Li M, Doyu M, Tanaka F, Mutch T et al. Differential temporal expression of mRNAs for ciliary neurotrophic factor (CNTF), leukemia inhibitory factor (LIF), interleukin-6 (IL-6), and their receptors (CNTFR alpha, LIFR beta, IL-6R alpha and gp130) in injured peripheral nerves. *Brain Res.* 1998;793(1-2):321-7.
154. Jacobson CM, Rosenfeld B, Pessin H, Breitbart W. Depression and IL-6 blood plasma concentrations in advanced cancer patients. *Psychosomatics.* 2008;49(1):64-6.
155. Jager A, Sleijfer S, van der Rijt CC. The pathogenesis of cancer related fatigue: Could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *Eur J Cancer.* 2008;44(2):175-81.
156. Janeway CA, Travers P, Shlomchik MJ. T Cell-mediated Immunity. In: Janeway CA, Travers P, Shlomchik MJ, editores. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 6 ed. New York: Garland Science; 2005a. p. 319-65.
157. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 6 ed. New York, NY: Garland Science; 2005b.
158. Jaruga-Killeen E, Rayford W. TNF receptor 1 is involved in the induction of apoptosis by the cyclin dependent kinase inhibitor p27Kip1 in the prostate cancer cell line PC-3. *FASEB J.* 2005;19(1):139-41.
159. Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC et al. Biomarkers of depression in cancer patients. *Cancer.* 2006;107(11):2723-9.
160. Jenkins CA, Schulz M, Hanson J, Bruera E. Demographic, symptom, and medication profiles of cancer patients seen by a palliative care consult team in a tertiary referral hospital. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19(3):174-84.
161. Ji R, Befort K, Brenner G, Woolf C. ERK MAP kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK-1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci.* 2002;22(2):478-85.

162. Jia D, Gao GD, Liu Y, He SM, Zhang XN, Zhang YF et al. TNF-alpha involves in altered prefrontal synaptic transmission in mice with persistent inflammatory pain. *Neurosci Lett*. 2007;415(1):1-5.
163. Kalia M, Mesulam M. Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal branches. *J Comp Neurol*. 1980;193(2):467-508.
164. Kaminska J, Kowalska M, Kotowicz B, Fuksiewicz M, Glogowski M, Wojcik E et al. Pretreatment serum levels of cytokines and cytokine receptors in patients with non-small cell lung cancer, and correlations with clinicopathological features and prognosis. M-CSF - an independent prognostic factor. *Oncology*. 2006;70(2):115-25.
165. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of cancer. *Cancer*. 1948;1(4):634-56.
166. Katsuura G, Arimura A, Koves K, Gottschall PE. Involvement of organum vasculosum of lamina terminalis and preoptic area in interleukin 1 beta-induced ACTH release. *Am J Physiol*. 1990;258(1 Pt 1):E163-71.
167. Kawano M, Hirano T, Matsuda T, Taga T, Horii Y, Iwato K et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature*. 1988;332(6159):83-5.
168. Keller ET. The role of osteoclastic activity in prostate cancer skeletal metastases. *Drugs Today (Barc)*. 2002;38(2):91-102.
169. Kim D, Kim MA, Cho IH, Kim MS, Lee S, Jo EK et al. A critical role of toll-like receptor 2 in nerve injury-induced spinal cord glial cell activation and pain hypersensitivity. *J Biol Chem*. 2007;282(20):14975-83.
170. Kim H, Dionne R. Classification and Regression Tree (CART) analysis of experimental pain sensitivity in humans. *J Pain*. 2005;6(3 (Suppl. 1)):S5.
171. Kim H, Neubert J, San Miguel A, Xu K, Krishnaraju R, Iadarola M et al. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain*. 2004;109(3):488-96.
172. Kimura M, Ferreira KASL. Avaliação da qualidade de vida em indivíduos com dor. In: Leão ER, Chaves LD, editores. *Dor So sinal vital: reflexões e intervenções de Enfermagem*. Curitiba: Editora Maio; 2004. p. 59-74.
173. Kimura Y, Watari K, Fotovati A, Hosoi F, Yasumoto K, Izumi H et al. Inflammatory stimuli from macrophages and cancer cells synergistically promote tumor growth and angiogenesis. *Cancer Sci*. 2007;98(12):2009-18.
174. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood*. 1995;86(4):1243-54.

175. Koetzner L, Hua X, Lai J, Porreca F, Yaksh T. Nonopioid actions of intrathecal dynorphin evoke spinal excitatory amino acid and prostaglandin E2 release mediated by cyclooxygenase-1 and -2. *J Neurosci.* 2004;24(6):1451-8.
176. Konsman J, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci.* 2002;25(3):154-9.
177. Kremlev S, Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *J Neuroimmunol.* 2005;162(1-2):71-80.
178. Kroeger K, Carville K, Abraham L. The -308 tumor necrosis factor- α promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol.* 1997;34(5):391-9.
179. Kroeger K, Steer J, Joyce D, Abraham L. Effects of stimulus and cell type on the expression of the -308 tumour necrosis factor promoter polymorphism. *Cytokine.* 2000;12(2):110-9.
180. Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D, Grabowski K, Blachut K, Konieczny D et al. Elevation of circulating interleukin-8 is related to lymph node and distant metastases in esophageal squamous cell carcinomas-Implication for clinical evaluation of cancer patient. *Cytokine.* 2008.
181. Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D, Grabowski K, Blachut K, Kustrzeba-Wojcicka I et al. Impact of weight loss on circulating IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , VEGF-A, VEGF-C and midkine in gastroesophageal cancer patients. *Clin Biochem.* 2007;40(18):1353-60.
182. Kudoh A, Katagai H, Takazawa T. Plasma inflammatory cytokine response to surgical trauma in chronic depressed patients. *Cytokine.* 2001;13(2):104-8.
183. Kwon MS, Shim EJ, Seo YJ, Choi SS, Lee JY, Lee HK et al. Effect of aspirin and acetaminophen on proinflammatory cytokine-induced pain behavior in mice. *Pharmacology.* 2005;74(3):152-6.
184. Lacy M, Jones J, Whittemore SR, Haviland DL, Wetsel RA, Barnum SR. Expression of the receptors for the C5a anaphylatoxin, interleukin-8 and FMLP by human astrocytes and microglia. *J Neuroimmunol.* 1995;61(1):71-8.
185. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ.* 1995;310(6986):1034-7.
186. Lecron J, Roblot P, Chevalier S, Morel F, Alderman E, Gombert J et al. High circulating leukaemia inhibitory factor (LIF) in patients with giant cell arteritis: independent regulation of LIF and IL-6 under corticosteroid therapy. *Clin Exp Immunol.* 1993;92(1):23-6.
187. Lee B, Dantzer R, Langley K, Bennett G, Dougherty P, Dunn A et al. A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11(5):279-92.

188. Lenz E, Pugh L, Milligan R, Gift A, Suppe F. The middle-range theory of unpleasant symptoms: an update. *ANS Adv Nurs Sci.* 1997;19(3):14-27.
189. Levin J, Fox J. *Estatística para ciências humanas.* São Paulo: Prentice-Hall; 2004.
190. Lin C, Ward S. Patient-related barriers to cancer pain management in Taiwan. *Cancer Nurs.* 1995;18(1):16-22.
191. Lin T, Teixeira M, Romano M, Greve JA, Kaziyama H. Avaliação funcional do doente com dor crônica. *Rev Med.* 2001;80(Edição Especial):443-73.
192. Lindsay T, Jonas B, Sevcik M, Kubota K, Halvorson K, Ghilardi J et al. Pancreatic cancer pain and its correlation with changes in tumor vasculature, macrophage infiltration, neuronal innervation, body weight and disease progression. *Pain.* 2005;119(1-3):233-46.
193. Liu HH, Xia XY, Wu YM, Pan LJ, Jin BF, Shang XJ et al. [Detection of peripheral blood Th1/Th2 cell ratio in patients with chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2006;12(4):330-2, 6.
194. Locatelli L, Sacerdote P, Mantegazza P, Panerai A. Effect of ibuprofen and diclofenac on the chemotaxis induced by substance P and transforming growth factor-beta on human monocytes and polymorphonuclear cells. *Int J Immunopharmacol.* 1993;15(7):833-8.
195. Lorenzetti B, Poole S, Veiga F, Cunha F, Ferreira S. Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-13. *Eur Cytokine Netw.* 2001;12(2):260-7.
196. Lowell C. Fundamentos da Biologia das Células Sangüíneas. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, editors. *Imunologia Médica.* 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 7-18.
197. Machelska H. Targeting of opioid-producing leukocytes for pain control. *Neuropeptides.* 2007;41(6):355-63.
198. Machelska H, Schopohl J, Mousa S, Labuz D, Schäfer M, Stein C. Different mechanisms of intrinsic pain inhibition in early and late inflammation. *J Neuroimmunol.* 2003;141(1-2):30-9.
199. Maier S, Watkins L. Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: Implications for cancer and cancer treatment. *Brain Behav Immun.* 2003;17 Suppl 1:S125-31.
200. Maier SF, Goehler LE, Fleshner M, Watkins LR. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;840:289-300.
201. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a role for TNF-alpha? *Neurology.* 2005;65(2):311-3.
202. Maini R, Breedveld F, Kalden J, Smolen J, Furst D, Weisman M et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and

symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1051-65.

203. Mantyh P. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(10):797-809.

204. Mantyh P. A mechanism based understanding of cancer pain. *Pain.* 2002;96(1-2):1-2.

205. Marsland AL, Sathanoori R, Muldoon MF, Manuck SB. Stimulated production of interleukin-8 covaries with psychosocial risk factors for inflammatory disease among middle-aged community volunteers. *Brain Behav Immun.* 2007;21(2):218-28.

206. Martich G, Danner R, Ceska M, Suffredini A. Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: the effect of antiinflammatory agents. *J Exp Med.* 1991;173(4):1021-4.

207. Marz P, Cheng JG, Gadiant RA, Patterson PH, Stoyan T, Otten U et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(6):3251-6.

208. Marz P, Gadiant RA, Otten U. Expression of interleukin-6 receptor (IL-6R) and gp130 mRNA in PC12 cells and sympathetic neurons: modulation by tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha). *Brain Res.* 1996;706(1):71-9.

209. Massicotte F, Lajeunesse D, Benderdour M, Pelletier J, Hilal G, Duval N et al. Can altered production of interleukin-1beta, interleukin-6, transforming growth factor-beta and prostaglandin E(2) by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10(6):491-500.

210. Matsukawa A, Yoshimura T, Maeda T, Takahashi T, Ohkawara S, Yoshinaga M. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab Invest.* 1998;78(5):559-69.

211. Maynard C, Harrington L, Janowski K, Oliver J, Zindl C, Rudensky A et al. Regulatory T cells expressing interleukin 10 develop from Foxp3+ and Foxp3- precursor cells in the absence of interleukin 10. *Nat Immunol.* 2007;8(9):931-41.

212. McNeill JA, Sherwood GD, Starck PL. The hidden error of mismanaged pain: a systems approach. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(1):47-58.

213. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975;1(3):277-99.

214. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer.* 2002;94(3):832-9.

215. Messmer D, Hatsukari I, Hitosugi N, Schmidt-Wolf I, Singhal P. Morphine reciprocally regulates IL-10 and IL-12 production by monocyte-derived human dendritic cells and enhances T cell activation. *Mol Med*. 2006;12(11-12):284-90.
216. Meyers C, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104(4):788-93.
217. Miaskowski C. Recent advances in understanding pain mechanisms provide future directions for pain management. *Oncol Nurs Forum*. 2004;31(4 Suppl):25-35.
218. Miaskowski C, Aouizerat B. Is there a biological basis for the clustering of symptoms? *Semin Oncol Nurs*. 2007;23(2):99-105.
219. Miaskowski C, Aouizerat B, Dodd M, Cooper B. Conceptual issues in symptom clusters research and their implications for quality-of-life assessment in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2007;(37):39-46.
220. Miaskowski C, Cooper B, Paul S, Dodd M, Lee K, Aouizerat B et al. Subgroups of patients with cancer with different symptom experiences and quality-of-life outcomes: a cluster analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2006;33(5):E79-89.
221. Miaskowski C, Dodd M, Lee K. Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):17-21.
222. Miller L, Grifka J, Schölmerich J, Straub R. Norepinephrine from synovial tyrosine hydroxylase positive cells is a strong indicator of synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(3):427-35.
223. Milligan E, Zapata V, Schoeniger D, Chacur M, Green P, Poole S et al. An initial investigation of spinal mechanisms underlying pain enhancement induced by fractalkine, a neuronally released chemokine. *Eur J Neurosci*. 2005;22(11):2775-82.
224. Milligan ED, Soderquist RG, Malone SM, Mahoney JH, Hughes TS, Langer SJ et al. Intrathecal polymer-based interleukin-10 gene delivery for neuropathic pain. *Neuron Glia Biol*. 2006;2(4):293-308.
225. Miyoshi H. Systemic nonopioid analgesics. In: Loeser J, Butler S, Chapman C, Turk D, editors. *Bonica's Management of Pain*. 3 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
226. Mocellin S, Nitti D. TNF and cancer: the two sides of the coin. *Front Biosci*. 2008;13:2774-83.
227. Moldawer LL, Georgieff M, Lundholm K. Interleukin 1, tumour necrosis factor-alpha (cachectin) and the pathogenesis of cancer cachexia. *Clin Physiol*. 1987;7(4):263-74.
228. Morioka N, Inoue A, Hanada T, Kumagai K, Takeda K, Ikoma K et al. Nitric oxide synergistically potentiates interleukin-1 beta-induced increase of cyclooxygenase-2 mRNA

levels, resulting in the facilitation of substance P release from primary afferent neurons: involvement of cGMP-independent mechanisms. *Neuropharmacology*. 2002;43(5):868-76.

229. Mousa S, Bopaiah C, Stein C, Schäfer M. Involvement of corticotropin-releasing hormone receptor subtypes 1 and 2 in peripheral opioid-mediated inhibition of inflammatory pain. *Pain*. 2003;106(3):297-307.

230. Murphy PG, Grondin J, Altares M, Richardson PM. Induction of interleukin-6 in axotomized sensory neurons. *J Neurosci*. 1995;15(7 Pt 2):5130-8.

231. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry*. 2001;158(8):1252-7.

232. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*. 2005;106(8):2627-32.

233. Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric Theory*. 3 ed. New York: McGraw-Hill; 1994.

234. O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res*. 2007;41(3-4):326-31.

235. Oen K, Malleson P, Cabral D, Rosenberg A, Petty R, Nickerson P et al. Cytokine genotypes correlate with pain and radiologically defined joint damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(9):1115-21.

236. Oka T, Oka K, Hosoi M, Hori T. Intracerebroventricular injection of interleukin-6 induces thermal hyperalgesia in rats. *Brain Res*. 1995;692(1-2):123-8.

237. Okuse K. Pain signalling pathways: from cytokines to ion channels. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(3):490-6.

238. Omoigui S. The biochemical origin of pain--proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3--a unifying law of pain. *Med Hypotheses*. 2007;69(1):70-82.

239. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Citocinas. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, editors. *Imunologia Médica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 113-30.

240. Parslow TG. Linfócitos e Tecidos Linfóides. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, editors. *Imunologia Médica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 33-47.

241. Parslow TG, Bainton DF. Imunidade Inata. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, editors. *Imunologia Médica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 19- 32.

242. Patrick D, Ferketich S, Frame P, Harris J, Hendricks C, Levin B et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom management in

cancer: pain, depression, and fatigue, July 15-17, 2002. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004;(32):9-16.

243. Pawlik A, Florczak M, Ostanek L, Brzosko M, Brzosko I, Szklarz B. TNF-alpha -308 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(1):22-6.

244. Pfitzenmaier J, Vessella R, Higano CS, Noteboom JL, Wallace D, Jr., Corey E. Elevation of cytokine levels in cachectic patients with prostate carcinoma. *Cancer.* 2003;97(5):1211-6.

245. Pimenta CAdM. Aspectos culturais, afetivos e terapêuticos relacionadas à dor no câncer. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1995.

246. Pimenta CAdM, Ferreira KASL. Dor no doente com câncer. In: Pimenta CAdM, Mota DDdF, da Cruz DdALM, editors. *Dor e Cuidados Paliativos*. 1 ed. Barueri: Manole; 2006. p. 124-66.

247. Pimenta CAdM, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 1996;30(3):473-83.

248. Plunkett J, Yu C, Easton J, Bethea J, Yezierski R. Effects of interleukin-10 (IL-10) on pain behavior and gene expression following excitotoxic spinal cord injury in the rat. *Exp Neurol.* 2001;168(1):144-54.

249. Pociot F, Mølviig J, Wogensén L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest.* 1992;22(6):396-402.

250. Poole S, Cunha F, Ferreira S. Hyperalgesia from subcutaneous cytokines. In: Watkins L, Maier S, editors. *Cytokines and Pain*. Berlin: Birkhäuser; 1999. p. 59–88.

251. Portenoy R. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet.* 1992;339(8800):1026-31.

252. Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain.* 1990;41(3):273-81.

253. Pud D, Ben Ami S, Cooper B, Aouizerat B, Cohen D, Radiano R et al. The Symptom Experience of Oncology Outpatients Has a Different Impact on Quality-of-Life Outcomes. *J Pain Symptom Manage.* 2007.

254. Puzstai L, Mendoza T, Reuben J, Martinez M, Willey J, Lara J et al. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine.* 2004;25(3):94-102.

255. Rabinovitch R, Grant B, Berkey B, Raben D, Ang K, Fu K et al. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head Neck.* 2006;28(4):287-96.

256. Ramakrishnan R, Werbeck J, Khurana K, Khan S. Expression of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha and histopathologic findings in painful and nonpainful breast tissue. *Breast J.* 2003;9(2):91-7.
257. Ramer MS, Ma W, Murphy PG, Richardson PM, Bisby MA. Galanin expression in neuropathic pain: friend or foe? *Ann N Y Acad Sci.* 1998;863:390-401.
258. Reikerstorfer A, Holz H, Stunnenberg HG, Busslinger M. Low affinity binding of interleukin-1 beta and intracellular signaling via NF-kappa B identify Fit-1 as a distant member of the interleukin-1 receptor family. *J Biol Chem.* 1995;270(30):17645-8.
259. Remick DG. Interleukin-8. *Crit Care Med.* 2005;33(12 Suppl):S466-7.
260. Ren Y, Poon R, Tsui H, Chen W, Li Z, Lau C et al. Interleukin-8 serum levels in patients with hepatocellular carcinoma: correlations with clinicopathological features and prognosis. *Clin Cancer Res.* 2003;9(16 Pt 1):5996-6001.
261. Rescigno M, Avogadri F, Curigliano G. Challenges and prospects of immunotherapy as cancer treatment. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1776(1):108-23.
262. Reyes-Gibby C, Ba Duc N, Phi Yen N, Hoai Nga N, Van Tran T, Guo H et al. Status of cancer pain in Hanoi, Vietnam: A hospital-wide survey in a tertiary cancer treatment center. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(5):431-9.
263. Reyes-Gibby C, Spitz M, Wu X, Merriman K, Etzel C, Bruera E et al. Cytokine Genes and Pain Severity in Lung Cancer: Exploring the Influence of TNF- α -308 G/A IL6-174G/C and IL8-251T/A. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(12):2745-51.
264. Rezaieyazdi Z, Afshari J, Sandooghi M, Mohajer F. Tumour necrosis factor α -308 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007;28(2):189-91.
265. Rich T, Innominato PF, Boerner J, Mormont MC, Iacobelli S, Baron B et al. Elevated serum cytokines correlated with altered behavior, serum cortisol rhythm, and dampened 24-hour rest-activity patterns in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(5):1757-64.
266. Richey LM, George JR, Couch ME, Kanapkey BK, Yin X, Cannon T et al. Defining cancer cachexia in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(22 Pt 1):6561-7.
267. Riedel F, Zaiss I, Herzog D, Götte K, Naim R, Hörmann K. Serum levels of interleukin-6 in patients with primary head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2005;25(4):2761-5.
268. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Groff L, Boffi R, Caraceni A et al. Pain experienced by patients hospitalized at the National Cancer Institute of Milan: research project "towards a pain-free hospital". *Tumori.* 2000;86(5):412-8.

269. Ritchie DG, Fuller GM. Hepatocyte-stimulating factor: a monocyte-derived acute-phase regulatory protein. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;408:490-502.
270. Rittner H, Brack A. Leukocytes as mediators of pain and analgesia. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(6):503-10.
271. Rittner H, Brack A, Machelska H, Mousa S, Bauer M, Schäfer M et al. Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology.* 2001;95(2):500-8.
272. Rittner H, Labuz D, Schaefer M, Mousa S, Schulz S, Schäfer M et al. Pain control by CXCR2 ligands through Ca²⁺-regulated release of opioid peptides from polymorphonuclear cells. *FASEB J.* 2006;20(14):2627-9.
273. Rittner H, Lux C, Labuz D, Mousa S, Schäfer M, Stein C et al. Neurokinin-1 receptor antagonists inhibit the recruitment of opioid-containing leukocytes and impair peripheral antinociception. *Anesthesiology.* 2007;107(6):1009-17.
274. Roato I, Grano M, Brunetti G, Colucci S, Mussa A, Bertetto O et al. Mechanisms of spontaneous osteoclastogenesis in cancer with bone involvement. *FASEB J.* 2005;19(2):228-30.
275. Rosa JS, Flores RL, Oliver SR, Pontello AM, Zaldivar FP, Galassetti PR. Sustained IL-1alpha, IL-4, and IL-6 elevations following correction of hyperglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(1):9-16.
276. Rusiecka M, Sedlaczek P, Rusiecki L, Stepień M, Harłodzińska-Szmyrka A, Kornafel J. [The value of the cytokins and the solubility of theirs receptors in the serum of the patients with the cervical cancer]. *Ginekol Pol.* 2007;78(9):691-5.
277. Sabsovich I, Guo TZ, Wei T, Zhao R, Li X, Clark DJ et al. TNF signaling contributes to the development of nociceptive sensitization in a tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I. *Pain.* 2007.
278. Sacerdote P, Carrabba M, Galante A, Pisati R, Manfredi B, Panerai A. Plasma and synovial fluid interleukin-1, interleukin-6 and substance P concentrations in rheumatoid arthritis patients: effect of the nonsteroidal anti inflammatory drugs indomethacin, diclofenac and naproxen. *Inflamm Res.* 1995;44(11):486-90.
279. Sacerdote P, di San Secondo V, Sirchia G, Manfredi B, Panerai A. Endogenous opioids modulate allograft rejection time in mice: possible relation with Th1/Th2 cytokines. *Clin Exp Immunol.* 1998;113(3):465-9.
280. Sachs D, Cunha F, Poole S, Ferreira S. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. *Pain.* 2002;96(1-2):89-97.
281. Saijo Y, Tanaka M, Miki M, Usui K, Suzuki T, Maemondo M et al. Proinflammatory cytokine IL-1 beta promotes tumor growth of Lewis lung carcinoma by induction of

angiogenic factors: in vivo analysis of tumor-stromal interaction. *J Immunol.* 2002;169(1):469-75.

282. Saito S, Kasahara T, Kato Y, Ishihara Y, Ichijo M. Elevation of amniotic fluid interleukin 6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Cytokine.* 1993;5(1):81-8.

283. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003;30(1):146-50.

284. Santos EMM. Câncer colorretal: qualidade de vida em pacientes tratados com intenção curativa. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2003.

285. Schaefer C, Kim G, Albers A, Hoermann K, Myers E, Whiteside T. Characteristics of CD4+CD25+ regulatory T cells in the peripheral circulation of patients with head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2005;92(5):913-20.

286. Schäfer M. Cytokines and peripheral analgesia. *Adv Exp Med Biol.* 2003;521:40-50.

287. Schäfer M, Carter L, Stein C. Interleukin 1 beta and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(10):4219-23.

288. Schag C, Heinrich R, Ganz P. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol.* 1984;2(3):187-93.

289. Schiller J, Storer B, Witt P, Alberti D, Tombes M, Arzoomanian R et al. Biological and clinical effects of intravenous tumor necrosis factor-alpha administered three times weekly. *Cancer Res.* 1991;51(6):1651-8.

290. Schipper HC, JJ; Olweny, CL. Quality of life studies: definitions and conceptual issues. In: Spilker B, editor. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials.* Philadelphia: Lippincott_Raven; 1996. p. 1259.

291. Schmitt T, Mousa S, Brack A, Schmidt D, Rittner H, Welte M et al. Modulation of peripheral endogenous opioid analgesia by central afferent blockade. *Anesthesiology.* 2003;98(1):195-202.

292. Schubert C, Hong S, Natarajan L, Mills PJ, Dimsdale JE. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review. *Brain Behav Immun.* 2007;21(4):413-27.

293. Schulze S, Sommer P, Bigler D, Honnens M, Shenkin A, Cruickshank AM et al. Effect of combined prednisolone, epidural analgesia, and indomethacin on the systemic response after colonic surgery. *Arch Surg.* 1992;127(3):325-31.

294. Schweizer A, Feige U, Fontana A, Müller K, Dinarello C. Interleukin-1 enhances pain reflexes. Mediation through increased prostaglandin E2 levels. *Agents Actions.* 1988;25(3-4):246-51.

295. Serlin R, Mendoza T, Nakamura Y, Edwards K, Cleeland C. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain*. 1995;61(2):277-84.
296. Sevcik M, Jonas B, Lindsay T, Halvorson K, Ghilardi J, Kuskowski M et al. Endogenous opioids inhibit early-stage pancreatic pain in a mouse model of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2006;131(3):900-10.
297. Shoskes D, Albakri Q, Thomas K, Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. *J Urol*. 2002;168(1):331-5.
298. Siegel S, Castellan Jr N. The case of K independent samples. In: Siegel S, Castellan Jr N, editors. *Nonparametric statistics for the Behavioral Sciences*. 2 ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1988. p. 191-223.
299. Skaug K, Eide G, Gulsvik A. Prevalence and predictors of symptoms in the terminal stage of lung cancer: A community study. *Chest*. 2007;131(2):389-94.
300. Smith E. Opioid peptides in immune cells. In: H M, Stein C, editors. *Immune mechanisms of pain and analgesia*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003. p. 51-68.
301. Solovieva S, Leino-Arjas P, Saarela J, Luoma K, Raininko R, Riihimäki H. Possible association of interleukin 1 gene locus polymorphisms with low back pain. *Pain*. 2004;109(1-2):8-19.
302. Song P, Zhao ZQ, Liu XY. Expression of IL-2 receptor in dorsal root ganglion neurons and peripheral antinociception. *Neuroreport*. 2000;11(7):1433-6.
303. Soni MK, Cella D. Quality of life and symptom measures in oncology: an overview. *Am J Manag Care*. 2002;8(18 Suppl):S560-73.
304. Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1573-9.
305. Spinass G, Bloesch D, Keller U, Zimmerli W, Cammisuli S. Pretreatment with ibuprofen augments circulating tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and elastase during acute endotoxemia. *J Infect Dis*. 1991;163(1):89-95.
306. Stites D, Terr A, Paslow T. *Imunologia Médica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000.
307. Suarez EC. Joint effect of hostility and severity of depressive symptoms on plasma interleukin-6 concentration. *Psychosom Med*. 2003;65(4):523-7.
308. Sun XG, Wu M, Ma SQ, Li CY, Jin LN, Shen K. [Study of symptoms in terminally ill patients with ovarian carcinoma]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007;42(3):192-5.

309. Sung CS, Wong CS. Cellular mechanisms of neuroinflammatory pain: the role of interleukin-1beta. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2007;45(2):103-9.
310. Sutton L, Porter L, Keefe F. Cancer pain at the end of life: a biopsychosocial perspective. *Pain*. 2002;99(1-2):5-10.
311. Swanwick M, Haworth M, Lennard R. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. *Palliat Med*. 2001;15(1):9-18.
312. Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:797-819.
313. Takaoka Y, Niwa S, Nagai H. Interleukin-1beta induces interleukin-6 production through the production of prostaglandin E(2) in human osteoblasts, MG-63 cells. *J Biochem*. 1999;126(3):553-8.
314. Takeuchi E, Ito M, Mori M, Yamaguchi T, Nakagawa M, Yokota S et al. Lung cancer producing interleukin-6. *Intern Med*. 1996;35(3):212-4.
315. Tavares-Murta B, de Resende A, Cunha F, Murta E. Local profile of cytokines and nitric oxide in patients with bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007.
316. Terada H, Urano T, Konno H. Association of interleukin-8 and plasminogen activator system in the progression of colorectal cancer. *Eur Surg Res*. 2005;37(3):166-72.
317. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition*. 2001;17(5):438-42.
318. Tisdale MJ. Pathogenesis of cancer cachexia. *J Support Oncol*. 2003;1(3):159-68.
319. Tobinick EL. Targeted etanercept for discogenic neck pain: uncontrolled, open-label results in two adults. *Clin Ther*. 2003a;25(4):1211-8.
320. Tobinick EL. Targeted etanercept for treatment-refractory pain due to bone metastasis: two case reports. *Clin Ther*. 2003b;25(8):2279-88.
321. Tominaga K, Habu M, Sukedai M, Hirota Y, Takahashi T, Fukuda J. IL-1 beta, IL-1 receptor antagonist and soluble type II IL-1 receptor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *Arch Oral Biol*. 2004;49(6):493-9.

322. Torpy D, Papanicolaou D, Lotsikas A, Wilder R, Chrousos G, Pillemer S. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2000;43(4):872-80.
323. Uçeyler N, Eberle T, Rolke R, Birklein F, Sommer C. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. *Pain.* 2007;132(1-2):195-205.
324. Udalova I, Richardson A, Denys A, Smith C, Ackerman H, Foxwell B et al. Functional consequences of a polymorphism affecting NF-kappaB p50-p50 binding to the TNF promoter region. *Mol Cell Biol.* 2000;20(24):9113-9.
325. Vale M, Marques J, Moreira C, Rocha F, Ferreira S, Poole S et al. Antinociceptive effects of interleukin-4, -10, and -13 on the writhing response in mice and zymosan-induced knee joint incapacitation in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;304(1):102-8.
326. van den Beuken-van Everdingen M, de Rijke J, Kessels A, Schouten H, van Kleef M, Patijn J. High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands. *Pain.* 2007;132(3):312-20.
327. van den Biggelaar AH, Gussekloo J, de Craen AJ, Frolich M, Stek ML, van der Mast RC et al. Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Exp Gerontol.* 2007;42(7):693-701.
328. Veltri RW, Miller MC, Zhao G, Ng A, Marley GM, Wright GL, Jr. et al. Interleukin-8 serum levels in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urology.* 1999;53(1):139-47.
329. Verri WJ, Cunha T, Parada C, Poole S, Cunha F, Ferreira S. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther.* 2006;112(1):116-38.
330. Verri WJ, Cunha T, Parada C, Poole S, Liew F, Ferreira S et al. Antigen-induced inflammatory mechanical hypernociception in mice is mediated by IL-18. *Brain Behav Immun.* 2007;21(5):535-43.
331. Vilcek J. The Cytokines: an overview. In: Thomson AW, editor. *The cytokine handbook*. 3 ed. London: Academic Press; 1998. p. 1-20.
332. Wallace D, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman M. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(7):743-9.

333. Wang G, Weng Y, Ishiguro Y, Sakamoto H, Morita S. The effect of tramadol on serum cytokine response in patients undergoing pulmonary lobectomy. *J Clin Anesth.* 2005;17(6):444-50.
334. Wang S, Lim G, Zeng Q, Sung B, Yang L, Mao J. Central glucocorticoid receptors modulate the expression and function of spinal NMDA receptors after peripheral nerve injury. *J Neurosci.* 2005;25(2):488-95.
335. Wang Y, Zhou D, Shen Q, Cheng C, Liu HO, Qin Y et al. Lipopolysaccharide-induced upregulation of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and TNF receptors in rat sciatic nerve. *J Mol Neurosci.* 2007;32(3):207-16.
336. Watkins L, Goehler L, Relton J, Brewer M, Maier S. Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) hyperalgesia. *Brain Res.* 1995a;692(1-2):244-50.
337. Watkins L, Maier S. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. *J Intern Med.* 2005;257(2):139-55.
338. Watkins L, Maier S, Goehler L. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci.* 1995b;57(11):1011-26.
339. Watkins L, Maier S, Goehler L. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain.* 1995c;63(3):289-302.
340. Watkins L, Wiertelak E, Goehler L, Smith K, Martin D, Maier S. Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. *Brain Res.* 1994;654(1):15-26.
341. Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(12):973-85.
342. Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol.* 2000;51:29-57.
343. Wedding U, Koch A, Röhrig B, Pientka L, Sauer H, Höffken K et al. Depression and functional impairment independently contribute to decreased quality of life in cancer patients prior to chemotherapy. *Acta Oncol.* 2008;47(1):56-62.

344. Wesseldijk F, Huygen F, Heijmans-Antonissen C, Niehof S, Zijlstra F. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 are not correlated with the characteristics of Complex Regional Pain Syndrome type 1 in 66 patients. *Eur J Pain*. 2007.
345. WHO. World Health Organization: Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization; 1986.
346. Wilson A, Symons J, McDowell T, McDevitt H, Duff G. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3195-9.
347. Witek-Janusek L, Gabram S, Mathews HL. Psychologic stress, reduced NK cell activity, and cytokine dysregulation in women experiencing diagnostic breast biopsy. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(1):22-35.
348. Woolf C, Salter M. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-9.
349. Wratten C, Kilmurray J, Nash S, Seldon M, Hamilton CS, O'Brien PC et al. Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(1):160-7.
350. Wuyts AP, P; Damme, JV. Interleukin-8 and other CXC chemokines. In: Thomson AW, editor. *The cytokine handbook*. San Diego, Ca: Academic Press; 1998. p. 271-311.
351. Yamashita JI, Ogawa M. Medroxyprogesterone acetate and cancer cachexia: interleukin-6 involvement. *Breast Cancer*. 2000;7(2):130-5.
352. Yan L, Anderson G, DeWitte M, Nakada M. Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy. *Eur J Cancer*. 2006;42(6):793-802.
353. Yun Y, Heo D, Lee I, Jeong H, Kim H, Kim S et al. Multicenter study of pain and its management in patients with advanced cancer in Korea. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(5):430-7.
354. Yun Y, Mendoza T, Heo D, Yoo T, Heo B, Park H et al. Development of a cancer pain assessment tool in Korea: a validation study of a Korean version of the brief pain inventory. *Oncology*. 2004;66(6):439-44.

355. Zak-Prelich M, McKenzie R, Sysa-Jedrzejowska A, Norval M. Local immune responses and systemic cytokine responses in zoster: relationship to the development of postherpetic neuralgia. *Clin Exp Immunol*. 2003;131(2):318-23.
356. Zampronio AR, Silva CA, Cunha FQ, Ferreira SH, Pela IR, Souza GE. Indomethacin blocks the febrile response induced by interleukin-8 in rabbits. *Am J Physiol*. 1995;269(6 Pt 2):R1469-74.
357. Zech D, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann K. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995;63(1):65-76.
358. Zeitlin D, Keller S, Shiflett S, Schleifer S, Bartlett J. Immunological effects of massage therapy during academic stress. *Psychosom Med*. 2000;62(1):83-4.
359. Zhang J, Huang Y. The immune system: a new look at pain. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119(11):930-8.
360. Zhang M, Tracey K. Tumor necrosis factor. In: Thomson AW, editor. *The cytokine handbook*. San Diego, Ca: Academic Press; 1998. p. 517-48.
361. Zhang R, Li A, Liu B, Wang L, Ren K, Qiao J et al. Electroacupuncture attenuates bone cancer pain and inhibits spinal interleukin-1 beta expression in a rat model. *Anesth Analg*. 2007;105(5):1482-8, table of contents.
362. Zhang R, Liu B, Wang L, Ren K, Qiao J, Berman B et al. Spinal glial activation in a new rat model of bone cancer pain produced by prostate cancer cell inoculation of the tibia. *Pain*. 2005;118(1-2):125-36.
363. Zhu YM, Webster SJ, Flower D, Woll PJ. Interleukin-8/CXCL8 is a growth factor for human lung cancer cells. *Br J Cancer*. 2004;91(11):1970-6.
364. Zhuang Z, Kawasaki Y, Tan P, Wen Y, Huang J, Ji R. Role of the CX3CR1/p38 MAPK pathway in spinal microglia for the development of neuropathic pain following nerve injury-induced cleavage of fractalkine. *Brain Behav Immun*. 2007;21(5):642-51.

Questionário de avaliação das características sociodemográficas e clínicas

Nº Registro _____ Data _____ Local: _____

I. Forma de Administração do Questionário EORTC-QLQ-c30		
1. Auto-administrado ()	2. Assistido pelo entrevistador ()	3. Administrado pelo entrevistador ()
II. 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. ateu () 2. evangélico () 3. católico () 4. espírito () 5. Outro _____		
PRATICANTE:	SITUAÇÃO DE TRABALHO:	
1. não ()	1. empregado () 2. desempregado () 3. aposentado () 4. dona de casa ()	
2. sim ()	5. autônomo () 6. estudante () 7. Licença saúde () 8. informal ()	
Você está trabalhando atualmente? 1. não () 2. sim ()		
RENDAS:		
I. individual (mensal): R\$ _____		
II. Suficiente para suprir necessidades? 1. não () 2. 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? 1. não () 2. 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 ()		
III. DADOS CLÍNICOS		
1. Tipo de câncer: _____		
2. Tempo de diagnóstico: _____ meses Data biópsia: ____/____/____ 3. Estadiamento: _____		
4. Extensão da doença: 1. tumor local () 2. Disseminação regional () 3. Disseminação distante ()		
5. Metástases: 1. osso () 2. TGI () 3. cérebro () 5. pulmão () 6. SG () 7. SU () 8. coluna vertebral () 9. Fígado () 10. Outros () _____		
6. Tratamentos realizados: 1. QT () _____ m 2. RT () _____ m 3. Hormônio () _____ m 4. Cirurgia () _____ m 5. BT () _____ m		
7. Você tem alguma das seguintes doenças: 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 auto-imune () 12. Outras: _____		
IV. PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (PSQI)		
1. Que horas deita: _____	2. Tempo p/ pegar no sono: _____ min.	3. Que horas acorda: _____

4. Nº de vezes acorda por noite: _____.		5. Horas de sono: _____.			
6. Durante o mês passado como você classificaria a qualidade do seu sono?					
0. Muito boa ()		1. Boa ()		2. Ruim ()	
				3. Muito ruim ()	
V. INVENTÁRIO BREVE DE DOR (BPI)					
1. Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (cefaléia, dor de dente). Você teve hoje, dor diferente dessas? 1. não () 2. sim ()					
2. Locais da dor: _____					
3	4	5	6	7	8
Atividade geral		Humor			
Habilidade de caminhar		Trabalho		Relacionamento pessoal	
1. Tempo de dor: _____ meses					
2. Frequência da dor/dia: _____ 3. Duração da dor: 1. contínua() 2. intermitente ()					
4. Tipo de dor: 1. visceral() 2. somática() 3. somática+neuropática() 4. idiopática() 5. visceral+neuropática() 6. óssea () 7. neuropática() 8. Outra _____.					
5. Etiologia da dor: 1. Invasão óssea () 2. Infiltração e compressão de nervos periféricos () 3. Infiltração e compressão de nervos centrais () 4. Invasão e oclusão de vasos () 5. Infiltração e oclusão de vísceras ocas () 6. Infiltração de vísceras parênquimatosas () 7. Infiltração de mucosas, tegumento e estruturas de sustentação. 8. Tratamento ()					
6. Fatores de início da dor: 1. movimento() 2. ingestão alimento () 3. Outros _____.					
7. Fatores de melhora da dor: _____.					
8. Dor incidental: 1. sim () 2. não () 2. Duração: _____ 3. Frequência/dia: _____ 4. EVN: _____.					
5. Local da dor: _____ 6. Fatores desencadeante: _____					
7. Fatores de melhora: _____.					
<u>VI. TRATAMENTO DA DOR:</u>					
1. Tempo de tratamento da dor: _____ meses					
2. Tempo de tratamento farmacológico: _____ anos _____ meses					
3. Tratamentos utilizados: 1. acupuntura () 2. TENS () 3. Hipnose() 4. Massagem() 5. distração() 6. chás() 7. música() 8. calor() 9. frio() 10. exercício() 11. relaxamento() 12. Fisioterapia()					
DROGAS					
Em uso			Prescritas		
4. Faz uso de bifosfanatos: 1. sim() 2. não(), Qual? _____.					

5. Tem cuidador? 1. sim () 2. não (), Quem: 1. mãe () 2. Pai () 3. Esposo(a) () 4. Filho(a) ()
5. Profissional de Saúde () 6. Cuidador leigo () 7. Outro: _____.

6. Há quanto tempo tem cuidador: ____ meses 13. Classificação de Karnofsky _____.

VI. Níveis Plasmático de IL-6: ____, IL-8 ____, IL-1 β ____, TNF- α _____.

data coleta ____/____/____ Valor: _____

VII. Questionário de Dor McGill (MPQ)

Sensorial	Afetivo	Miscelânea	TOTAL
1. 1.vibração 2.tremor 3.pulsante 4.Latejante 5.como batida 6.como pancada 2. 1.pontada 2.choque 3.tiro 3. 1.agulhada 2.perfurante 3.facada 4.punhalada 5.em lança 4. 1.fina 2.cortante 3.estraçalha 5. 1.beliscão 2.aperto 3.mordida 4.cólica 5.esmagamento 6. 1.fisgada 2.puxão 3.em torção 7. 1.calor 2.queimação 3.fervente 4.em brasa 8. 1.formigamento 2.coceira 3.ardor 4.ferroada 9. 1.mal localizada 2.dolorida 3.machucada 4.doida 5.pesada 10. 1.sensível 2.esticada 3.esfolante 4.rachado	11. 1.cansativa 2. Exaustiva 12. 1.enjoada 2.sufocante 13. 1.amedrontadora 2.apavorante 3.terrorizante 14. 1.castigante 2.atormenta 3.cruel 4.maldita 5.mortal 15. 1.miserável 2.enlouquecedora Avaliativo 16. 1.chata 2.que incomoda 3.desgastante 4.forte 5.insuportável	17. 1.espalha 2.irradia 3.penetra 4.atraversa 18. 1.aperta 2.adormece 3.repuxa 4.espreme 5.rasga 19. 1.fria 2.gelada 3.congelante 20. 1.aborrecida 2.dá náusea 3.agonizante 4.pavorosa 5.torturante	Nº de descritores escolhidos: _____ Soma dos pontos: _____ Percentual (%): • Afetiva _____ • Avaliativo _____ • Sensorial _____ • Miscelânea _____

VIII. QUALIDADE DE VIDA (EORTC-QLQ-c30)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30

IX. INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (IDB)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18	19	Aberta	20	21

*Abreviaturas: SG (sistema genital), SU (sistema urinário), TGI(trato gastrointestinal, QT(quimioterapia), RT(radioterapia externa), BT(braquiterapia), HT (hormonioterapia), m (meses).

Ficha de avaliação do respondente sem dor

N° Registro _____ Data _____ Local: _____

I. Forma de Administração do Questionário EORTC-QLQ-c30		
1. Auto-administrado()	2. Assistido pelo entrevistador ()	3. Administrado pelo entrevistador()
II. 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.ateu() 2.evangelico() 3.católico() 4.espírito() 5.Outro _____		
PRATICANTE:	SITUAÇÃO DE TRABALHO:	
1. não()	1. empregado() 2. desempregado() 3. aposentado() 4. dona de casa()	
2. sim ()	5. autônomo() 6. estudante() 7. Licença saúde() 8. informal()	
Você está trabalhando atualmente? 1.não() 2.sim ()		
RENDA:		
I.individual(mensal):R\$ _____		
II. Suficiente para suprir necessidades? 1.não() 2.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? 1. não () 2.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 ()		
III. DADOS CLÍNICOS		
1. Tipo de câncer: _____		
2. Tempo de diagnóstico: _____ meses Data biópsia: ____/____/____ 3.Estadiamento: _____		
4. Extensão da doença: 1.tumor local() 2.Disseminação regional() 3.Disseminação distante()		
5. Metástases: 1.osso() 2.TGI() 3.cérebro() 5.pulmão() 6.SG() 7.SU() 8.coluna vertebral() 9. Fígado() 10.Outros () _____.		
6. Tratamentos realizados: 1.QT() _____m 2.RT() _____m 3.Hormônio() _____m, em uso (), qual _____ 4.Cirurgia () _____m 5.BT () _____m		
7. Você teve dor nos últimos 14 dias? 1.não () 2.sim ()		
8.Você fez uso de algum medicamento para dor nos últimos 14 dias? 1.não () 2.sim ()		

9. Você tem alguma das seguintes doenças: 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: _____ 13. Artrite () 14. Artrose () 15. Osteoporose () 16. Glaucoma () 17. Hepatite () 18. HIV+ ()			
---	--	--	--

IV. PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (PSQI)

1. Que horas deita: _____	2. Tempo p/ pegar no sono: _____ min.	3. Que horas acorda: _____
4. Nº de vezes acorda por noite: _____	5. Horas de sono: _____	
6. Durante o mês passado como você classificaria a qualidade do seu sono?		
0. Muito boa ()	1. Boa ()	2. Ruim ()
		3. Muito ruim ()

V. AVALIAÇÃO GERAL

1. Faz uso de bifosfanatos: 1. sim () 2. não (), Qual? _____ <i>Ex. Pamidronato, Zometa, Zolendronado, etc. (medicamento para os ossos).</i>	
2. Tem cuidador? 1. sim () 2. não (), Quem: 1. mãe () 2. Pai () 3. Esposo(a) () 4. Filho(a) () 5. Profissional de Saúde () 6. Cuidador leigo () 7. Outro: _____	
3. Há quanto tempo tem cuidador: _____ meses	4. Classificação de Karnofsky _____

VI. Níveis Plasmático de IL-6: ____, IL-8 ____, IL-1 β ____, TNF- α ____.

VII. QUALIDADE DE VIDA (EORTC-QLQ-c30)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30

IX. INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (IDB)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18	19	Aberta	20	21

DROGAS EM USO

NOME	DOSE	FREQUÊNCIA	INDICAÇÃO

*Abreviaturas: SG (sistema genital), SU (sistema urinário), TGI (trato gastrointestinal, QT (quimioterapia), RT (radioterapia externa), BT (braquiterapia), HT (hormonioterapia), m (meses).

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE.....
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(.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **O impacto da escada analgésica da Organização Mundial de Saúde na qualidade de vida, nas dimensões da dor e níveis plasmáticos de Interleucina-6 em doentes com dor oncológica.**
2. PESQUISADOR: Karine Azevedo São Leão Ferreira
CARGO/FUNÇÃO: Enfermeiro INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 03913/03
UNIDADE DO HCFMUSP: Grupo de Dor – Neurologia.
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO ☐	RISCO MÍNIMO ☐	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐	RISCO MAIOR ☐	
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.

II - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Você está sendo convidado a participar de pesquisa para avaliar a qualidade de vida e o nível plasmáticos de citocinas de pessoas que vivenciam a dor oncológica. Nosso objetivo é avaliar o impacto do câncer, da dor e do uso dos medicamentos para o tratamento da sua dor, caso tenha, sobre a sua qualidade de vida e a citocinas, que são substâncias que podem causar dor. Assim gostaríamos de saber como você acha que está a sua qualidade de vida na **última semana**, conhecer suas características sócio-demográficas e clínicas, avaliar seus índices de dor e determinar a sua concentração sanguínea das citocinas interleucina-6(IL-6), IL-8, TNF- α e IL-1 β . Para isto necessitamos que você, caso deseje participar da pesquisa, preencha um impresso da pesquisa, para que possamos saber algumas informações sobre você, e que sejam coletados 15 ml do seu sangue para que possamos saber quanto das substâncias chamadas citocinas tem no seu sangue. As citocinas estão relacionadas com a sensação de dor e, provavelmente, ao crescimento do tumor. Outras informações serão coletadas do seu prontuário. *Você levará, em média, 10 minutos para responder o questionário.*

Serão feitas várias perguntas sobre diferentes aspectos de sua vida: sua saúde física, sua vida emocional, sua relação com amigos e familiares, seu meio-ambiente, a intensidade da sua dor e características dela etc.

O benefício esperado com o estudo está relacionado ao maior conhecimento sobre aspectos sócio-demográficos e clínicos das pessoas com dor oncológica e sobre o valor terapêutico dos remédios usados para o controle da sua dor, pois acreditamos que estes aspectos têm influenciado a sua vida, já que a sua qualidade de vida pode estar relacionada ao estágio da doença e aos aspectos acima citados. Desta forma, estas informações poderão auxiliar os profissionais de saúde a conhecerem melhor os seus pacientes e utilizarem tratamentos mais eficientes para o controle da sua dor, e assim, melhorar a qualidade da assistência que prestam e a sua qualidade de vida.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Você poderá ter acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.
2. Liberdade de se negar a participar da pesquisa sem que seu tratamento seja afetado.
3. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar da entrevista ou preenchimento do questionário, sem que isto traga prejuízo à continuidade do seu tratamento.
4. Garantia de confidencialidade, sigilo e privacidade de todas as informações que forem prestadas.
5. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
6. Viabilidade de indenização por eventuais danos a saúde decorrentes da pesquisa.
7. Acesso aos resultados da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Escola de Enfermagem da USP - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 - CEP 05403-000
Tel.: (011) 3066-7566 e 3066-7651 - São Paulo - SP - Brasil

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de 200 ____ .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: “O impacto da escada analgésica da Organização Mundial de Saúde na qualidade de vida, nas dimensões da dor e níveis plasmáticos de Interleucina-6 em doentes com dor oncológica”.

INFORMAÇÕES A (O) PACIENTE

INTRODUÇÃO :

Você está sendo convidado a participar de pesquisa para avaliar a qualidade de vida de pessoas que vivenciam a dor resultante do câncer. Esta pesquisa foi planejada pois a dor é um dos sintomas mais presentes na vida das pessoas com câncer, sendo muitas vezes tratada de forma inadequada. Além disso, sabemos que no Brasil, dor de intensidade moderada a intensa ocorre em 30% dos pacientes que estão recebendo tratamento e em 60% a 90% dos pacientes com câncer avançado.

A dor pode ser sentida em diferentes momentos ao longo da doença, podendo assim prejudicar a sua qualidade de vida no trabalho, nas relações com as pessoas, no desempenho das atividades do dia-a-dia e mesmo o seu humor, levando a depressão. Além disso, a dor e mesmo o câncer poderiam aumentar algumas substâncias químicas do seu corpo, a exemplo da interleucina-6, e causar cada vez mais dor.

Neste cenário, o alívio da dor deveria ser um direito de todos os pacientes com câncer, para que os prejuízos resultantes da dor pudessem ser prevenidos. Entretanto, sabemos que no mundo entre 30 a 60% dos pacientes com câncer têm sua dor tratada inadequadamente. Alguns estudos feitos em outros países têm mostrado que fatores tais como idade, sexo, presença de metástases entre outros fatores, estariam relacionados ao tratamento inadequado da dor. No Brasil, nós não sabemos qual é este percentual e nem mesmo qual o impacto do tratamento inadequado na qualidade de vida e no humor das pessoas. Assim, gostaríamos de saber quais os fatores poderiam estar associados ao controle inadequado da dor em brasileiros e qual o impacto do controle inadequado na qualidade de vida de quem tem dor.

OBJETIVO DO ESTUDO:

Nosso objetivo é avaliar o impacto da dor decorrente do câncer, do uso dos medicamentos para o tratamento da sua dor, e do tratamento inadequado da dor sobre a sua qualidade de vida. Além disso, gostaríamos de identificar quais fatores poderiam estar associados ao controle inadequado da sua dor. Assim gostaríamos de saber como você acha que está a sua qualidade de vida na **última semana**, conhecer suas características sociodemográficas (sexo, idade, renda mensal etc) e clínicas, determinar a sua concentração sanguínea de interleucina-6(IL-6), avaliar o seu grau de depressão e avaliar a intensidade e características da sua dor, caso você tenha.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO:

Para que você participe do nosso estudo, precisamos que você, caso deseje participar, preencha um impresso da pesquisa, para que possamos saber algumas informações sobre você, e que sejam coletados 15 ml do seu sangue para que possamos saber quanto de uma substância chamada Interleucina-6 tem no seu sangue. Outras informações serão coletadas do seu prontuário.

Serão feitas várias perguntas sobre diferentes aspectos de sua vida: sua saúde física, sua vida emocional, sua relação com amigos e familiares, seu meio-ambiente, sua idade, a intensidade da sua dor e características dela etc. *Você levará, em média, 20 minutos para responder o questionário.*

PROVÁVEIS RISCOS / EVENTOS ADVERSOS:

Os riscos que você corre ao participar deste estudo são mínimos. O provável risco é:

- Risco na coleta do sangue

Telefone(s) de contato e o Investigador :

Karine Azevedo São Leão Ferreira - Escola de Enfermagem da USP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 - CEP 05403-000
Tel.: (011) 3066-7566 e 3066-7651 - São Paulo - SP - Brasil

PROVÁVEIS BENEFÍCIOS:

O benefício esperado com o estudo está relacionado ao maior conhecimento sobre aspectos sociodemográficos e clínicos das pessoas com dor oncológica e sobre o valor terapêutico dos remédios usados para o controle da sua dor, pois acreditamos que estes aspectos têm influenciado a sua vida, já que a sua qualidade de vida pode estar relacionada ao estágio da doença, a presença da dor e ao controle da sua dor. Desta forma, estas informações poderão auxiliar os profissionais de saúde a conhecerem melhor os seus pacientes e utilizarem tratamentos mais eficientes para o controle da sua dor, e assim, melhorar a qualidade da assistência que prestam e a sua qualidade de vida. Além disto, cabe também é importante destacar que pontualmente os prováveis benefícios serão:

- Oportunidade para avaliação da sua qualidade de vida que poderá auxiliar os profissionais que tratam a sua doença a prestarem um melhor atendimento;
- Possibilidade de avaliação do tratamento da dor que você está recebendo, o que poderá auxiliar os profissionais de saúde que cuidam de você a talvez reavaliarem o seu tratamento;
- Avaliação do seu humor para verificar se você tem algum sintoma que indique depressão. Isto facilitará o seu encaminhamento a serviço especializado para o tratamento e também irá auxiliar os profissionais que cuidam de você a prescreverem tratamento para tratar a depressão, caso o diagnóstico seja confirmado.
- Auxílio no controle da dor de muitos outros pacientes com câncer, visto que ao soubermos a quantidade de interleucina-6 que você tem e se esta quantidade está associada à intensidade de dor, nós poderemos pensar em tratamentos específicos para reduzir a quantidade de IL-6 e provavelmente aliviar o sofrimento de muitas outras pessoas com dor decorrente do câncer.

CONFIDENCIALIDADE :

Todos os dados obtidos durante o estudo, relacionados a você, serão mantidos em sigilo pelo médico responsável da pesquisa. Nenhuma informação envolvendo seu nome será fornecida a qualquer pessoa, à exceção dos médicos participantes no tratamento. Você não será identificado pessoalmente em qualquer relatório baseado neste tratamento. Os dados do seu caso serão computadorizados e anonimamente utilizados em um relatório final sobre os resultados obtidos, os quais serão usados, divulgados e publicados em revistas médicas, congressos ou qualquer evento médico que se fizer necessário, de acordo com os regulamentos atualmente em vigência.

PROTEÇÃO DA PACIENTE :

- Comitê de Ética :

Este protocolo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética cuja atividade é verificar se as condições exigidas para sua proteção e o respeito a seus direitos vem sendo cumpridos.

O Comitê forneceu sua aprovação antes de iniciar este tratamento. Em caso de dúvida entrar em contato com Dr. Edison Mantovani Barbosa – Coordenador do CEP ou Dr. Ronaldo Lúcio Rangel Costa – Secretário do CEP através do telefone: 6099-3999 ramal 3855.

SEUS DIREITOS:

Você tem toda a liberdade para decidir se quer ou não participar deste tratamento. Poderá recusar e, se aceitar, poderá abandonar o tratamento a qualquer momento sem ter que fornecer qualquer razão que justifique sua decisão. Além do mais, seu médico terá que lhe avisar se novas informações estiverem disponíveis e forem relevantes para o seu desejo em continuar a participar deste tratamento.

Sua recusa ou abandono subsequente não terá efeito no seu relacionamento com seu médico. Se você desejar, seu médico irá continuar a tratá-la com os melhores meios disponíveis. Seu relacionamento com a equipe médica não será afetado pela sua decisão. Se você tiver quaisquer perguntas sobre este tratamento, por favor, exponha-as ao seu médico.

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA PACIENTE
--

PROJETO: “O impacto da escada analgésica da Organização Mundial de Saúde na qualidade de vida, nas dimensões da dor e níveis plasmáticos de Interleucina

SEÇÃO DO INVESTIGADOR: (a ser preenchido pelo investigador)

Nome do investigador: Karine Azevedo São Leão Ferreira **Local:**.....

Pessoa de contato : Karine Azevedo São Leão Ferreira **Número do telefone:**11-85042997

Confirmo que expliquei o estudo clínico detalhadamente à paciente. Forneci uma folha de informações e respondi a todas as perguntas que a paciente tinha em relação ao estudo.

Assinatura.....

Data.....

SEÇÃO DA PACIENTE: (a ser preenchida pela paciente)

Código da paciente*

Nome da paciente.....

Endereço

Telefone.....

SEÇÃO DO REPRESENTANTE LEGAL DA PACIENTE:

(quando necessário à autorização através de outra pessoa que não a paciente. A ser preenchida por este representante).

Grau de parentesco com a paciente:.....

Nome do representante legal.....

Recebi, li e entendi a **Folha de Informação do Paciente** para o tratamento acima. Também recebi uma explicação adequada sobre este estudo clínico, seus propósitos, riscos e sobre meus direitos como paciente e o que será feito por mim. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas antes de tomar qualquer decisão. Poderei solicitar ao meu médico informações adicionais a qualquer momento.

Sei que a decisão de tomar parte deste tratamento é só minha e que tenho o direito de mudar de idéia a qualquer momento durante o curso do estudo sem que isto afete meu tratamento futuro. Deverei informar, em seguida, o meu médico.

Também entendi que o acesso às informações relevantes a partir de meus registros poderá ser solicitado como parte do tratamento e que os dados reunidos durante o mesmo poderiam ser verificados pelas Autoridades de Saúde e representantes do patrocinador, de acordo com a atual legislação.

Estou certa de que não serei identificada a partir dos dados extraídos de meus registros e que todos estes serão processados com o máximo de confidencialidade.

Com base nisso, autorizo minha participação neste tratamento.

Assinatura do paciente ou representante legal:.....

Datado pelo paciente ou representante legal: ____/____/____

Aprovação do Comitê de Ética

Aprovação do Comitê de Ética

Inventário breve de dor (BPI)

1) Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (cefaléia, dor de dente). 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 de 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 ocorre agora. Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível	
7) Que tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?	
8) Nas últimas 24 horas, qual a intensidade de melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações. Circule a percentagem que melhor demonstra 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 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
Apreciar a vida	Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 interferiu completamente

Questionário de dor McGill (MPQ)

Por favor, circule as palavras que melhor descrevem as características da sua dor:

I. Dimensão Sensorial
<p>1. 1.vibração 2.tremor 3.pulsante 4.Latejante 5.como batida 6.como pancada</p> <p>2. 1.pontada 2.choque 3.tiro</p> <p>3. 1.agulhada 2.perfurante 3.facada 4.punhalada 5.em lança</p> <p>4. 1.fina 2.cortante 3.estraçalha</p> <p>5. 1.beliscão 2.aperto 3.mordida 4.cólica 5.esmagamento</p> <p>6. 1.fisgada 2.puxão 3.em torção</p> <p>7. 1.calor 2.queimação 3.fervente 4.em brasa</p> <p>8. 1.formigamento 2.coceira 3.ardor 4.ferroada</p> <p>9. 1.mal localizada 2.dolorida 3.machucada 4.doida 5.pesada</p> <p>10. 1.sensível 2.esticada 3.esfolante 4.rachado</p>
I. Dimensão Afetiva
<p>11. 1.cansativa 2. Exaustiva</p> <p>12. 1.enjoada 2.sufocante</p> <p>13. 1.amedrontadora 2.apavorante 3.aterrorizante</p> <p>14. 1.castigante 2.atormenta 3.cruel 4.maldita 5.mortal</p> <p>15. 1.miserável 2.enlouquecedora</p>
III. Dimensão Avaliativa
16. 1.chata 2.que incomoda 3.desgastante 4.forte 5.insuportável
IV. Miscelânea
<p>17. 1.espalha 2.irradia 3.penetra 4.atravessa</p> <p>18. 1.aperta 2.adormece 3.repuxa 4.espreme 5.rasga</p> <p>19. 1.fria 2.gelada 3.congelante</p> <p>20. 1.aborrecida 2.dá náusea 3.agonizante 4.pavorosa 5.torturante</p>
Escores:
<p>Nº de descritores escolhidos: _____</p> <p>Soma dos pontos: _____</p> <p>Percentual (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afetiva _____ • Avaliativo _____ • Sensorial _____ • Miscelânea _____

Inventário de Depressão de Beck (IDB)

Neste questionário estão grupos de afirmações. Por favor, leia cada grupo de afirmações com cuidado. Então escolha a única afirmação em cada grupo que melhor descreve o modo como você esteve se sentindo SEMANA PASSADA, INCLUSIVE HOJE! Circule o número ao lado da afirmação que você escolheu. Se várias afirmações no grupo parecem se aplicar igualmente bem, circule cada uma. **Certifique-se de ler todas as afirmações em cada grupo antes de fazer a sua escolha.**

1.
 - 0 Eu não me sinto triste.
 - 1 Eu me sinto triste.
 - 2 Eu me sinto triste o tempo todo e não consigo sair disso.
 - 3 Eu estou tão triste ou infeliz que consigo suportar.
2.
 - 0 Eu não estou particularmente desencorajado em relação ao futuro.
 - 1 Eu me sinto desencorajado em relação ao futuro.
 - 2 Eu sinto que não tenho nada porque esperar.
 - 3 Eu sinto que o futuro não tem esperanças e que as coisas não podem melhorar.
3.
 - 0 Eu não me sinto um fracasso.
 - 1 Eu sinto que falhei mais do que a média das pessoas.
 - 2 Quando olho para trás em minha vida, tudo o que consigo ver é um monte de fracassos.
 - 3 Eu sinto que sou um fracasso completo como pessoa.
4.
 - 0 Eu obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava ter.
 - 1 Eu não gosto das coisas do modo como costumava gostar.
 - 2 Eu não obtenho satisfação real de mais nada.
 - 3 Eu estou insatisfeito ou entediado com tudo.
5.
 - 0 Eu não me sinto particularmente culpado.
 - 1 Eu me sinto culpado durante uma boa parte do tempo.
 - 2 Eu me sinto bastante culpado durante a maior parte do tempo.
 - 3 Eu me sinto culpado o tempo todo.
6.
 - 0 Eu não sinto que estou sendo punido.
 - 1 Eu sinto que posso ser punido.
 - 2 Eu espero ser punido.
 - 3 Eu sinto que estou sendo punido.
7.
 - 0 Eu não me sinto decepcionado comigo.
 - 1 Eu estou decepcionado comigo.
 - 2 Eu estou aborrecido comigo.
 - 3 Eu me odeio.
8.
 - 0 Eu não sinto que seja pior do que qualquer outra pessoa.
 - 1 Eu me crítico pelas minhas fraquezas ou erros.
 - 2 Eu me incrimino o tempo todo pelas minhas falhas.
 - 3 Eu me incrimino por tudo de ruim que acontece.
9.
 - 0 Eu não tenho nenhum pensamento de me matar.
 - 1 Eu tenho pensamentos de me matar, mas não os colocaria em prática.
 - 2 Eu gostaria de me matar.
 - 3 Eu me mataria se tivesse uma oportunidade.
10.
 - 0 Eu não choro mais do que o habitual.
 - 1 Eu choro mais agora do que costumava chorar.
 - 2 Eu choro o tempo inteiro agora.
 - 3 Eu costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo chorar mesmo que queira.

- 11.
- 0 Eu não estou mais irritado agora do que sempre estou.
 - 1 Eu fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava ficar.
 - 2 Eu me sinto irritado o tempo inteiro agora.
 - 3 Eu não fico nem um pouco irritado por coisas que costumavam me irritar.
- 12.
- 0 Eu não perdi o interesse pelas outras pessoas.
 - 1 Eu estou menos interessado nas outras pessoas do que costumava estar.
 - 2 Eu perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
 - 3 Eu perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.
- 13.
- 0 Eu tomo decisões mais ou menos tão bem quanto eu sempre consegui.
 - 1 Eu adio tomar decisões mais do que costumava adiar.
 - 2 Eu tenho maior dificuldade para tomar decisões do que antes .
 - 3 Eu não consigo mais tomar decisão alguma.
- 14.
- 0 Eu não sinto que minha aparência esteja pior do que era.
 - 1 Eu estou preocupado que esteja parecendo velho ou não atraente.
 - 2 Eu sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer não atraente.
 - 3 Eu acredito que pareço feio
- 15.
- 0 Eu consigo trabalhar aproximadamente tão bem quanto antes.
 - 1 É necessário um esforço extra para começar qualquer coisa.
 - 2 Eu tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa.
 - 3 Eu não consigo mais fazer trabalho algum.
- 16.
- 0 Eu consigo dormir tão bem quanto o habitual.
 - 1 Eu não durmo tão bem quanto costumava dormir.
 - 2 Eu acordo 1 a 2 horas mais cedo do que o habitual e acho difícil voltar a dormir.
 - 3 Eu acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
- 17.
- 0 Eu não fico mais cansado que o habitual.
 - 1 Eu fico cansado mais facilmente do que costumava ficar.
 - 2 Eu fico cansado ao fazer quase qualquer coisa.
 - 3 Eu estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18.
- 0 Meu apetite não está pior do que o habitual.
 - 1 Meu apetite não está tão bom quanto costumava ser.
 - 2 Meu apetite está muito pior agora.
 - 3 Não tenho mais nenhum apetite.
- 19.
- 0 Eu perdi pouco ou nenhum peso ultimamente.
 - 1 Eu perdi mais 2,5 kg.
 - 2 Eu perdi mais de 5 kg.
 - 3 Eu perdi mais de 7,5 kg.

Eu estou propositalmente tentando perder peso, comendo menos. Sim _____ Não _____.

- 20.
- 0 Eu não estou mais preocupado sobre a minha saúde do que habitual.
 - 1 Eu estou preocupado com problemas físicos como mal-estares e dores; ou desconforto estomacal; ou constipação.
 - 2 Eu estou muito preocupada com meus problemas físicos e é difícil pensar em outras coisas.
 - 3 Eu estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em mais nada.
- 21.
- 0 Eu não percebi nenhuma mudança recente no meu interesse por sexo.
 - 1 Eu estou menos interessado em sexo do que costumava estar.
 - 2 Eu estou muito menos interessado em sexo agora.
 - 3 Eu perdi completamente o interesse por sexo.

Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky (KPS)

Graduação	Significado
Capaz de executar suas atividades normais, sem necessidade de cuidados especiais.	
100	Normal; ausência de queixas, sem evidências de doença
90	Capaz de realizar atividades normais; sinais e sintomas menos importantes.
80	Atividades normais com esforço; alguns sinais e sintomas
Incapaz de trabalhar; capaz de ficar em casa; capaz de dar conta da maioria das necessidades pessoais; necessidade variável de assistência.	
70	Não requer assistência para cuidados pessoais; incapaz de realizar atividades normais; capaz de cuidar de si próprio.
60	Requer assistência ocasional, mas ainda é capaz de dar conta da maior parte de suas necessidades.
50	Requer considerável assistência e freqüentes cuidados
Incapaz de cuidar de si mesmo; requer ou cuidados institucionais ou hospitalares.	
40	Incapacitado fisicamente; requer cuidados especiais e assistência especial.
30	Severamente incapacitado; indicação e hospitalização, morte não iminente
20	Muito doente, necessitando de hospitalização e cuidados de suporte ativo.
10	Moribundo; processo fatal progredindo rapidamente

EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>grande</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Você se sentiu limitado/a para realizar seu trabalho ou cumprir suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Você se sentiu limitado/a em suas atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido nauseado/a?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Durante a última semana:

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem ficado constipado/a?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu tenso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1 2 3 4 5 6 7

Péssima

Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida global, durante a última semana?

1 2 3 4 5 6 7

Péssima

Ótima