

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

DÉBORA CRISTIANE DA SILVA ANDRADE

*Expressão do fator de crescimento neuronal (FCN), do seu receptor (trk A)  
e dos receptores de estrogênio e progesterona no peritônio pélvico  
em mulheres com dor pélvica crônica*

Ribeirão Preto

2009

DÉBORA CRISTIANE DA SILVA ANDRADE

*Expressão do fator de crescimento neuronal (FCN), do seu receptor (trk A)  
e dos receptores de estrogênio e progesterona no peritônio pélvico  
em mulheres com dor pélvica crônica*

Dissertação apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para obtenção de Título de Mestre em Saúde da Mulher, opção em Ginecologia e Obstetrícia

Área de concentração: Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis

Ribeirão Preto

2009

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Andrade, Débora Cristiane da Silva.

Expressão do fator de crescimento neuronal (FCN), do receptor (Trk-A) e dos receptores de estrogênio e progesterona no peritônio pélvico em mulheres com dor pélvica crônica. Ribeirão Preto, 2009.

88 p.: il.; 30 cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Reis, Francisco José Candido dos.

1. Dor pélvica crônica. 2. Peritônio pélvico. 3. Fator de Crescimento Neuronal (FCN). 4. Receptor trk A. 4. Receptor de estrogênio (RE). 5. Receptor de progesterona (RP).

Nome: Andrade, Débora Cristiane da Silva

Título: Expressão do fator de crescimento neuronal (FCN), do seu receptor (trk A) e dos receptores de estrogênio e progesterona no peritônio pélvico em mulheres com dor pélvica crônica

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

Aprovado em:

Banca examinadora:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

**DEDICO** este trabalho a Deus que sempre nos indica os melhores caminhos, aos meus pais, Nelson e Elza, pelo exemplo de luta, ao meu esposo Neto e minha filha Lune pelo amor, apoio e compreensão

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis, meu orientador, amigo e responsável por este trabalho. Exemplo de luta e determinação.

Ao setor de Vídeo-endoscopia Ginecológica deste Departamento, pelo convívio, pela amizade, pelo companheirismo, pelos ensinamentos e pela contribuição neste trabalho, Professores Antônio Alberto Nogueira, Francisco José Candido dos Reis, Omero Benedicto Poli Neto, Médicos Assistentes Julio César Rosa e Silva, Hermes de Freitas Barbosa, Pós-graduandos Mary Lourdes Montenegro e Liana Gomide.

A todos os professores e médicos assistentes deste e de outros Departamentos que contribuíram para o êxito deste trabalho.

Aos funcionários deste Departamento Ilza, Suelen, Rosane, Reinaldo e Ricardo que contribuem, com carinho, para o desenvolvimento da pós-graduação.

A todos os funcionários, em especial a Sra Sandra, que participaram do preparo do material para análise imunohistoquímica com plena dedicação

A todos os que contribuíram, direta ou indiretamente, para realização deste trabalho

## RESUMO

ANDRADE, D.C.S. **Expressão do fator de crescimento neuronal (FCN), do seu receptor (trk A) e dos receptores de estrogênio e progesterona no peritônio pélvico em mulheres com dor pélvica crônica.** Dissertação (Mestrado). Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2009. 88 f..

Dor pélvica crônica (DPC) afeta grande número de mulheres e seu manejo ainda permanece complexo e insatisfatório. Estudos têm demonstrado um envolvimento do fator de crescimento neuronal (FCN) no processo de cronificação da dor. Participação hormonal neste processo também tem sido aventada, visto autores terem demonstrado influência estro/progestacional sobre nociceptores tanto direta quanto indiretamente através da influência exercida sobre os fatores neurotróficos. Foi objetivo deste estudo, verificar a associação entre a expressão do fator de crescimento neuronal (FCN), seu receptor (trk A) e os receptores de estrogênio e progesterona no peritônio pélvico com a presença de dor pélvica crônica. Para tal foi realizado um estudo transversal incluindo um grupo de 22 mulheres com DPC, 8 com DPC e usuárias de anticoncepcional oral (DPC/ACO) e 7 sem dor. A dor foi analisada pela escala analógica visual (EAV) e questionário de McGill. Foi realizado imunohistoquímica para avaliar FCN e seu receptor trk A, receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP). A expressão de FCN teve média de 5, variando de 0 a 8, no grupo DPC, 5,5 no grupo DPC/ACO variando 3 a 8, e no grupo sem dor de 5 variando de 3 a 8 ( $p>0,05$ ). A expressão de trk A apresentou média de 6, variando de 3 a 8, no grupo DPC, 6 no grupo DPC/ACO, variando de 4 a 8, e 6 no grupo sem dor variando de 4 a 6 ( $p>0,05$ ). A expressão do RE apresentou média 4 no grupo DPC, variando de 0 a 8, 3,5 no grupo DPC/ACO variando de 0 a 8, e 7 no grupo sem dor, variando de 6 a 8 ( $p<0,05$ ). A expressão do RP teve média 6,5 no grupo DPC, variando de 0 a 8, 5 no grupo DPC/ACO, variando de 0 a 7, e 7 no grupo sem dor, variando de 5 a 8 ( $p>0,05$ ). Nossos resultados sugerem um papel anti-nociceptivo do estrogênio no peritônio pélvico de mulheres no menacme, não mediado por expressão de FCN ou trk A.

Palavras-Chave: dor pélvica crônica, peritônio pélvico, fator de crescimento neuronal (FCN), receptor trk A, receptor de estrogênio (RE).e receptor de progesterona (RP).

## ABSTRACT

ANDRADE, D.C.S. **Neuronal growing factor expression (NGF), its receptor (trk A) and estrogen and progesterone receptors in pelvic peritoneum in women with chronic pelvic pain.** Dissertation (Master Degree). Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2009. 88 f.

Chronic pelvic pain (CPP) affects a great number of women and its management still remains complex and unsatisfactory. Studies have shown an involvement of the neuronal growing factor (NGF) in the process of permanence of pain. Hormonal participation in this process has also been put forward, as some authors have demonstrated estrogen/progestational influence under nociceptors direct or indirectly through their influence on neurotrophic factors. This study aimed to verify the association among the expression of neuronal growing factor (NGF), its receptor (TrKA) and the estrogen and progesterone receptors in the pelvic peritoneum with the presence of chronic pelvic pain. A transversal study was carried out including a group of 22 women with CPP, 8 with CPP and users of oral anticonceptual (CPP/OAC) and 7 without pain. The pain was analyzed by the visual analogic scale (VAS) and McGill's questionnaire. Immunohistochemical was performed to evaluate the NGF and its receptor TrKA, estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors. The expression of NGF was an average of 5, varying from 0 to 8, in group CPP, 5,5 in group CPP/OAC varying from 3 to 8, and in the group without pain varying from 3 to 8 ( $p>0,05$ ). The expression of TrKA presented an average of 6, varying from 3 to 8, in the group CPP, 6 in the group CPP/OAC, varying from 4 to 8, and 6 in the group without pain varying from 4 to 6 ( $p>0,05$ ). The expression of ER presented an average of 4 in the group CPP, varying from 0 to 8, 3,5 in group CPP/OAC varying from 0 to 8, and 7 in group without pain, varying from 6 to 8 ( $p<0,05$ ). The expression of PR had an average 6,5 in the group CPP, varying from 0 to 8,5 in the group CPP/OAC, varying from 0 to 7, and 7 in the group without pain, varying from 5 to 8 ( $p>0,05$ ). Our studies suggest an anti-nociceptive role of estrogen in the pelvic peritoneum of women in menopause, not mediated by expression of NGF or TrKA.

**Key words:** chronic pelvic pain, pelvic peritoneum, neuronal growing factor (NGF), trk A receptor, estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR).



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Causas orgânicas de DPC .....	18
Figura 2– Fatores neurotróficos, seus receptores e dependência neuronal .....	23
Figura 3 – Esquema de afinidade de neurotrofinas e respectivos receptores.....	24
Figura 4 – Expressão de FCN em células do tecido conjuntivo do peritônio .....	45
Figura 5 – Expressão do FCN em células endoteliais do peritônio.....	45
Figura 6 – Índice FCN nos grupos com dor, controle e com dor usuárias de ACO .....	46
Figura 7 – Expressão de trk A em células do tecido conjuntivo e endoteliais do peritônio...	47
Figura 8 – Índice trk A nos grupos com dor, controle e com dor usuárias de ACO.....	47
Figura 9 – Expressão do RE nas células do tecido conjuntivo e endoteliais do peritônio .....	48
Figura 10 –Índice RE nos grupos com dor, controle e com dor usuárias de ACO .....	49
Figura 11 –Expressão do RP em células do tecido conjuntivo e endoteliais do peritônio.....	49
Figura 12 –Índice RP nos grupos com dor, controle e com dor usuárias de ACO .....	50

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Casos e controles excluídos .....	33
Tabela 2 - Características das pacientes e antecedentes obstétricos .....	42
Tabela 3 - Antecedentes patológicos e características atuais .....	43
Tabela 4 - Distribuição dos diagnósticos finais das mulheres estudadas .....	44
Tabela 5 - Comparação de parâmetros de expressão do Fator de Crescimento Neuronal (FCN), seu receptor trk A, receptor de estrogênio(RE) e receptor de progesterona (RP) .....	51
Tabela 6 - Correlação de variáveis de medidas de dor e depressão com a expressão do Fator de Crescimento Neuronal (FCN), seu receptor trk A, receptor de estrogênio(RE) e receptor de progesterona (RP) .....	51
Tabela 7 - Correlação das variáveis de medidas da dor com o Inventário de Depressão de Beck.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS

FCN	Fator de Crescimento Neuronal
DCP	Dor Pélvica Crônica
ACO	Anticoncepcional Oral
EAV	Escala Analógica Visual
SNC	Sistema Nervoso Central
CID	Classificação Internacional de Doenças
BDI	Beck Depression Inventory
NT	Neurotrofinas
FNDC	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
SNP	Sistema Nervoso Periférico
CGRP	Gene Regulador de Calcitonina
ECN	Escala de Categoria Numérica
PBS	Phosphat Buffer Saline
IgG	imunoglobulina G
DAB	Diaminobenzidina
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1	Dor .....	15
1.1.1	Fisiopatologia da dor .....	15
1.1.2	Dor pélvica crônica e suas causas.....	16
1.1.3	Aspectos psicossociais.....	19
1.2	Histologia do peritônio .....	20
1.3	Fatores tróficos .....	22
1.3.1	Neurotrofinas .....	22
1.4	Estrogênio e Progesterona .....	26
1.5	Importância do estudo .....	28
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>29</b>
2.1	Geral .....	30
2.2	Específicos.....	30
<b>3.</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	<b>31</b>
3.1	Critérios de inclusão .....	32
3.1.1	Casos.....	32
3.1.2	Controles .....	32
3.2	Critérios de exclusão .....	32
3.3	Variáveis.....	34
3.3.1	Variável dependente .....	34
3.3.1.1	Instrumentos de avaliação da dor .....	34
3.3.2	Variáveis independentes .....	36
3.4	Laparoscopia .....	37
3.4.1	Obtenção de material para o estudo .....	37
3.5	Imunohistoquímica .....	37
3.6	Análise dos resultados .....	39

<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>40</b>
4.1	Características das pacientes .....	41
4.2	Distribuição dos diagnósticos laparoscópicos finais das pacientes estudadas .....	44
4.3	Expressão do FCN no peritônio pélvico .....	45
4.4	Expressão do trk A no peritônio pélvico.....	46
4.5	Expressão do receptor de estrogênio no peritônio pélvico .....	48
4.6	Expressão do receptor de progesterona no peritônio pélvico .....	49
4.7	Comparação dos parâmetros testados pela IHQ entre os grupos com dor, controle e com dor e usuárias de anticoncepcional oral .....	50
4.8	Correlações do FCN, trk A, RE e RP com as escalas de avaliação da dor e depressão .....	51
4.9	Correlação do Índice de Beck com variáveis usadas para medir a dor .....	52
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>63</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>65</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>73</b>

## ***1. INTRODUÇÃO***

---

A dor pélvica crônica (DPC) é um problema ginecológico comum, que afeta milhões de mulheres no mundo, sua prevalência é estimada em 3,8% em mulheres de 15-75 anos, maior que a prevalência de migrânea (2,1%) e similar à de asma (3,7%) e lombalgia (4,1%), (Howard,2003). É responsável por 40% de todas as laparoscopias ginecológicas, cerca de 10% das consultas ginecológicas e 12% de todas as histerectomias realizadas (Howard,1993; Broder et al.,2000; Gambone et al.,2002; Howard,2003).

O conhecimento a respeito da fisiopatologia da dor pélvica crônica ainda é incompleto, e a sua associação com patologias ginecológicas e não ginecológicas, leva à dificuldade em estabelecer o diagnóstico etiológico e a tratamentos muitas vezes limitados à promoção de alívio sintomático, geralmente com resultado insatisfatório (Carter,1999). Diante deste panorama, a realização de estudos visando esclarecer os mecanismos implicados na fisiopatologia da dor pélvica crônica tem grande importância.

As neurotrofinas são fatores de crescimento essenciais para o desenvolvimento e sobrevivência de neurônios centrais e periféricos (Barde,1989). Recentemente tem sido demonstrado que fatores neurotróficos desempenham um papel importante na transmissão da dor, tendo sido detectada na endometriose e na adenomiose, o que sugere a sua participação na perpetuação da dor pélvica crônica (Anaf et al.,2002). A presença de fibras nervosas em aderências pélvicas já foi relatada. Sulaiman et al., identificaram fibras sensoriais em 25 pacientes com aderências pélvicas e abdominais, e vários estudos têm definido o envolvimento de fatores neurotróficos no processo de cronificação da dor, alguns deles com ênfase para o fator de crescimento neuronal (FCN) (Sulaiman et al.,2001).

Também existem algumas evidências da participação hormonal no mecanismo de perpetuação da dor crônica. Do ponto de vista clínico, a DPC ocorre quase que exclusivamente no menarca. Do ponto de vista experimental, os hormônios esteroidais apresentam a capacidade de modular a inflamação neurogênica através de uma variedade de mediadores da inflamação e dor (Bjorling;Wang,2001).

O estrogênio e a progesterona têm a capacidade de aumentar a síntese do fator de crescimento neural de forma diferenciada em diversos órgãos, sendo que esta ação órgão específica provavelmente está relacionada à presença dos seus receptores específicos (Bjorling et al.,2002).

## 1.1 Dor

### 1.1.1 Fisiopatologia da dor

A dor tem por definição, segundo o *International Association for the Study of Pain (IASP)*, “uma experiência emocional e desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial ou descrita nos termos dessa lesão”. Dor é uma qualidade sensorial fundamental que alerta os indivíduos para a ocorrência de lesões teciduais, permitindo que sejam ativados mecanismos de defesa ou de fuga. Ao mesmo tempo que é importante para que sejam feitos diagnósticos, também incapacita o indivíduo e acarreta modificações biológicas danosas no âmbito orgânico, comportamental, social e profissional, o que justifica o esforço para sua prevenção e controle.

Estímulos mecânicos, térmicos e químicos em terminações nervosas livres denominadas nociceptores, são traduzidos em impulsos eletroquímicos, transmitidos ao longo das fibras nervosas para a medula espinhal, e então, aos centros cerebrais, caracterizando a nocicepção. Os sistemas que conduzem os estímulos dolorosos de uma forma mais lenta são aqueles que se comunicam com outras estações intermediárias durante a sua ascendência rumo aos centros superiores, ditos polissinápticos. São os tratos paleoespinalâmico, espinomesencefálico, espinoreticular e proprioespinal, que se comunicam com a formação reticular (hipotálamo e sistema límbico). A formação reticular relaciona-se com outra estrutura localizada no assoalho do quarto ventrículo, o *locus ceruleus*, que parece estar relacionado diretamente às emoções de medo e ansiedade, assim como na modulação da dor. A nocicepção possibilita a avaliação dos aspectos qualitativos e quantitativos dos estímulos, que, em conjunto com circunstâncias fisiológicas, biológicas, culturais, memórias e estados afetivos, emocionais e motivacionais, pode sofrer efeito amplificador ou atenuador de sua expressão. Vários trabalhos revelaram que o estresse, o medo, a ansiedade e a duração da dor interferem no mecanismo de ativação do sistema morfínico envolvido na modulação da analgesia (Teixeira,1997). As endorfinas e outros neuromoduladores da nocicepção são liberados quando o nível de dor é muito intenso e quando há estresse associado. A depressão e a ansiedade também interferem na percepção da dor, por meio de mecanismos inibitórios ou facilitatórios. Vias noradrenérgicas e serotoninérgicas envolvidas no mecanismo de ansiedade e de depressão liberam neurotransmissores que apresentam atividade modificada em situações de dor crônica. A dor, ainda, pode ser gerada por excesso de estímulos ou por hipoatividade do sistema supressor, tal como ocorre em casos de neuropatias periféricas ou centrais.



Todavia a nocicepção, definida como um sinal fisiológico que alerta o sistema nervoso sobre uma agressão tecidual, é diferente da dor que é a percepção sensorial do estímulo nociceptivo. Assim, a dor causa sofrimento, que é a reação emocional à dor, assim como respostas comportamentais.

Podemos classificar a dor por nocicepção, já discutida anteriormente, e a dor por desaferentação que é resultante da interrupção das vias sensitivas periféricas ou centrais, que não fará parte da discussão atual. Também podemos classificar a dor como aguda e crônica. A dor aguda segue a instalação da lesão tecidual, apresenta-se bem delineada espacial e temporalmente, associa-se com alterações neurovegetativas gerais e geralmente desaparece com a resolução do processo patológico. Embora fatores psicológicos e ambientais tenham influência na vivência da dor aguda, raramente atuam como agentes primários, tendo-se observado que alteração emocional mais marcante nesta situação é a ansiedade. A dor crônica é aquela que persiste além do tempo razoável para a cura da lesão causal ou é decorrente de processos patológicos crônicos que a tornam contínua ou recorrente; apresenta-se vaga e mal definida, com duração de meses ou anos e, geralmente, devido à adaptação dos sistemas neuronais, não se associa às anormalidades neurovegetativas gerais, características da dor aguda. Frequentemente sofre marcante influência ou decorre de fatores ambientais incluindo os psicopatológicos. Não tem a função biológica de alerta da dor aguda e habitualmente leva a estresse físico, emocional, econômico e social significativos para o doente e sua família. A alteração emocional associada mais marcante é a depressão. É importante lembrar que, além da classificação de aguda e crônica, temos a dor recorrente, crônica agudizada e crônica progressiva.

Esses dados refletem a complexidade dos sistemas neuronais sensitivos, entretanto, a maioria dos trabalhos fazem referência ao que ocorre em situações de dor aguda, havendo muito poucos dados disponíveis a respeito dos mecanismos de supressão de dor crônica como também sobre as modificações do padrão de atividade dos neurotransmissores nessa situação. É bem provável que os mecanismos envolvidos na manifestação da dor crônica sejam bem diferentes daqueles que se observam na dor aguda.

### **1.1.2 Dor pélvica crônica e suas causas**

Dor pélvica crônica tem por definição dor pélvica não menstrual com duração de no mínimo 6 meses, que é severa o suficiente para causar incapacidade funcional ou requer

tratamento clínico ou cirúrgico (Howard,2003). O prazo de 6 meses é até certo ponto arbitrário, visto que a dor pélvica aguda em aproximadamente 1 mês se resolve, mas quando o processo se estende se torna ele mesmo uma doença e não mais uma manifestação de outras afecções. Em um conceito amplo, a dor pélvica cíclica importante, a dismenorréia, e a dispareunia de profundidade são incluídas como parte dos complexos sintomas da DPC, e desta forma foi considerado neste trabalho. O diagnóstico é complexo, pois a cintura pélvica, que conta com um arcabouço músculo-esquelético, contém a bexiga urinária, a parte terminal dos ureteres que nela penetram, o cólon sigmóide, o reto, o apêndice, o útero, os ovários e as tubas uterinas, sendo estas estruturas inervadas tanto por fibras aferentes, quanto por fibras eferentes, provenientes dos nervos autônomos e somáticos do plexo hipogástrico superior e inferior. A maioria dos órgãos internos do organismo é suprida por fibras algissensitivas que passam juntamente com os nervos viscerais simpáticos para a medula espinhal, daí ascendendo pelo feixe espinotalâmico lateral, junto às fibras algissensitivas da superfície corpórea, o que justifica o fato de, muitas vezes as sensações serem percebidas em locais afastados do órgão que originou a dor. Além deste mecanismo, citado como via visceral verdadeira, há a via parietal, que transmite sensações dolorosas por meio de fibras nervosas que inervam o peritônio parietal e órgãos musculoesqueléticos. Estas, devido à sua condução direta, permitem uma localização mais exata da área lesada (Lamvu;Steege,2006).

Quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos com a manutenção da DPC, Nogueira et al citam: 1) mudanças neuroplásticas que ocorrem no corno posterior da medula espinhal em consequência de mudanças eletrofisiológicas, bioquímicas e metabólicas promovidas pelo estímulo nocivo inicial, devido à liberação de fator de crescimento neural e substância P, que exacerba o primeiro; 2) reflexo víscero-visceral no qual vísceras apresentam sensibilidade cruzada por compartilharem de uma mesma inervação; e 3) reflexo víscero-muscular com sobreposição de sintomas disfuncionais e novos pontos de dor (Nogueira,2006). Lamvu denomina esta convergência viscerosomática e neural de “cross-talk” e explica que fibras viscerais são pobremente mielinizadas ou amielínicas, e, sendo assim, facilmente estimulam fibras aferentes e eferentes somáticas que com elas se cruzam, o que acarreta dificuldade de localização da dor, assim como desordens em estruturas vizinhas aos órgãos que originalmente geraram o estímulo inicial (Lamvu;Steege,2006). Além disso a influência hormonal também tem sido apontada como causa de diferentes respostas nociceptivas entre machos e fêmeas.

São numerosas as desordens que podem levar à DPC. Potenciais causas viscerais incluem os tratos reprodutivo, genitourinário, gastrointestinal, assim como causas somáticas

emblobam ossos, ligamentos, músculos e fáscia pélvicos (Figura 1). Há ainda as desordens psicológicas, e neurológicas centrais e periféricas (Howard,2003).

	Possibilidades diagnósticas
Sistema Gastrointestinal	Síndrome do intestino irritável Doença intestinal inflamatória, colite, doença diverticular Hérnias Constipação, obstrução intestinal crônica intermitente Carcinoma do cólon
Sistema Urológico	Cistite intersticial Cistite/uretrite aguda recorrente, ITU crônica, cistite actínica Urolitíase Síndrome uretral, divertículo/carúncula uretral Neoplasia vesical
Extra-uterina	Endometriose Doença inflamatória pélvica Massas pélvicas e anexiais Aderências
Sistema Genital	Congestão pélvica Distopias e prolapsos genitais
Intra-uterina	Adenomiose Estenose do canal cervical Pólipos, miomas, DIU
Sistema músculo-esquelético	Síndromes miofasciais Espasmo da musculatura do assoalho pélvico Inadequação postural Fibromialgia Síndrome do piriforme Hérnia de disco Neuralgia ílio-inguinal, ílio-hipogástrica, gênero-femoral

Figura 1 - Causas orgânicas de DPC. Modificado de Nogueira et al 2006

Ocasionalmente, quando apenas um órgão ou desordem está implicado, o tratamento pode ser curativo. Mais frequentemente, a DPC está associada a várias afecções, como por exemplo: endometriose, síndrome do intestino irritável, erro postural, e estresse emocional, que podem estar presentes em uma única paciente, o que torna difícil o diagnóstico e a terapêutica. Em muitos casos, o tratamento não é curativo. Por outro lado, não se consegue explicar por que algumas pacientes obtêm a cura, e outras, com problemática semelhante, não. Pode ser que a diferença na resposta seja devida à variações na inervação visceral ou no processo nociceptivo central, fatos estes que ainda requerem estudos.

### **1.1.3 Aspectos psicossociais**

Muitas vezes, a dor surge nos indivíduos com predisposições físicas, genéticas ou constitucionais e, a partir de um conjunto de condições, em determinado momento, passa a se manifestar. O momento em que os fatores desencadeantes ocorrem, frequentemente, coincide com situações de crise na história do sujeito que o deixa vulnerável e o predispõe à manifestação do sintoma (Boguchwal,1999). A dor não deve ser encarada como sendo puramente um problema físico ou mental. A dor é uma experiência e não uma simples doença, sendo que fatores psicológicos influenciam na maneira como o estímulo doloroso é percebido e processado pelo SNC. Há evidências de que mulheres com DPC apresentam com frequência alterações psicológicas importantes, além de história de vida que podem incluir abuso sexual, problemas familiares, divórcio e violência física (Pimenta et al.,2000).

Depressão é um dos muitos preditores de severidade da dor e também um significativo indicador de resposta ao tratamento (Howard,2003). Walker e colaboradores referem o importante papel dos antidepressivos no tratamento coadjuvante da DPC, além das mudanças comportamentais como atividade física e psicoterapia (Walker et al.,1993).

Considera-se que a dor pélvica crônica pode causar prejuízos físicos, psíquicos e sociais, assim como qualquer doença crônica, pois restringe e modifica o convívio diário da paciente com suas rotinas até então estabelecidas. Existem várias causas de origem física para explicar a presença de dor pélvica crônica, porém, acredita-se que o fator psicológico pode estar presente de forma isolada ou concomitante em até 60% dos casos, sendo mais comuns os sintomas de depressão e ansiedade. Pode-se afirmar que todas as experiências humanas, inclusive a dolorosa, costumam envolver componentes físicos e emocionais. O humor pode

ficar comprometido interferindo na interpretação e no relato da dor. O diagnóstico de depressão é basicamente clínico, tendo como parâmetros os critérios definidos pelo DSM-IV9 e/ou Classificação Internacional de Doenças (CID-10). A entrevista clínica é o recurso mais utilizado para realizar o diagnóstico, sendo possível identificar a presença e intensidade da depressão. As escalas de avaliação da depressão foram elaboradas para auxiliar na avaliação dos sintomas e no próprio diagnóstico. Amplamente utilizadas em clínica e em pesquisa, as escalas de avaliação são capazes de medir variáveis tanto da experiência interna, quanto suas manifestações externas. As escalas de avaliação da depressão mais conhecidas e utilizadas são: Inventário de Depressão de Beck, Avaliação Standard de Transtornos Depressivos (SADD), Escala Zung de Auto-avaliação para Depressão, Escala de Hamilton para Depressão, dentre outras (Hamilton,1960). Vários foram os estudos que buscaram verificar a ocorrência de depressão em pacientes com dor crônica, e foi possível comprovar que a maioria desses pacientes apresentava sintomas depressivos. Conclui-se que a depressão é extremamente comum em pacientes com dor crônica, mas a relação entre essas duas condições continua controversa. Tanto a depressão como a dor crônica são formas comuns de somatização e, assim como a dor pode ser uma expressão somática do desconforto psicológico, a depressão pode ser uma resposta à dor crônica (Hamilton,1960).

O Inventário de Depressão de Beck (“Beck Depression Inventory”; BDI), validado em nosso meio, é um instrumento de auto-avaliação que permite discriminar a sintomatologia depressiva, amplamente utilizado, tanto em pesquisa, como em clínica. Em 1996, Gorenstein et al. confirmaram a validade discriminante da versão em português do BDI, pela sua capacidade de diferenciar pacientes deprimidos de ansiosos e de sujeitos normais (Gorenstein;Andrade,1996). Os itens do BDI, utilizados como critérios de avaliação neste estudo para verificar a presença de depressão numa população específica, preenchem os critérios estabelecidos pela Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamentos do CID –10.

## **1.2 Histologia do peritônio**

O peritônio é revestido de epitélio pavimentoso simples que se apóia em uma camada chamada lâmina basal, constituída de proteínas e glicoproteínas. Sob esta camada está a chamada lâmina própria que é composta de tecido conjuntivo e vasos. Esta serve de apoio

aos tecidos epiteliais e prende-se aos tecidos vizinhos, dando aos epitélios uma continuidade com os vários órgãos.

Com raras exceções, os vasos sanguíneos não penetram na camada epitelial, de modo que não há contato direto das suas células com a parede dos vasos. A sua nutrição é feita, geralmente, por difusão dos alimentos através da lâmina basal. Receptores para mensageiros químicos (por exemplo, hormônios, neurotransmissores) que influenciam a atividade das células epiteliais, estão localizados na membrana baso-lateral (superfície baso-lateral celular). Os epitélios, por outro lado são sempre inervados, recebendo terminações nervosas livres, que, às vezes, formam uma rica rede intra-epitelial.

Do ponto de vista estrutural, os componentes do tecido conjuntivo podem ser divididos em três classes: células, fibras e substância fundamental. As células do tecido conjuntivo são: fibroblastos, macrófagos, mastócitos, plasmócitos, células adiposas e leucócitos. Os fibroblastos apresentam citoplasma abundante e alongado e é responsável pela produção de fibras e substância fundamental, tendo, portanto, função estrutural e de cicatrização. Macrófagos são células grandes, responsáveis pela secreção de citocinas e outras moléculas, com função de defesa, fagocitose de substâncias estranhas e bactérias, e também processadoras e apresentadoras de antígenos. Mastócitos são células globosas, grandes e com citoplasma repleto de grânulos que se coram intensamente, liberam moléculas farmacologicamente ativas que participam da defesa e reações alérgicas. Existem duas populações de mastócitos, um encontrado na pele e na cavidade peritoneal, denominado mastócito de tecido conjuntivo, cujos grânulos contêm heparina, e outro tipo celular denominado mastócito da mucosa, que contêm condroitim sulfatado em vez de heparina. Os mastócitos jovens circulam no sangue e penetram nos tecidos através das vênulas e capilares. Plasmócitos são células grandes e ovóides, que têm a função de produzir anticorpos. São pouco numerosos no tecido conjuntivo normal, exceto nos locais sujeitos à penetração de bactérias e proteínas estranhas, sendo também abundantes nas inflamações crônicas, nas quais predominam plasmócitos, linfócitos e macrófagos. Células adiposas que armazenam gordura e leucócitos que participam da defesa e das reações imunológicas.

O tecido conjuntivo propriamente dito pode ser frouxo ou denso. As membranas serosas que revestem as cavidades peritoneais são compostas pelo tecido frouxo, que contém todos os elementos estruturais do tecido conjuntivo propriamente dito, não havendo, entretanto, nenhuma predominância de qualquer dos componentes. Diferente do denso, que possui mais fibras colágenas e oferece maior resistência (Junqueira LC.,2004).

### 1.3 Fatores tróficos

#### 1.3.1 Neurotrofinas

Os fatores tróficos ou de crescimento são moléculas, geralmente proteínas, produzidas por diferentes tipos celulares, que regulam a biologia celular tanto em tecidos embrionários, como adultos (Moris;Vega,2003). Os que atuam sobre o sistema nervoso são denominados fatores neurotróficos. Em mamíferos a família neurotrofinas (NT) consiste de proteínas proteoliticamente processadas e secretadas no espaço extracelular, com papel “trófico” bem estabelecido sobre os neurônios, promovendo o seu crescimento e atuando na prevenção da sua morte no período embrionário (Barde,1989). As NT estão atualmente representadas pelo fator de crescimento neural (FCN), fator neurotrófico derivado do cérebro (FNDC), dois tipos de neurotrofinas (NT) -3 e 4/5 (Pezet;McMahon,2006). Todas são sintetizadas como polipeptídeos precursores, que, através de uma clivagem enzimática, se tornam neurotrofinas homodiméricas maduras, que diferem de acordo com os sítios de expressão e ação neuronal (Hoehner et al.,1995). O FCN atua sobre neurônios do sistema nervoso central e fibras simpáticas e sensoriais de fino calibre do sistema nervoso periférico. O FNDC suporta a sobrevivência e o crescimento de uma variedade de neurônios derivados do sistema nervoso central e periférico, mas não do simpático. As NT-3 e 4/5 parecem ter atuação sobre uma variedade de neurônios (Moris;Vega,2003) (figura 2). A produção de fatores neurotróficos em tecidos periféricos estimula o desenvolvimento pré-natal da inervação intrínseca e também parece modular a plasticidade neural em adultos (Bjorling et al.,2002). Os efeitos das NTs não são específicos para um único tipo neuronal. Uma mesma NT pode atuar sobre diferentes populações neuronais, assim como distintas NTs atuam sobre uma mesma estirpe neuronal. As NTs são sintetizadas em tecidos vizinhos aos neurônios sobre os quais atuam (paracrinia), pelos próprios neurônios (autocrinia), ou ainda veiculadas pelo sangue até os neurônios sensíveis a elas (endocrinia). Estas NTs atuam sobre as células sensíveis por meio de dois tipos de receptores: os de alta afinidade, os trks, e os de baixa afinidade, os p75. Os receptores trk são glicoproteínas transmembrana com atividade tirosinaquinase intracitoplasmática, com atividade específica e se apresentam assim: FCN para trk A, BDNF e NT-4/5 para trk B, NT-3 para trk C e trk A com menor afinidade (Shibayama;Koizumi,1996) (figura 3).

Trk A se expressa em uma subpopulação de neurônios sensitivos (nociceptivos e termoceptivos) e simpáticos no sistema nervoso periférico (SNP), e nos neurônios

colinérgicos da região basal do cérebro. Trk B está relacionado a neurônios sensitivos táteis e alguns motoneurônios espinhais. Trk C, finalmente, se expressa em neurônios proprioceptivos espinhais e alguns motoneurônios. Quanto ao receptor de baixa afinidade, o p75, este é capaz de ligar a todas NTs com semelhante afinidade e tem uma distribuição muito ampla no sistema nervoso central (SNC) e no SNP (Hoehner et al.,1995).

---

Neurotrofinas, receptores e dependência neuronal\*

---

Neurotrofinas	Receptores	Neurônios afetados
FCN	trk A, p75	Fibras sensitivas pequenas Simpáticas Colinérgicas centrais Motoneurônios
FNDC	trk B, p75	Fibras sensitivas medianas Dopaminérgicos (substância negra) Colinérgicas centrais Motoneurônios
NT-4/5	trk B, p75	Fibras sensitivas grossas Dopaminérgicos (substância negra)
NT-3	trk C, p75	Motoneurônios Fibras sensitivas grossas

\* Modificada de (Moris;Vega,2003)

FNDC = fator de crescimento derivado do cérebro, FCN = fator de crescimento neural,  
NT-3 = neurotrofina-3, NT-4/5 = neurotrofina-4/5.

---

Figura 2 - Neurotrofinas, seus receptores e dependência neuronal.

A família de neurotrofinas nem sempre apresenta apenas ação neuroprotetora. Por exemplo, a ativação de alguns receptores durante o desenvolvimento neuronal precoce bloqueia a apoptose e promove a sobrevivência e diferenciação celular. Já em neurônios adultos, caso o receptor p75 seja expressado na ausência de trk A ou se a razão p75/trk A for alta, podem promover apoptose (Chao,2003; Barde,2004).



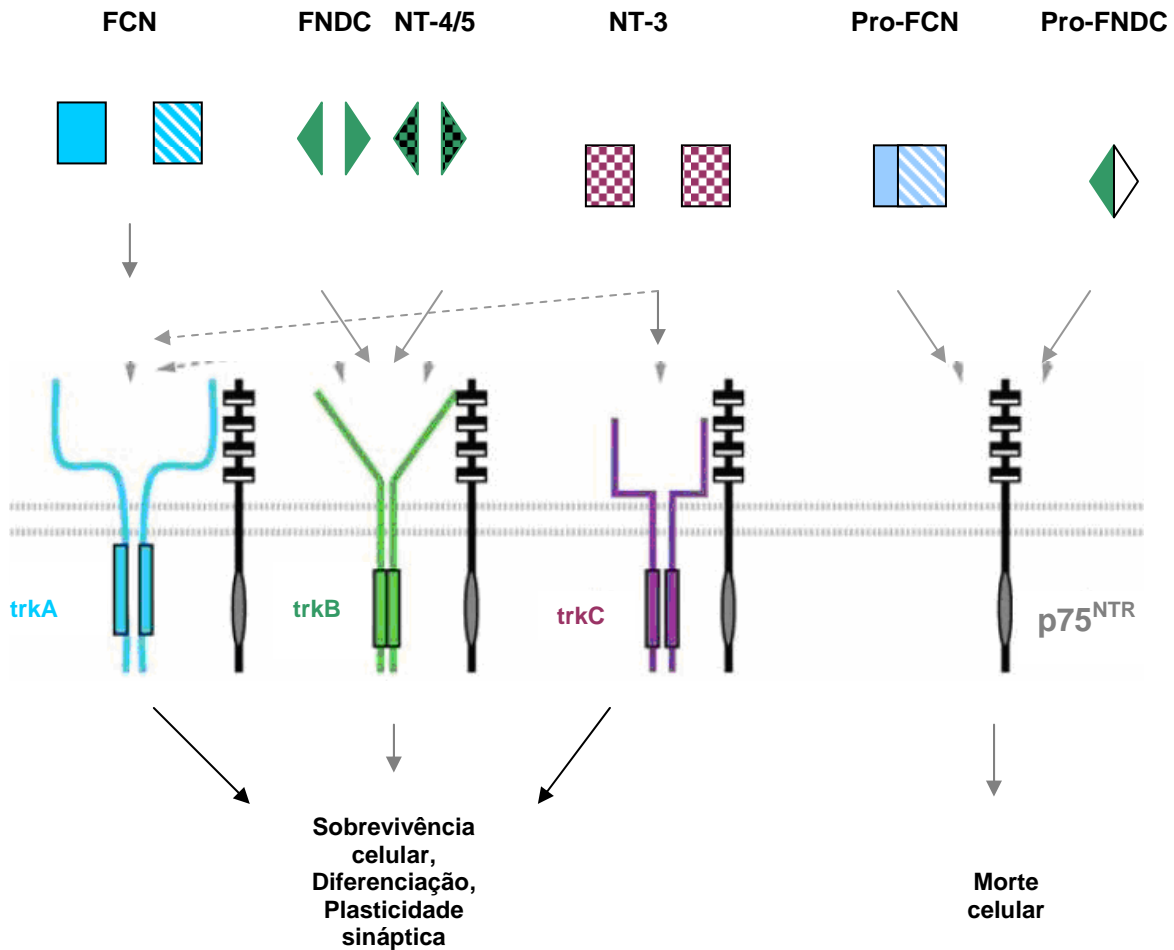


Figura 3 - Esquema da afinidade das neurotrofinas e respectivos receptores com a resposta intracelular. FCN, fator crescimento neural; FNDC, fator neurotrófico de desenvolvimento cerebral; NT-4/5, neurotrofina 4/5; NT-3, neurotrofina 3; trk, tropomiosina receptor quinase; p75 NTR, receptor da família dos receptores de necrose tumoral. (adaptado de Pezet, S. and S. B. McMahon. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006; (29)507-38).

O FCN foi o primeiro fator neurotrófico a ser descoberto quando sarcoma de rato foi implantado na asa de embrião de galinha. Ele foi isolado e identificado como uma proteína solúvel, que induzia hipertrofia nos gânglios sensoriais (Levi-Montalcini;Hamburger,1951). O primeiro clone cDNA de FCN foi isolado da glândula submandibular de rato macho adulto, em 1983 por Scott et al e Ullrich et al. (1983) (Barde,1989). A síntese da proteína de FCN passa por duas formas precursoras que, sintetizadas por variadas linhagens celulares, por meio de enzimas like-tripsinas, são clivadas para chegar às suas formas ativas. Uma variedade de células como epidermais, de músculo liso e de hipocampo, apresentam as enzimas capazes de completar o processamento do FCN. Dependendo do tecido, o FCN é estocado em vesículas e liberado através de mecanismos cálcio dependente (Edwards et al.,1988). Como referido

anteriormente o FCN interage com duas classes de receptores de membrana: o trk A produto proto-oncogene p140trk A que possui atividade tirosina quinase íntinseca, e um receptor secundário, o p75NTR, que pertence à família de receptores do fator de necrose tumoral (Descamps et al.,2001). A estimulação da sobrevivência e diferenciação de células neuronais foi primariamente apresentada. Embora se conheça o papel trófico do trk A, a função do p75 permanece controversa, havendo evidências de que ele possa atuar tanto na diferenciação, como na morte celular, dependendo do tecido que o expressa. Em alguns casos, o p75 causa apoptose, sempre em resposta ao FCN; entretanto em outros casos, atua como protetor da morte celular (Descamps et al.,2001). Como no sistema nervoso periférico o FCN é seletivamente trófico para neurônios sensoriais de pequeno calibre e para neurônios de gânglios simpáticos, isto sugere um envolvimento crítico do FCN como mediador neuronal de sensação dolorosa, visto que estes neurônios são largamente envolvidos com a nocicepção. A observação de que FCN pode estimular a expressão da substância P e peptídeo gene-regulador de calcitonina (CGRP), neuropetideos envolvidos em modulação central na transmissão de dor, evidenciou a noção que FCN pode afetar a sensação de dor (Kessler;Black,1980; MacLean et al.,1989). A importância do FCN tem sido ressaltada em recentes observações nas quais todos os casos de insensibilidade congênita para dor (neuropatia autonômica e sensorial humana tipo IV) são causados por mutações no trk A (Indo,2001). O fato é que durante seu desenvolvimento, o sistema nociceptivo periférico requer o FCN para sobreviver; assim, os indivíduos envolvidos não apresentam o caminho para a detecção da dor, como observado em macacos que nascem com mutação na qual não são produzidos FCN ou trk A que não apresentam resposta ao estímulo doloroso, embora morram logo após o nascimento (Pezet;McMahon,2006). Contrariamente, macacos transgênicos que superexpressam o FCN na pele no período pós-natal, apresentam números supranormais de neurônios nociceptivos, e, na fase adulta, apresentam uma sensibilidade aumentada ao calor (Pezet;McMahon,2006). Em humanos, a injeção de FCN subcutânea ou intramuscular leva à hiperalgesia no local dentro de minutos e persistente por algumas horas. Injeções intravenosas resultam em dor profunda generalizada, que pode durar dias (Svensson et al.,2003). Anticorpos que neutralizam o FCN têm sido usados em *trials* clínicos pelo seu potencial analgésico. Dentre muitos exemplos recentes, em um modelo experimental de dor causada por câncer ósseo, foi utilizado um anti-corpo neutralizador de FCN e se observou um efeito analgésico semelhante a 30 mg/kg de morfina (Pezet;McMahon,2006). Há diversos trabalhos nos quais foi observado a correlação entre o aumento dos níveis do FCN nos tecidos doentes e o grau de dor relatado pelo paciente,

sugerindo assim que a interferência farmacológica na interação FCN/trk A deverá ser o caminho para a antihiperalgésia da dor inflamatória (Pezet;McMahon,2006).

Está claro atualmente que o FCN tem sua regulação alterada em muitos casos de dor crônica, particularmente em tecidos inflamados, atuando como um mediador algogênico inflamatório. Na presença de muitas formas de inflamação experimental ou patológica, níveis de FCN são produzidos extraordinariamente por mastócitos e macrófagos. Por sua vez o FCN liberado pode ter uma ação direta sobre os nociceptores, mas também indireta, estimulando a degranulação de mastócitos que liberam diversos mediadores farmacológicos ativos como histamina, proteoglicanas (heparina e condroitin sulfato E), proteases neutras (triptase, quimase, carboxipeptidase A, catepsina G) e citocinas (interferons, interleucinas, fator de crescimento tumoral alfa, fator de crescimento fibroblástico básico e o próprio FCN), dentre outros, os quais desempenham um importante papel nas reações de hipersensibilidade. (Anaf et al.,2006; Pezet;McMahon,2006).

O FCN também modula funções viscerossensoriais, fato este dedutível, uma vez que uma grande proporção de fibras aferentes viscerais expressam trk A (Bennett et al.,1998). É importante ressaltar que fibras decorrentes do nervo vago não apresentam trk A, não dependendo assim do FCN para sua sobrevivência, embora necessitem de outras neurotrofinas. Atualmente acredita-se que neurotrofinas não regulam apenas células neuronais, mas apresentam papel na diferenciação e proliferação de tecidos não neuronais como cardiovasculares, imunitários, endocrinológicos e reprodutivos (Salas et al.,2006). Foi demonstrada a sua participação na proliferação de células cromafins, linfócitos e queratinócitos, assim como em células cancerosas de mama e próstata (Descamps et al.,2001). Também foi detectada sua presença em mesênquima vascular, sugerindo atuação direta no músculo liso vascular (Donovan et al.,1995). Foi demonstrada uma expressão aumentada do FCN na parede vesical, levando a uma hiperreflexia, que é consistente com a ação excitatória do FCN em neurônios sensoriais vesicais (Lamb et al.,2004; Sasaki et al.,2004).

#### **1.4 Estrogênio e Progesterona**

Du et al mostrou que a proteção estrogênica do sistema cardiovascular se faz por meio da atuação sobre o sistema nervoso autonômico e que provavelmente isto se dá pelo controle das neurotrofinas (Du et al.,1995; Kaur et al.,2007). Ren et al demonstraram a

presença de FCN e seus receptores trk A e p75 em ovários, trompas e útero de cabras, sugerindo que o FCN deve ter um papel na regulação da função reprodutiva (Ren et al.,2005). Foi demonstrado que esta regulação se dá por meio de uma interação hormonal estro-progestativa. As concentrações de trk A em cérebro de ratas se apresentaram variáveis durante o ciclo estral, coincidindo com o aumento no pico estrogênico, o que sugere a influência estrogênica sobre a expressão do FCN (Gibbs,1998). Miranda et al demonstraram uma interação de estrogênio/neurotrofinas sobre receptores ERs e trk A co-localizados em neurônios centrais, de forma a levar a uma regulação positiva entre eles durante o desenvolvimento do SNC, e envolvimento em patologias cognitivas da fase senil (Miranda et al.,1994). O estrogênio afeta de várias formas a função e sobrevivência neuronais, incluindo síntese proteica, sinalização intracelular e interação com neurotrofinas, protegendo o cérebro de danos por trauma ou doenças degenerativas (Blacklock et al.,2005). Também uma regulação positiva do estrogênio sobre o trk A foi encontrada em neurônios sensoriais da raiz do gânglio dorsal (Bjorling et al.,2002). Menos se sabe sobre a regulação esteroidal em tecidos periféricos não neurais; porém, deve-se lembrar a redução na densidade da inervação simpática uterina no período gestacional. Todos os receptores neurotróficos estão expressos nos ovários de mamíferos. Em ovários de ratas peripuberais, o FCN foi expresso em células tecais e folículos antrais, apresentando aumento em resposta às gonadotrofinas, o que sugere uma participação deste na ruptura folicular (Salas et al.,2006). Ainda em relação à resposta vesical, vale ressaltar que a cistite intersticial, tem seus sintomas agravados no período perimenstrual. A estimulação com FCN combinado à gonadotrofinas coriônicas em macacas imaturas levou à hipertrofia uterina (Akasu et al.,1970). Macacas ooforectomizadas e tratadas com reposição estro-progestacional tiveram seus níveis de FCN aumentados no útero, glândulas salivares e coração(Bjorling et al.,2002).

Estas observações sugerem uma influência estro-progestacional sobre a expressão do FCN/trk A em órgãos periféricos, e a flutuação destes, em resposta hormonal, pode ter um crítico papel na plasticidade neural e nocicepção.

Existem duas isoformas de receptores de estrogênios o RE2 alfa e RE2 beta que são produzidos por dois diferentes genes, enquanto que os receptores de progesterona RP4 tipo A e RP4 tipo B são produzidos por um mesmo gene (Kastner et al.,1990). Os receptores de estrogênio existem primariamente nos tecidos femininos específicos, tais como útero, vagina e mama, e também podem se expressar em cérebros, parede dos vasos e células musculares lisas. O alfa predomina no núcleo celular das células do ovário, hipófise, mama, adrenal e testículos. Já o beta está na próstata, bexiga, esqueleto, endométrio e

espermatogônias humanas. O receptor beta tem homologia com o RE2 alfa e, conseqüentemente pode ter funções de receptor alfa. Os RE2 são cooperativos, sendo possível que RE2 beta tenha um importante papel no mecanismo de controle que norteia os efeitos de RE2 alfa, o que explicaria porque os estrógenos aumentam a proliferação de células do útero e mama.

O número de receptores de estrogênio e progesterona varia de acordo com a intensidade e a duração dos estímulos hormonais precedentes, grau de diferenciação celular, fatores genéticos e alterações patológicas. Os hormônios podem diminuir o número de receptores por meio de taquifilaxia ou “*down regulation*”, o que explica a ausência de resposta hormonal em algumas células. A progesterona inativa seu próprio receptor, além de diminuir os receptores de estrogênio, enquanto que o estrogênio aumenta o número do seu próprio receptor e dos receptores de prolactina e progesterona. Demonstrou-se que a atividade biológica de RE2 é pré-requisito para a síntese de RP4 (Nisolle et al.,1994).

### **1.5 Importância do estudo**

A importância da dor pélvica no contexto da atenção à saúde da mulher, o limitado conhecimento a respeito dos mecanismos envolvidos, a dificuldade na condução das pacientes e os elevados índices de insucesso terapêutico justificam estudos visando o esclarecimento dos fenômenos fisiopatológicos envolvidos na sua gênese. Existem evidências da participação de fatores neurotróficos no mecanismo de perpetuação da dor crônica e de que a sua modulação seja dependente de estimuladores hormonais como estrogênio e progesterona. A expressão do FCN já foi demonstrada na endometriose e adenomiose (Anaf et al.,2002). Estes dados nos permitiram planejar um estudo controlado para verificar a importância da expressão do FCN, do seu receptor de elevada afinidade (trk A), dos RE e dos RP nas diversas condições associadas à dor pélvica, assim como sua importância na determinação das características da dor manifestada. A existência de um grupo controle e a avaliação detalhada das características da dor constituem os pontos originais deste estudo.

## ***2. OBJETIVOS***

---

## 2.1 Geral

Verificar a associação entre a expressão do fator de crescimento neuronal (FCN), seu receptor (trk A) e os receptores de estrogênio e progesterona no peritônio pélvico com a presença de dor pélvica crônica em seu conceito amplo incluindo dor acíclica, dismenorréia e dispareunia profunda

## 2.2 Específicos

Verificar a associação entre a expressão do FCN no peritônio pélvico e sua associação com a dor pélvica crônica.

Verificar a associação entre a expressão da trk A no peritônio pélvico e sua associação com a dor pélvica crônica.

Verificar a associação entre a expressão do RE e RP no peritônio pélvico e sua associação com a dor pélvica crônica.

### ***3. CASUÍSTICA E MÉTODOS***

---



Este estudo tipo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, e de todas as pacientes foi obtido um consentimento informado para participação (ANEXO A).

Foram colhidas amostras de peritônio visceral retrouterino entre os ligamentos uterossacos de 22 mulheres com dor pélvica crônica, de 8 mulheres com dor pélvica crônica usuárias de anticoncepcional oral, e 7 mulheres sem dor pélvica, que foram submetidas à laparoscopia no período de setembro de 2006 a novembro de 2007.

### **3.1 Critérios de inclusão**

#### **3.1.1 Casos.**

Foram incluídas pacientes consecutivamente selecionadas para laparoscopias devido à queixa inicial de DPC.

#### **3.1.2 Controles**

Foram incluídas consecutivamente pacientes também selecionadas para laparoscopias devido a massas pélvicas sem características sugestivas de malignidade em exames prévios e sem sinais de processo inflamatório agudo.

### **3.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos inicialmente os casos ou controles com diagnóstico final de processo infeccioso agudo ou câncer, portadoras de dispositivos intra uterinos e na pós menopausa. Considerando a menor expressão média do FCN descrita para endometriose peritoneal como  $65 \pm 9$  (Score - H) e que uma redução de 20% poderia ser considerada clinicamente significativa. Para um *power* de 90% e  $\alpha < 0,05$  o número estimado de pacientes em

cada grupo seria 12 para cada grupo. Planejamos incluir pelo menos 30 mulheres com dor pélvica crônica e 15 controles, e de fato, inicialmente incluímos 39 casos e 14 controles, mas devido a complexidade de pacientes com DPC, resolvemos parear melhor os casos, e para tal, também excluimos usuárias de outras medicações hormonais que não anticoncepcionais combinados orais das pacientes com dor e nas controles excluimos o uso de quaisquer medicações hormonais, conforme tabela 1. Alguns casos foram excluídos por insuficiência do material.

Tabela 1 - Casos e controles excluídos

	<b>Motivo</b>	<b>RE</b>	<b>RP</b>	<b>FCN</b>	<b>Trk A</b>
<b>Caso 1</b>	Usuária de mirena	8	8	7	8
<b>Caso 5</b>	Material insuficiente	4	8	6	Não realizado
<b>Caso 7</b>	Material insuficiente	8	6	0	Não realizado
<b>Caso 11</b>	Usuária de GNRH	0	8	0	6
<b>Caso 12</b>	Usuária de GNRH	7	8	6	7
<b>Caso 13</b>	Usuária de progestágeno	5	8	6	8
<b>Caso 14</b>	Usuária de progestágeno	0	0	4	4
<b>Caso 24</b>	Usuária de progestágeno	0	4	4	7
<b>Caso 39</b>	Material insuficiente	Não realizado	Não realizado	5	7
<b>Controle 1</b>	Usuária de ACO	0	0	0	7
<b>Controle 3</b>	Usuária de ACO	7	8	6	7
<b>Controle 4</b>	Usuária de ACO	0	6	0	5
<b>Controle 5</b>	Sem avaliação completa (Virgem)	0	0	0	4
<b>Controle 7</b>	Material insuficiente	Não realizado	Não realizado	0	5
<b>Controle 10</b>	Usuária de ACO	8	8	0	6
<b>Controle 13</b>	Usuária de ACO	7	8	4	6

### **3.3 Variáveis**

#### **3.3.1 Variável dependente**

A variável dependente foi a presença de dor. Para sua análise foram utilizados instrumentos de mensuração de dor para avaliação de dor acíclica.

##### **3.3.1.1 Instrumentos de avaliação da dor**

É possível definir a dor como uma experiência subjetiva que pode estar associada a dano real ou potencial nos tecidos. Independente da aceitação dessa definição, a dor é considerada como uma experiência genuinamente subjetiva e pessoal. A percepção de dor é caracterizada como uma experiência multidimensional, diversificando-se na qualidade e na intensidade sensoriais, sendo afetada por variáveis afetivo-motivacionais. Por ser uma experiência subjetiva, a dor não pode ser objetivamente determinada por instrumentos físicos como aqueles que, por exemplo, mensuram o peso corporal, a temperatura, a altura, a pressão sanguínea e o pulso. Em outras palavras, não existe um instrumento padrão que permita a um observador externo, mensurar de forma objetiva essa experiência interna, complexa e pessoal. Vários métodos têm sido utilizados para mensurar a percepção/sensação de dor. Alguns métodos tentam avaliar a intensidade dor, considerando-a como entidade simples, única e unidimensional, mas outros a consideram como uma experiência multidimensional, composta também por fatores afetivo-emocionais. Os instrumentos unidimensionais são designados para quantificar apenas a severidade ou a intensidade da dor e têm sido usados frequentemente em hospitais e/ou clínicas para se obterem informações rápidas, não invasivas e válidas sobre a dor e a analgesia. Exemplos desses instrumentos são as escalas de categoria numérica/verbal (ECN) e a escala analógico-visual (EAV), que são frequentemente empregadas em ambientes clínicos, por serem de aplicação fácil e rápida.

No presente estudo, inicialmente submetemos as paciente a um protocolo de avaliação clínica (ANEXO B) e solicitamos que respondessem a um questionário de dor (ANEXO C). Para graduar a severidade da dor de forma unidimensional, utilizamos a EAV, que consiste de uma reta de 10 cm, com 11 pontos, onde, no ponto à extrema esquerda, o zero

indica ausência de dor e no ponto à extrema direita o 10 indica a pior dor imaginável (ANEXO D).

Os instrumentos multidimensionais, de outro lado, são empregados para avaliar e mensurar as várias dimensões da dor a partir de diferentes indicadores de respostas e suas interações. As principais dimensões avaliadas são a sensorial, a afetiva e a avaliativa. Algumas escalas multidimensionais incluem indicadores fisiológicos, comportamentais, contextuais e, também, os auto-registros por parte do paciente. Exemplo desse instrumento é a escala de descritores verbais diferenciais, o Questionário McGill de avaliação da dor, que é o instrumento mais utilizado para se avaliar outras características da dor além da intensidade, tendo sido elaborado para fornecer medidas quantitativas da dor que possam ser tratadas estatisticamente, permitindo a comunicação das qualidades sensoriais, afetivas e avaliativas do fenômeno doloroso (Reading,1982). Este questionário tem índices de validade e confiabilidade estabelecidos e poder discriminativo entre os diversos componentes da dor segundo Melzack (1975), assim como uma proposta de adaptação para a língua portuguesa de Pimenta e Teixeira (1996) (Melzack,1975). Em 1987 Melzack publicou a versão reduzida do McGill, que, mais simplificada, segundo Dudgeon et al, mostrou ser tão eficaz quanto à forma longa. (Melzack,1987; Dudgeon et al.,1993).

A severidade da dor acíclica foi sistematicamente analisada por meio do Questionário Multidimensional de McGill (ANEXO E) em sua forma completa, que, estabelecido por Melzack (1975), utiliza 78 descritores (palavras) organizados em 4 grandes grupos de 20 subgrupos que descrevem os componentes sensoriais (sensitivo-discriminativo, afetivo-motivacional, cognitivo-avaliativo e miscelânea). O grupo sensorial-discriminativo (subgrupo 1 a 10) refere-se às propriedades mecânicas, térmicas, de vividez e espaciais da dor; o grupo afetivo-motivacional (subgrupos 11 a 15) descreve a dimensão afetiva nos aspectos de tensão, medo e respostas neurovegetativas; os descritores do componente cognitivo-avaliativo (subgrupo 16) permitem, ao doente, expressar a avaliação global da experiência dolorosa. Os subgrupos de 17 a 20 compreendem itens de miscelânea. Cada subgrupo é composto por 2 a 6 descritores qualitativamente similares, mas com nuances que os tornam diferentes em termos de magnitude. Assim para cada descritor corresponde um número que indica sua intensidade. Dispostos para gerar um índice de dor baseado na somatória dos valores que são atribuídos a cada palavra escolhida, o índice de dor obtido tem o valor máximo possível de 78, pois o paciente só pode escolher, no máximo, uma palavra para cada subgrupo.

### 3.3.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes analisadas para melhor avaliação da dor foram: idade; estado civil, classificado como solteira, casada ou separada que englobava as mulheres separadas judicialmente ou não; escolaridade, dividido como um primeiro grupo com tempo de estudo até oito anos e outro com mais de oito anos; número de partos normais e cesareanos, que classificamos de 0, 1-2 e maior que 2; número de abortos, com categorias de 0 e 1-2 apenas, porque nenhuma paciente relatou mais que 2 abortos; complicações pós-parto; abuso sexual na infância; patologias ginecológicas prévias; patologias gerais prévias; cirurgias pélvicas prévias; exame físico, com ênfase para presença de dor e/ou massa; dismenorréia severa, avaliada por meio do sistema multidimensional de Andersch e Milsom (1982) (ANEXO C), que descreve a dor conforme a limitação ao trabalho, a coexistência de sintomas sistêmicos e a necessidade de uso de analgésicos: 0- ausência de dor; 1- leve, que não prejudica a atividade diária, com uso eventual de medicação; 2- moderada, que afeta a atividade diária, responsiva à medicação, e com absenteísmo raro; 3- severa, com limitação importante da atividade diária, com freqüente absenteísmo, acompanhada por cefaléia, fraqueza, náuseas, vômitos e/ou diarreia, sendo freqüente o uso de medicação, com pouca resposta. A dispareunia profunda que teve sua presença e severidade avaliadas por meio da escala de Biberoglu e Behrman (1981) (ANEXO C) que caracteriza a dor de acordo com a limitação da atividade sexual: 0- ausente; 1- leve, dor tolerável, que não leva à interrupção da relação sexual; 3- severa, dor que impede a relação sexual. A depressão foi avaliada pelo Inventário de Depressão de Beck (“Beck Depression Inventory”; BDI), (ANEXO F), composto de 21 itens que gradua sintomas e atitudes, no qual a intensidade varia de 0 a 3 e referem-se à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, auto-depreciação, 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 e diminuição da libido (Gorenstein,1998). O diagnóstico final laparoscópico também foi considerado, assim como as expressões imunohistoquímicas de FCN, seu receptor trk A, o RE e RP.

### **3.4 Laparoscopia**

As laparoscopias foram realizadas sob anestesia geral, em posição de Trendelenburg, com equipamento Storz (Tuttlingen, West Germany), tendo sido realizada punção na cicatriz umbilical com trocarte de 10 mm para introdução da sonda ótica e duas ou três punções supra-púbicas auxiliares com trocartes de 5 mm, além de canulação uterina para mobilização do órgão. Inicialmente, foi realizado um inventário da cavidade abdominal, com atenção para o fluido peritoneal (cor, características, quantidade) e para as vísceras abdominais (intestinos delgado e grosso, apêndice, fígado, vesícula, baço, estômago, diafragma). A seguir, foi feita a inspeção sistemática do fundo de saco anterior, face uterina anterior, ligamentos redondos, trompas, ovários, fossas ováricas, superfície uterina posterior, ligamentos uterossacos e sigmóide. Para a adequada inspeção dos ovários ou fundo de saco de Douglas comprometidos por aderências, procedeu-se previamente sua adesiólise.

#### **3.4.1 Obtenção de material para o estudo**

Foi injetado soro fisiológico sob o peritônio parietal entre os ligamentos útero-sacos, de forma a produzir uma elevação de todo o tecido, e então foi removida uma porção correspondente a aproximadamente 1cm<sup>2</sup>. O procedimento foi documentado em fita S-VHS para todas as pacientes.

O material obtido dos casos e dos controles foi fixado em formaldeído 4% por 12 horas e então incluído em parafina. Para cada espécime foram obtidos cortes de 4  $\mu$  para os estudos de imunohistoquímica.

### **3.5 Imunohistoquímica**

A imunohistoquímica baseia-se na demonstração da reação antígeno-anticorpo, com objetivo de caracterizar de maneira mais precisa as células, agentes infecciosos e macromoléculas. O antígeno é definido como qualquer molécula capaz de gerar uma resposta

imunológica com produção de anticorpos. O epitopo de um determinante antigênico é uma pequena porção do antígeno que se liga ao anticorpo. Já a antigenicidade é a capacidade de um determinado antígeno de ligar-se especificamente à um anticorpo. A ligação antígeno-anticorpo depende da estrutura terciária dos sítios de ligação do epitopo e do anticorpo, podendo-se concluir que esta pode ser alterada pela manipulação do tecido.

O passo inicial para imuno-histoquímica foi a desparafinização do material em estufa a 57° em overnight e a seguir hidratação em sucessivos banhos em álcool, água destilada e Phosphat Buffer Saline (PBS) a 0,02M com pH 7,2. Para bloqueio da peroxidase endógena foi feita incubação com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3% em PBS 0,02 M e pH 7,2 por 30 minutos à temperatura ambiente. O método de recuperação antigênica aplicado para o FCN e seu receptor, foi através de incubação com tampão citrato 10 mM em pH 6,0 na panela à vapor Optisteam Plus por 15 minutos. Para os receptores de estrogênio e progesterona, a recuperação antigênica foi por meio da incubação com Tampão Tris EDTA (10mM Tris Base, 1 mM EDTA, pH 9.0). O bloqueio de ligações não específicas foi conseguido com Protein Block do Kit Novolink Polymer Detection System (Novocastra Reagents – Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). As características e diluições dos anticorpos primários foram respectivamente: a imunoglobulina (igG) policlonal de coelho anti-TrkA (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA) específico contra um epitopo correspondente ao aminoácido 763 da Trk gp 140 humana, na diluição 1/100; anticorpo policlonal (igG) de coelho anti-NGF (Santa Cruz) específico contra epitopo H-20 da cadeia de FCN humana na diluição 1/200; imunoglobulinas de rato anti-estrogênio receptor-alfa e anti-estrogênio receptor-beta na diluição de 1/100; e imunoglobulina de rato anti-progesterona receptor na diluição de 1/100 (Santa Cruz). A seguir foi aplicado Post Primary Block do Kit acima citado (Novocastra) para ativar a penetração do polímero subsequente, Polymer (Novocastra) que reconhece os anticorpos primários ligados ao tecido. Os tecidos foram ainda incubados com diaminobenzidina (DAB) a 10mg/ml, que reagindo com a peroxidase, produz um precipitado visível, de cor castanha, no local do antígeno. Finalmente são contrastados com hematoxilina, desidratados e diafinizados. Como controles negativos foram utilizados os mesmos tecidos, sem adicionar os anticorpos primários. Para controles positivos foram usados cortes de Schwannoma e neurofibroma, que expressam naturalmente FCN e seu receptor, e cortes de carcinoma ductal que apresentaram positividade para receptor de estrogênio e progesterona acima de 90%.

Para avaliação da expressão do FCN, do seu receptor e do RE e RP, foi utilizado um escore que representa uma estimativa da proporção de células coradas (nenhuma: escore

0;  $< 1/100$ : escore 1;  $1/100$  a  $1/10$ : escore 2;  $1/10$  a  $1/3$ : escore 3;  $1/3$  a  $2/3$ : escore 4 e  $> 2/3$ : escore 5. Também foi avaliada a intensidade da coloração por meio do seguinte escore: nenhuma: 0; fraca: 1; intermediária: 2 e forte: 3. A seguir foi feita a somatória dos escores da proporção e intensidade, resultando em um mínimo 0 e um máximo 8 (Harvey et al.,1999). As lâminas foram avaliadas por 2 profissionais, que não tinham conhecimento a respeito de qual grupo de pacientes a lâmina pertencia.

### **3.6 Análise dos resultados**

A confecção do banco de dados e das planilhas para a análise estatística, tabelas e gráficos, foram realizadas com auxílio dos aplicativos FileMaker Pro 8 Advanced e Microsoft Excel 2003. O aplicativo Microsoft Word® versão 7.0 foi o editor de texto. Os dados de identificação pessoal foram codificados e mantidos sob sigilo. Os cálculos foram efetuados em planilhas construídas com o auxílio do software Microsoft Excel 7.0 (Microsoft Corp.) e a análise estatística dos resultados realizada com auxílio dos softwares GraphPad Prisma 2.01, MedCalc 4.31.020 e Statistica 4.5.



## ***4. RESULTADOS***

---

#### 4.1 Características das pacientes

As características das mulheres incluídas estão apresentadas nas tabelas 1 e 2. Observamos que a média da idade no grupo DPC foi de 39 anos, no grupo controle foi de 47 anos e no grupo DPC-ACO de 29 anos, sendo a idade mínima nos grupos com dor e usuárias de ACO de 22 e 23,9 anos, respectivamente, e no grupo controle de 44 anos. O estado civil casada foi predominante em todos os grupos, com 68% no grupo DPC, 85% no grupo controle e 62% no grupo DPC/ACO. Houve 54% de mulheres com escolaridade até o 2º grau no grupo DPC e 62% no grupo DPC-ACO; já no grupo controle, foi de 42%. No grupo controle 43% das pacientes tiveram mais de dois partos normais, assim como 4% do grupo DPC, enquanto que no grupo DPC-ACO, nenhuma atingiu este número de partos normais. No quesito parto cesárea, 85% das pacientes do grupo controle não havia sido submetidas a cesárea, 75% do grupo DPC/ACO e 36% do grupo DPC, sendo este último grupo o único em que as mulheres apresentavam histórico de mais de 2 cesáreas, em 4% dos casos. Das pacientes com DPC, 22% tiveram de 1 a 2 abortos, assim como 43% do grupo controle, enquanto nenhum caso do grupo das usuárias de ACO referiu abortamento. Apenas o grupo DPC apresentou complicações pós parto, e foram encontradas em 14% dos casos. No grupo DPC tivemos o único caso relatado de abuso sexual na infância. 63% das pacientes do grupo DPC relataram alguma patologia ginecológica antecedente, 42% do grupo controle e 25% do grupo de usuárias de ACO. Quanto à patologias gerais pré-existentes, foram vistas em 59% dos casos de DPC, 71% do grupo controle e 50% das usuárias de ACO. Cirurgia ginecológica prévia havia ocorrido em 68% dos casos de DPC, em 43% dos casos do grupo controle e em 37% do grupo DPC/ACO. Dor foi a queixa marcante no exame físico das pacientes do grupo DPC com 54% e no grupo DPC/ACO foi referida em 37% das pacientes; já no grupo controle, não houve queixas. No grupo DPC, a queixa de dismenorréia não foi relatada por 45% das pacientes, mas dentre as que se queixaram, 27% a classificaram em sua forma mais acentuada; no grupo DPC/ACO, 50% não tiveram esta queixa e dentre as que o fizeram, 25% classificaram-na em sua forma moderada; já no grupo controle 57% das mulheres não tiveram esta queixa e dentre as que o fizeram, 28% classificaram-na em sua forma moderada. No grupo DPC, 41% das pacientes não apresentaram queixa de dispareunia e dentre as que o fizeram, 27% a classificaram-na em sua forma leve; no grupo DPC/ACO, 62% dos casos não apresentaram esta queixa e dentre aquelas que o fizeram, 25% classificaram-na em sua forma moderada; já no grupo CONTROLE, não houve este tipo de queixa. O índice de depressão de

Beck teve a maior média, 10, no grupo DPC; o grupo controle teve a menor média, 6,5, que se aproximou do grupo DPC/ACO, que teve média 7.

Tabela 2 – Características das pacientes e antecedentes obstétricos

	DPC	CONTROLE	DPC-ACO
<b>Idade</b>	39	47	29
Media (Min- Max)	(22-49)	(44-49)	(23,9-33,8)
<b>Estado Civil</b>			
Casada	15 (68%)	6 (85%)	5 (62%)
Separada	2 (9%)	1 (14%)	0
solteira	5 (23%)	0	3(37%)
<b>Escolaridade</b>			
1º grau	10 (45%)	4 (57%)	3 (37%)
2º grau	12 (54%)	3 (42%)	5 (62%)
<b>Paridade Normal</b>			
0	13 (59%)	2 (28%)	7 (87%)
1-2	8 (36%)	2 (28%)	1 (12%)
> 2	1 (4%)	3 (43%)	0
<b>Paridade Cesárea</b>			
0	8 (36%)	6 (85%)	6 (75%)
1-2	13 (59%)	1 (14%)	2 (25%)
>2	1 (4%)	0	0
<b>Abortos</b>			
0	17 (77%)	4 (57%)	8 (100%)
1 - 2	5 (22%)	3 (43%)	0
<b>Complicação Pós-Parto</b>			
Não	19 (86%)	7(100%)	8(100%)
Sim	3 (14%)	0	0

Tabela 3 – Antecedentes patológicos e características atuais

	DPC	CONTROLE	DPC-ACO
<b>Abuso Sexual-Infância</b>			
Não	21 (95%)	7 (100%)	8 (100%)
Sim	1 (4%)	0	0
<b>Antecedente Patologia Geral</b>			
Não	9 (41%)	2 (28%)	4 (50%)
Sim	13 (59%)	5 (71%)	4 (50%)
<b>Cirurgia Ginecológica Prévia</b>			
Não	7 (32%)	4 (57%)	5 (62%)
Sim	15 (68%)	3 (43%)	3 (37%)
<b>Exame Físico</b>			
Dor	12 (54%)	0	3 (37%)
Dor e massa	5 (23%)	0	2 (25%)
Massa	1 (4%)	0	0
normal	4 (18%)	8 (100%)	3 (3%)
<b>Dismenorréia</b>			
0	10 (45%)	4 (57%)	4 (50%)
1	1 (4%)	1 (14%)	1 (12%)
2	5 (23%)	2 (28%)	2 (25%)
3	6 (27%)	0	1 (12%)
<b>Dispareunia</b>			
0	9 (41%)	7 (100%)	5 (62%)
1	6 (27%)		0
2	4 (18%)		2 (25%)
3	3 (14%)		1 (12%)
<b>Beck</b>	10	6,5	7
Media (Min- Max)	(0-46)	(0-19)	(0-19)

#### 4.2 Distribuição dos diagnósticos laparoscópicos finais das pacientes estudadas

A Tabela 3 mostra os resultados das laparoscopias.. Excetuando o diagnóstico de varizes pélvicas e aderências, todos os casos tiveram confirmação histopatológica. Endometriose foi a patologia de maior ocorrência nas pacientes com dor, tendo sido encontrada em 36% dos casos no grupo DPC e em 62% no grupo DPC/ACO; já nas pacientes sem dor, não foi diagnosticado nenhum caso. O diagnóstico de aderências só foi dado quando o quadro era acentuado e, sendo assim, esteve presente apenas nas pacientes com dor, sendo 9% no grupo DPC e 12% no grupo DPC/ACO. Leiomiomatose foi a patologia que mais se registrou no grupo controle, presente em 57% dos casos; já nas pacientes com dor, foi vista apenas no grupo DPC, em 9% dos casos. Hidrossalpinge foi a segunda patologia que mais ocorreu nas pacientes do grupo controle, com incidência de 28%. Esteve presente também no grupo DPC, em 9% dos casos. Hiperplasia endometrial foi diagnosticada em apenas um caso, sendo este do grupo controle, perfazendo 14% dos casos. O diagnóstico de varizes pélvicas só foi definido quando muito exuberantes e, dessa forma, o foi em apenas uma paciente, do grupo DPC/ACO, contando 12% dos casos. Cistos anexiais foram assim catalogados em 2 casos, sendo 1 cisto hemorrágico e 1 cistoadenoma. Estes casos foram vistos no grupo DPC, perfazendo 9% de ocorrência. Pelve normal à laparoscopia ocorreu apenas nas pacientes com dor, correspondendo a 27% no grupo DPC e a 14% no grupo DPC/ACO.

Tabela 4 - Distribuição dos diagnósticos finais das mulheres estudadas

Diagnóstico Final	DPC	Controles	DPC - ACO
Endometriose	8		5
Aderências	2		1
Leiomiomas uterinos	2	4	
Hidrossalpinge	2	2	
Hiperplasia endometrial		1	
Varizes pélvicas			1
Cistos anexiais	2		
Pelve normal	6		1
Total	22	7	8

### 4.3 Expressão do FCN no peritônio pélvico

Usando cortes consecutivos, a imunohistoquímica foi feita para localizar o FCN no peritônio visceral retrouterino. A expressão citoplasmática do FCN se deu nas células do tecido conjuntivo (Figura 4) e nas células endoteliais (Figura 5).

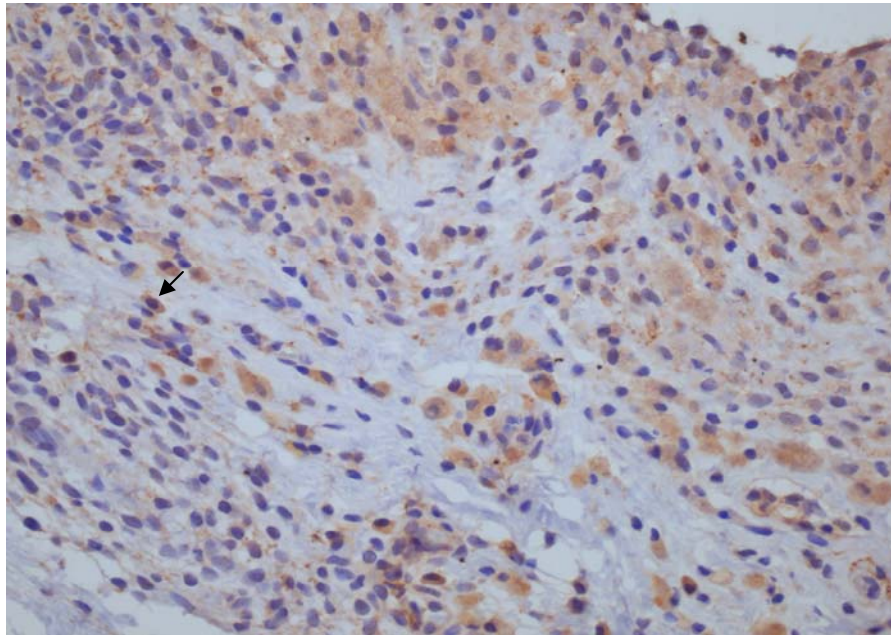


Figura 4 - Expressão do FCN em células dos tecidos conjuntivo do peritônio (imunohistoquímica; aumento original x100).

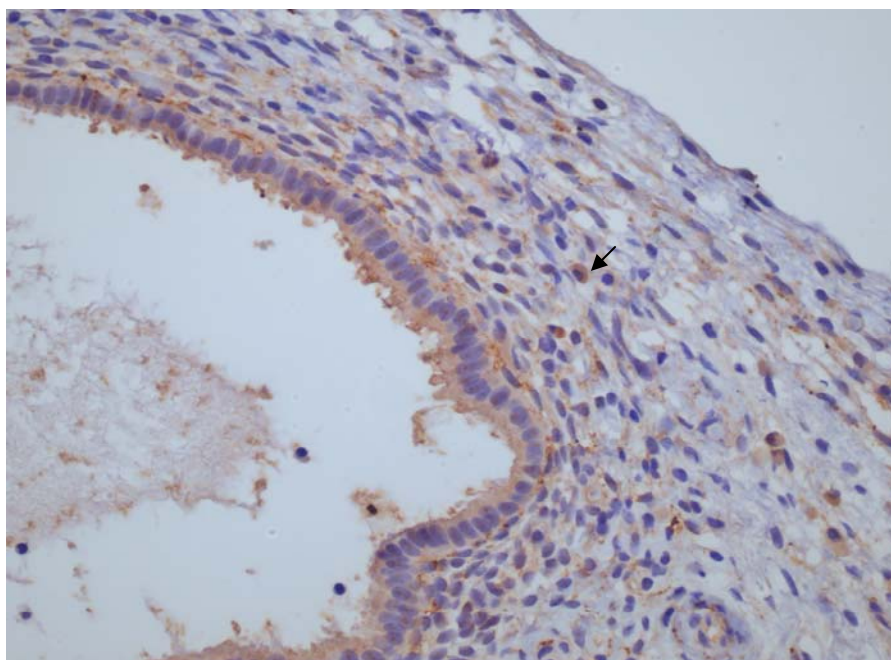


Figura 5 - Expressão do FCN em células do peritônio (imunohistoquímica; aumento original x 100).

As amostras de tecidos do grupo controle e do grupo DPC/ACO apresentaram 100% de reação, sendo o índice mínimo de 2 e o máximo de 7 no grupo sem dor e de 3 e 8 entre as usuárias de ACO. Já no grupo DPC, não houve reação em 9% dos casos e nos casos reativos o índice mínimo foi de 3 e o máximo de 8.

A distribuição da reação foi variável dentro de cada grupo, mas quando comparado os grupos não mostrou diferença significativa (Vide Figura 6).

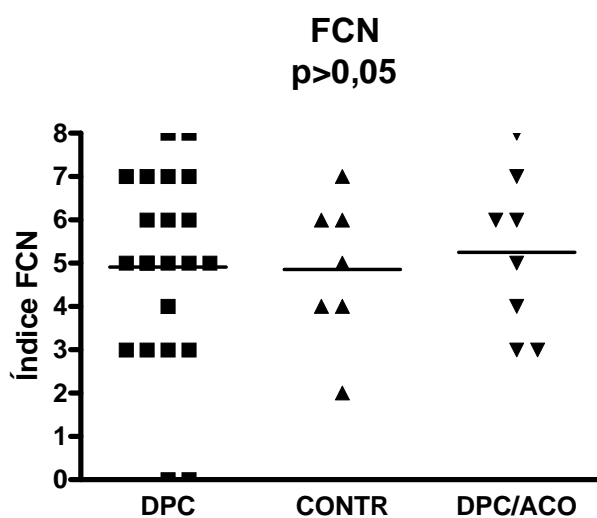


Figura 6. Índice FCN nos grupo com dor, controle e com dor usuárias de ACO.

#### 4.4 Expressão do trk A no peritônio pélvico

Da mesma forma que observamos o FCN o seu receptor específico trk A também se apresentou no citoplasma das células que compõem o tecido conjuntivo e das células endoteliais , mas com maior intensidade (Figura 7).

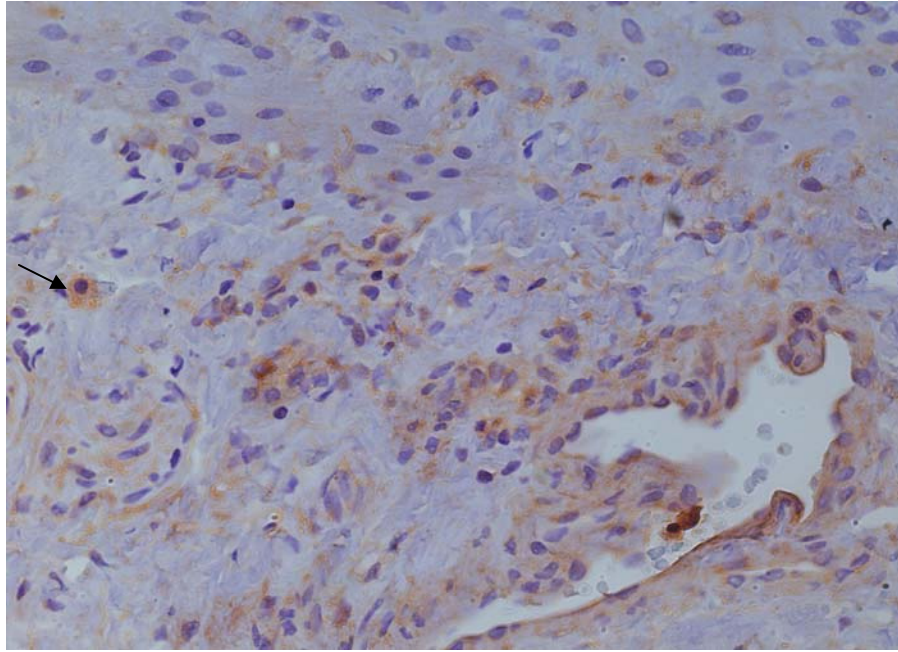


Figura 7 - Expressão do trk A em células do tecido conjuntivo e endoteliais do peritônio (imnohistoquímica; aumento original x 100).

Em 100% dos casos de todos os grupos de pacientes houve imunorreatividade, sendo que no grupo DPC, o índice mínimo foi de 3 e o máximo de 8; no grupo Controle, o mínimo foi de 4 e o máximo de 6 e no grupo DPC/ACO, o mínimo foi de 4 e o máximo de 8. A comparação não mostrou diferença estatística (Figura 8).

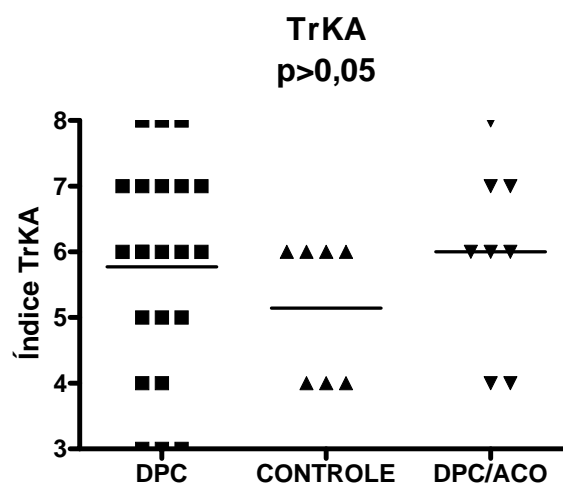


Figura 8. Índice TrKA nos grupos com dor, controle e com dor usuárias de ACO



#### 4.5 Expressão do receptor de estrogênio no peritônio pélvico

A imunoreatividade do tecido para marcar o receptor de estrogênio aconteceu no núcleo das células do tecido conjuntivo e das células endoteliais do peritônio (Figura 9).

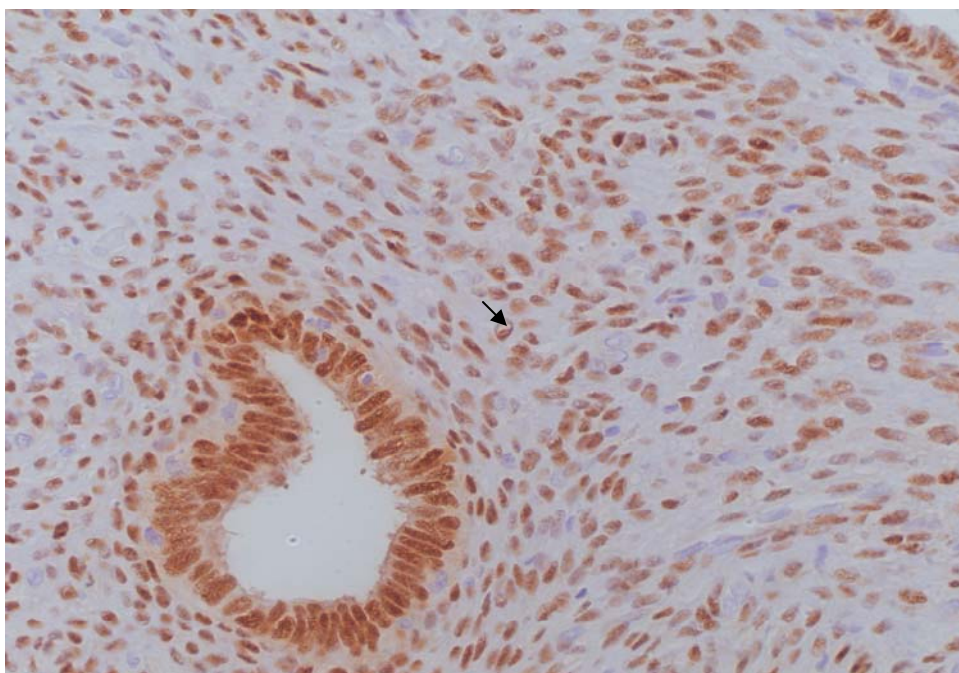


Figura 9 - Expressão do RE nas células do tecido conjuntivo do peritônio (imunohistoquímica; aumento original x 100).

Com expressão variável nos casos marcados, o índice mínimo encontrado no grupo DPC foi de 3 e o máximo de 8, mas 32% dos casos não apresentaram reação. Do grupo usuárias de ACO, 38% não apresentaram reação, e dentre as reativas, o índice mínimo foi de 3 e o máximo de 8. No grupo controle, a intensidade da coloração foi mais intensa, com índice mínimo de 6 e máximo de 8, sendo que 100% dos casos apresentaram reação, de forma que a diferença entre os grupos foi significativa. (Figura 10).

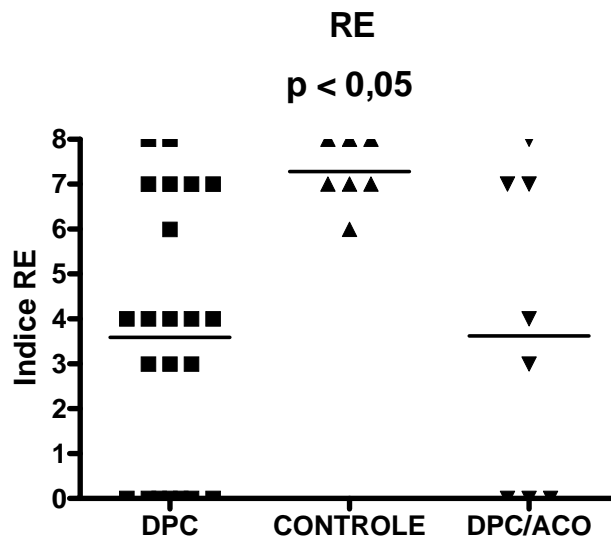


Figura 10. Índice RE nos grupo com dor, controle e com dor usuárias de ACO

#### 4.6 Expressão do receptor de progesterona no peritônio pélvico

A expressão dos receptores de progesterona também aconteceu no núcleo das células do tecido conjuntivo e das células endoteliais do peritônio (Figura 11).

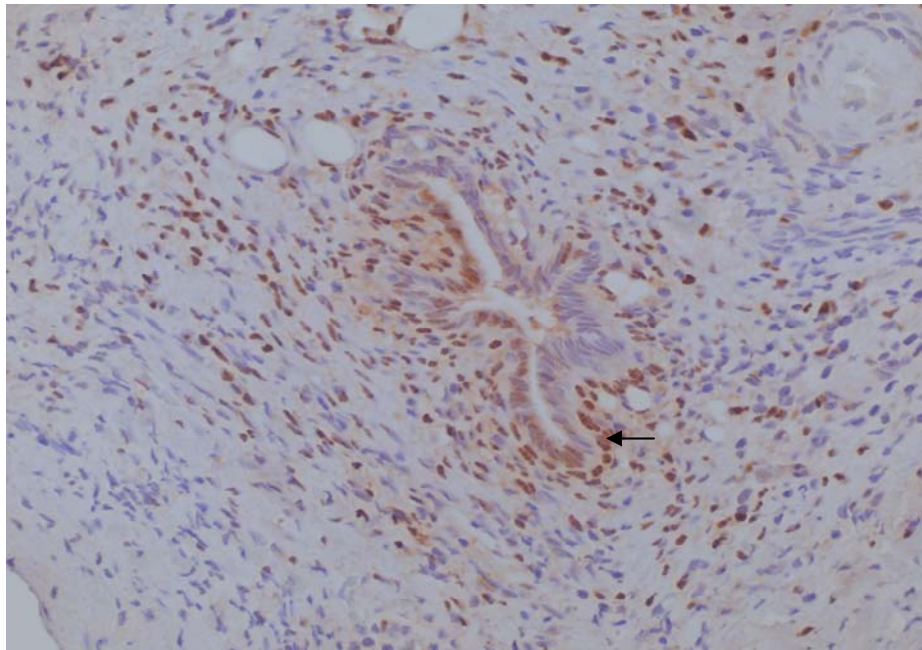


Figura 11 - Expressão do RP em células do tecido conjuntivo e endoteliais do peritônio (imunohistoquímica; aumento original x 100).

Nos grupos com dor, a reação apresentada pelos tecidos ocorreu de forma variável, sendo que o grupo DPC teve o menor índice de 3 e o maior de 8, com 32% de casos negativos; o grupo DPC/ACO teve o menor índice de 3 e o maior de 7, com 25% de casos negativos. Já o grupo controle teve seu menor índice de 5 e o maior de 8, com nenhum caso negativo. Entre os grupos, não houve diferença significativa (Figura 12).

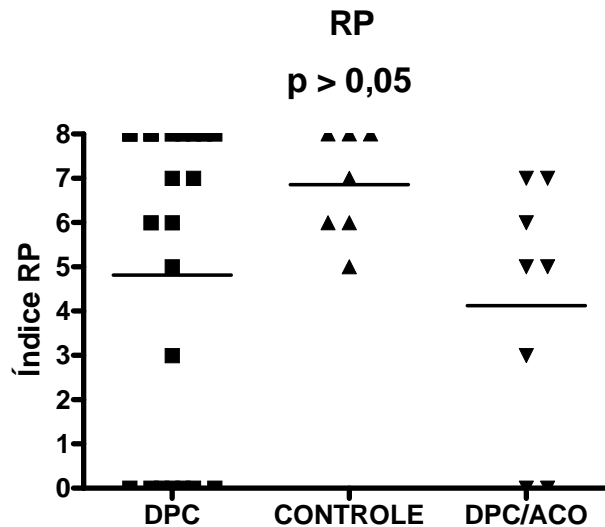


Figura 12. Índice RP nos grupos com dor, controle e com dor usuárias de ACO

#### 4.7 Comparação dos parâmetros testados pela IHQ entre os grupos com dor, controle e com dor e usuárias de anticoncepcional oral

A Tabela 4 mostra a comparação dos índices imunohistoquímicos do FCN, seu receptor trk A, RE e RP, entre os grupos DPC, controle e DPC/ACO. O índice de FCN teve uma média de 5 no grupo DPC, onde o mínimo foi 0 e o máximo 8. No grupo DPC/ACO, a média foi semelhante, de 5,5, mas o mínimo foi de 3 e o máximo de 8. Já o grupo controle teve a mesma média do grupo com dor, mas também partiu de um valor mínimo maior, 2, com o máximo de 7. O índice trk A teve a mesma média, 6, nos três grupos, sendo os valores mínimo e máximo também semelhantes, com 3 a 8, 4 a 6 e 4 a 8, respectivamente nos grupos DPC, controle e DPC/ACO. O receptor de estrogênio teve seu índice médio de 4 no grupo DPC, com mínimo e máximo de 0 e 8 e 3,5 no grupo DPC/ACO, também com mínimo e

máximo de 0 e 8. Já o grupo controle teve média de 7, com um mínimo bem mais alto de 6 e máximo de 8. O receptor de progesterona teve no grupo DPC índice médio de 6,5, com mínimo e máximo de 0 e 8 e 5 no grupo DPC/ACO, com mínimo e máximo de 0 e 7. Aqui, também, o grupo controle apresenta média de 7 e parte de um mínimo maior, 5, chegando a um máximo de 8.

Tabela 5 - Comparação de parâmetros FCN, trk A e RE e RP, entre os grupos com dor, controle e com dor usuárias de ACO

Parâmetros	DPC	CONTROLE	DPC ACO	<i>P</i>
FCN - Media (Min- Max)	5 (0-8)	5 (2-7)	5,5 (3-8)	0.91
Trk A - Media (Min- Max)	6 (3-8)	6 (4-6)	6 (4-8)	0.41
RE - Media (Min- Max)	4 (0-8)	7 (6-8)	3,5 (0-8)	0.01
RP - Media (Min- Max)	6,5 (0-8)	7 (5-8)	5 (0-7)	0.18

#### 4.8 Correlações do FCN, trk A, RE e RP com as escalas de avaliação da dor e depressão

Nas amostras de tecidos das pacientes com dor não houve correlação do FCN com o tempo de dor, EAV, McGill-L e Beck. O mesmo ocorreu com o trk A, o receptor de estrogênio e o receptor de progesterona (Tabela 5).

Tabela 6 - Correlação das variáveis de medidas da dor e depressão com o FCN, trk A, RE e RP

Variáveis	FCN (N-30) r Valor	Trk A (N-30) r Valor	RE (N-30) r Valor	RP (N-30) r Valor
Tempo de dor	-0.16	-0.12	-0.00	-0.08
EAV	-0.02	-0.06	0.24	0.07
McGill-L	-0.10	0.24	-0.00	0.31
Beck	-0.09	0.00	0.17	0.34

r coeficiente de correlação; p valores não significantes estatisticamente

#### 4.9 Correlação do índice de Beck com variáveis usadas para medir a dor

Realizamos uma análise para verificar se houve correlação do índice de depressão de Beck com as escalas de avaliação de dor e o tempo de dor (Tabela 6). O índice de Beck mostrou correlação positiva com a EAV ( $r=0.42$ ;  $p=0.02$ ) e com o questionário de dor McGill-L ( $r=0.39$ ;  $p=0.02$ ). Por outro lado não houve correlação com o tempo de dor.

Tabela 7 – Correlação das variáveis de medida da dor com o Beck

Variável	EAV (N=30)	McGill-L (N=30)	Tempo de dor (N=30)
r Valor	0.42	0.39	-0.10
IC - 95%	0.06 - 0.68	0.03 – 0.67	-0.45 – 0.27
p Valor	0.02	0.02	NS

## ***5. DISCUSSÃO***

---

A endometriose foi a patologia de maior ocorrência nas pacientes com dor, com 36% no grupo DPC e 62% no grupo DPC/ACO, não tendo sido encontrada nas pacientes sem dor. Almeida et al., em estudo caso-controle, encontrou endometriose em 31% dos casos e nos controles 9,6% (Almeida et al.,2002) e Kontoravdis et al., em levantamento de 2365 casos de mulheres submetidas à laparoscopia por dor pélvica aguda e crônica, encontraram 24,6% de endometriose em pacientes com DPC (Kontoravdis et al.,1996). Howard relata um levantamento com 1524 pacientes submetidas à laparoscopia por DPC em que foi encontrada endometriose em 33% dos casos e que esta patologia somente pode ser definitivamente diagnosticada se for vista cirurgicamente e houver resultado positivo na biópsia. Refere ainda que devido à variedade de apresentação da endometriose, avaliar a lesão apenas visualmente pode diminuir a acurácia do diagnóstico laparoscópico (Howard,2003). Importante lembrar que os nossos casos tiveram confirmação histopatológica.

Processo aderencial foi visto em 9% das pacientes do grupo DPC e em 12% no grupo DPC/ACO. Kantoravdis encontrou aderências em 35,4% dos 2365 casos de pacientes submetidas à laparoscopia por DPC e aguda (Kontoravdis et al.,1996). Mettler et al., encontraram 59,5% de relatórios de aderências em um levantamento de 462 laparoscopias realizadas no período de outubro de 2004 a julho 2005 no *University Hospitals Schleswig-Holsteinh* (Mettler;Alhujaily,2007). Segundo Howard, dos 1524 resultados laparoscópicos analisados, a aderência ficou em segundo lugar, presente em 24% dos casos de DPC (Howard,2003). Aderências pélvicas são causadas por doença inflamatória pélvica, endometriose, apendicite, cirurgia abdominopélvica prévia ou doença inflamatória intestinal. Uma história pré-operatória em período inferior a um ano em relação à laparoscopia, está presente em cerca de 50% das mulheres com aderência pélvica. Almeida et al., num levantamento de 116 pacientes submetidas à laparoscopia por DPC, encontraram 67,2% de cesáreas prévias e 51,7% de processos aderenciais, ao contrário das pacientes controles submetidas à laqueadura tubária, em que se encontrou 38,5% de cirurgias prévias e 22,9% de aderências (Almeida et al.,2002). Este achado é concordante com o nosso, pois 68% dos casos do grupo DPC relatou cirurgias ginecológicas prévias.

Por ser discutível o papel da aderência na DPC, tivemos o cuidado de assumir tal diagnóstico somente em quadros acentuados, tendo como possíveis causas de dor: distorção anatômica de estruturas pélvicas, aderências envolvendo bexiga, ligamentos redondos e estruturas adjacentes que podem ocorrer após sutura e cicatrização anormal.

Nas pacientes controles a patologia mais observada foi miomatose uterina com 57% de ocorrência. Já nas pacientes do grupo DPC, foi 9% e esteve ausente no grupo

DPC/ACO. Almeida et al encontraram leiomioma em 6,9% nas pacientes com dor (Almeida et al.,2002). Howard descreve leiomiomatose em < 1% dos casos de DPC (Howard,2003). Os nossos achados condizem com a literatura, pois leiomioma tem alta ocorrência em pacientes sem dor, e não é considerada por alguns autores como patologia causadora de dor crônica.

Hidrossalpinge esteve presente em 28% no grupo sem dor, 9% do grupo DPC e nenhum caso foi observado no grupo DPC/ACP. Encontramos na literatura Kantoravdis que relata 6,4% de hidrossalpinge nas pacientes com DPC, mas vários autores não fazem referência a esta patologia como causa de dor, fato que concorda com nossos achados, pois a hidrossalpinge foi proporcionalmente mais encontrada em pacientes sem dor. É uma patologia facilmente avaliável ao exame ultrassonográfico e pode levar a paciente à laparoscopia somente quando houver necessidade de confirmação anatomopatológica.

Embora o diagnóstico de varicosidade seja mencionado em alguns estudos de laparoscopia para DPC, como Howard et al., que relatam sua ocorrência em < 1% e Almeida et al., que a relatam em 11,2%, não é recomendado fazer diagnóstico de síndrome de congestão pélvica baseado em laparoscopia. A venografia retrógrada ovariana e transuterina pélvica tem um papel melhor definido para definir este diagnóstico. Entretanto, varicosidade pélvica à laparoscopia pode ser suspeitada quando reduzida a pressão intra-abdominal, a paciente é colocada em posição de Trendelenburg inversa, e então se observa varicosidades significativas, com veias com diâmetro maior que 8-10 mm (Howard,2003). Definimos este diagnóstico em um caso por ter sido observado nele exuberante dilatação venosa. Este caso ocorreu em paciente com DPC, e reitera ser a varicosidade pélvica causa de dor, apesar da dificuldade de diagnóstico.

Na nossa casuística tivemos 2 casos de cistos anexiais, sendo 1 cisto hemorrágico e 1 cistoadenoma, ambos no grupo DPC, perfazendo 9% de ocorrência. Howard et al relata ocorrência de 3% em DPC, igualmente ao achado de Kantoravdis et al (Kontoravdis et al.,1996; Howard,2003). Geralmente os cistos são evidenciados à ultrassonografia e se levados à cirurgia é pela necessidade de confirmação histopatológica. Por outro lado, os cistos capazes de causar dor pélvica, como os de corpo lúteo hemorrágicos e os cistos foliculares, quando o fazem, são geralmente de forma aguda, e se resolvem espontaneamente em um ou dois ciclos menstruais, e quando recorrem, se resolvem com pílula anticoncepcional, fato condizente com o achado de que as pacientes usuárias não apresentaram nenhum cisto anexial.

Pelve normal à laparoscopia ocorreu apenas em pacientes com dor, sendo 27% no grupo DPC e 14% no grupo DPC/ACO. Howard relata 35% de pelves sem patologia visível à



laparoscopia, em pacientes com DPC e Almeida descreve 6% (Almeida et al.,2002; Howard,2003). Drozgyiuk et al., em levantamento de 1061 casos de DPC submetidos à laparoscopia encontraram 30,4% de pelve normal (Drozgyik et al.,2007). Embora nem sempre identifique uma anormalidade óbvia, é importante salientar que uma laparoscopia negativa não exclui doença orgânica pélvica, uma vez que há relatos de doença microscópica em amostras de biópsias peritoneais de mulheres com pelve aparentemente normal (Nisolle et al.,1990; Balasch et al.,1996). Recentemente, Nascu et al., identificaram, à laparoscopia 63% de anormalidades, incluindo endometriose, endossalpingiose e inflamação, em mulheres com pelve macroscopicamente normal (Nascu et al.,2006). Por outro lado, um achado laparoscópico pode não necessariamente ser a causa da doença, visto existir um mesmo achado em pacientes com e sem dor, e alguns achados serem discutíveis, como endometriose mínima ou moderada e aderências pélvicas (Cox et al.,2007). Howard ressalta que uma triagem clínica bem elaborada previamente à laparoscopia de pacientes com DPC deve diminuir a proporção de laparoscopias consideradas normais para aproximadamente 15% (Howard,2003).

Por ser trófico para neurônios sensoriais e estimular a liberação de neuropeptídeos envolvidos com a modulação central da dor, o FCN pode afetar a sensação dolorosa. Devido a esta ação trófica, o FCN tem sido investigado como potencial agente terapêutico para o tratamento de polineuropatia diabética e doença de Alzheimer, mas, em estudos clínicos, a dor tem sido o efeito colateral mais comum e importante da sua administração (Apfel,2000). Pezet et al., relataram várias condições inflamatórias experimentais ou patológicas em que o FCN tem sido implicado como mediador de dor, dentre elas, cita a cistite intersticial, enxaqueca, fibromialgia e endometriose (Pezet;McMahon,2006). Alguns destes estudos experimentais não só avaliaram a liberação aumentada do FCN por células envolvidas em processos inflamatórios como macrófagos e mastócitos, como também utilizaram anticorpos anti-FCN observando posterior efeito analgésico. Theodosiou et al., após seccionar parcialmente o nervo ciático unilateral de ratos, injetaram anticorpo contra FCN e fator neurotrófico derivado do cérebro e observaram diminuição da hiperalgesia térmica e mecânica (Theodosiou et al.,1999). Di Mola et al., em um estudo avaliando a expressão de FCN e seu receptor trk A, utilizando a técnica de *Northern Blot* em 33 casos de Doença de Crohn e 12 casos de Colite Ulcerativa, demonstraram uma maior concentração destes quando comparados com casos normais (di Mola et al.,2000). Anaf et al realizaram imunohistoquímica com anticorpos contra FCN, seu receptor trk A e proteína S-100 em dois grupos de 51 pacientes, sendo 23 com nódulo endometriótico profundo e dor relatada em maior intensidade, e 28 com endometriose

peritoneal e/ou ovariana, e encontraram uma expressão de FCN significativamente maior no grupo com nódulo profundo. Também encontraram invasão perineural e intraneural somente nos casos com nódulo profundo de endometriose e que *trk A* esteve expresso em todos os nervos incluídos nas biópsias. Conclui ainda, que os locais de infiltração dos nódulos profundos endometrióticos, quais sejam fundo de saco de Douglas, septo retovaginal e ligamentos uterossacos, são intensamente inervados (Anaf et al.,2002). Em nosso estudo, a expressão de FCN e seu receptor *trk A*, ao contrário do que esperávamos, não apresentou diferença significativa entre as pacientes com e sem dor. O FCN apresentou imunorreatividade em quase todos os casos nos grupos DPC, DPC/ACO e controle, e o *trk A* apresentou forte imunorreatividade em 100% dos casos nos 3 grupos. De acordo com o relato de Anaf et al., de que a região que colhemos a amostra de tecido dos nossos casos, o peritônio visceral retrouterino entre os ligamentos uterossacos, seriam intensamente inervados, é possível hipotetizarmos que esta região pode naturalmente ter uma expressão marcante do *trk A* nesta área e, pelo processo de autocrinia, uma liberação quase constante de FCN. Como tecidos inflamados contam com a liberação de mediadores como serotonina, bradicinina e prostaglandinas, que estimulam a liberação de FCN pelas próprias células de defesa, é importante lembrar que a região pélvica por nós estudada estava isenta de processo inflamatório e reação cicatricial pós-cirúrgica, avaliados macroscopicamente.

Zhu et al., analisaram FCN e seu receptor em 27 pacientes com câncer pancreático comparados com 37 casos normais e encontraram uma maior concentração destes nos casos neoplásicos, mas em locais de invasão perineural. Concluíram que havia uma relação direta do aumento do FCN e seu receptor *trk A* em pacientes com maior intensidade de dor, e que o FCN pode ter influência na invasão perineural do câncer (Zhu et al.,1999). Mas pode-se questionar se o nível do FCN não estaria aumentado devido ao processo de autocrinia dos nervos ao sofrerem uma agressão com a invasão celular tumoral. Ainda discutindo o trabalho de Zhu et al., devemos relatar que eles utilizaram, além da imunohistoquímica, o método *Northern Blot* e hibridização *in situ*, e que as suas conclusões se basearam no *Northern Blot*, uma vez que a imunohistoquímica não mostrou diferença significativa entre os pacientes estudados e os marcadores apresentaram maior concentração no perineuro e perivascular, fato também observado por nós. Cabe então uma crítica se o método adotado por nós para análise laboratorial foi adequado e suficiente.

O conceito de que hormônios ovarianos podem regular a expressão de FCN em órgãos periféricos é consistente com estudos prévios que demonstraram oscilação do seu receptor específico, *trk A*, em cérebro de ratas durante o ciclo estral (Gibbs,1998). Em órgãos

pélvicos, observou-se a alteração da concentração de FCN em úteros gravídicos, sugerindo sua participação no relaxamento motor uterino por meio da redução da inervação simpática na gestação tardia. (Bjorling et al.,2002). Em casos de cistite intersticial, uma desordem vesical dolorosa que afeta predominantemente mulheres e cuja dor varia no ciclo menstrual, com piora no pré-menstrual e melhora durante a gravidez, observou-se aumento de FCN nas biópsias vesicais de mulheres com tais desordens (Bjorling et al.,2002). Estas observações sugerem que estrogênio e/ou progesterona podem regular a expressão de FCN em órgãos periféricos e que flutuações deste em resposta aos hormônios esteroidais podem desempenhar um papel crítico na plasticidade neuronal e nocicepção.

A imunoreatividade do RE e RP nos nossos casos se deu em células do tecido conjuntivo e células endoteliais. Fujishita et al., em estudo para avaliar RE e RP em endométrio ectópico, fizeram imunohistoquímica de 5 cortes de peritônio pélvico e encontraram reação para RE e RP em núcleos de fibroblastos, mas não em mesotélio. Os autores fazem ainda referência quanto à não variação da reação nas diferentes fases do ciclo menstrual (Fujishita et al.,1997).

A expressão de RE no grupo DPC se deu em 68% dos casos, 62% no grupo DPC/ACO e em 100% das pacientes sem dor. A expressão de RP foi de 68% no grupo DPC, 75% no grupo DPC/ACO e 100% no grupo controle. Houve uma diferença significativa do RE, refletindo que as pacientes sem dor apresentam maior concentração destes receptores, e é possível avaliar que o RP, embora não tenha apresentado diferença estatística, mostrou dados bem próximos aos do RE, ficando o questionamento se diante de um N maior, tal resultado não ocorresse. Ao hipotetizarmos que as pacientes com dor, ao apresentarem menor ação estrogênica, tenham aí um mecanismo que talvez explicaria a cronificação da dor, faremos um relato da literatura pertinente.

O estrogênio pode influenciar o sistema nervoso usando como mecanismo a ação indireta mediada por fatores tróficos, e diretamente, independente de FCN (Blacklock et al.,2005). Estrogênio pode afetar a função e a sobrevivência neuronais de várias formas, entre elas a síntese protéica, a sinalização celular e a interação neurotrófica. No SNC ele protege contra doenças neurodegenerativas e melhora a cognição. Periféricamente foram identificados receptores estrogênicos nos neurônios da Raiz do Gânglio Dorsal, sugerindo serem estes alvos dos estrogênios. Os estrogênios também podem afetar subpopulações de nervos periféricos nociceptivos e não nociceptivos (Blacklock et al.,2005).

Diante da dificuldade de se avaliar dor em animais “in vivo” e da multiplicidade de modos de atuação estrogênica sobre sistemas neuronais e não neuronais, não se pode

classificar os estrogênios como “pro-nociceptivos” ou “anti-nociceptivos” e é possível que ambos os efeitos ocorram em diferentes partes do sistema nervoso e em diferentes situações. Xu et al., demonstraram que 17beta-estradiol atua diretamente sobre neurônios sensoriais da Raiz do Gânglio Dorsal, reduzindo a ativação do receptor vaniloide (TRPV1) pela capsaicina, o que pode limitar a sensibilização química dos nociceptores durante um processo inflamatório, condizente com relatos clínicos de piora da dor pélvica em algumas mulheres após a redução da circulação estrogênica (Xu et al.,2008). Por outro lado, Nogueira et al., descrevem a supressão ovariana como terapêutica eficiente no tratamento da DPC de etiologias variadas, como endometriose, síndrome da congestão pélvica, cistite intersticial e síndrome do intestino irritável (Nogueira,2006). Cheong e Stones apontam também a terapia hormonal com progesterona ou análogos de GNRH como importante na terapêutica da dor em DPC, embasados na observação de que mulheres referem melhora da dor ao chegar à menopausa (Cheong;William Stones,2006).

Hurst et al., encontraram, contrariamente à literatura, retorno da dor em pacientes com endometriose após ter sido associado estrogênio em baixa dose à terapia com agonista GnRH; e por ter sido em curto espaço de tempo, fica o questionamento se o efeito estrogênico teria ocorrido diretamente em nociceptores ou se teria havido o retorno do efeito metabólico da doença (Barbieri,1998; Hurst et al.,2000; 2001).

Recentes estudos relatam que as mulheres requerem maior dose de morfina para atingir alívio de dor em pós operatórios e urgências quando comparado aos homens. Ji et al demonstraram que ratas ooforectomizadas com reposição estrogênica apresentaram redução da potência da morfina quando comparadas com às que não receberam hormônio (Ji et al.,2007).

Quando o corpo sofre um estresse há uma ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e do sistema nervoso autônomo (SNA) para que haja uma resposta metabólica e imune, restaurando assim a homeostase. O evento é mediado inicialmente pela sinalização molecular dos glicocorticoides no eixo HPA e das catecolaminas no SNA simpático; havendo injúria ou inflamação, o sistema imune libera na circulação citocinas que, através de *feedback* negativo, regulam a resposta imune. Se o estímulo se torna recorrente ou crônico esta resposta pode ser diminuída gerando uma suscetibilidade à infecções, ou, por outro lado, ser aumentada, gerando doenças auto-imunes. Respostas imunes sofrem também influência de hormônios esteróides e se observa uma maior incidência de doenças auto-imunes e inflamatórias no sexo feminino. Na gravidez, onde os níveis esteroidais estão aumentados, as doenças auto-imunes sofrem alterações, em algumas delas como artrite reumatóide e esclerose

múltipla, há melhora, e em outras, como lupus eritematoso sistêmico tende, há uma tendência à piorar (Tait et al.,2008).

Eva et al., demonstraram uma menor concentração de receptores de estrogênio em pacientes portadoras de vestibulite vulvar, doença inflamatória crônica que afeta mulheres no menacme, de difícil controle, quando comparadas com as concentrações em pacientes normais (Eva et al.,2003). Joseffson et al., demonstraram que ratas castradas que receberam doses fisiológicas de estrogênio apresentaram menor resposta inflamatória à injeção intradérmica de compostos flogísticos, provavelmente por suprimir a produção de leucócitos pela medula óssea e afetar a produção de polimorfonucleares no sangue periférico (Josefsson et al.,1992). O fato de nossas pacientes controles apresentarem maior número de receptores de estrogênio está de acordo com a classificação dos estrogênios em anti-nociceptivos, mas, diante do exposto, a análise do efeito estrogênico na dor é complexa e necessita de estudos posteriores em DPC para melhor avaliação. É importante lembrar que apesar da média de idade do grupo sem dor ter sido maior em relação aos outros grupos, estas ainda estavam no menacme, fato avaliado quando houve a inclusão dos casos, e confirmado pela concentração de RE.

Quando cruzamos os resultados obtidos na avaliação da intensidade dolorosa considerando o tempo de dor, EAV, McGill com os marcadores imuno-histoquímicos dentro dos grupos com dor, pudemos observar que não houve diferença estatística entre os grupos de maior ou menor dor, o que foi também observado com o índice de depressão. Já Zhu et al., investigaram o nível de dor de 37 pacientes portadores de câncer pancreático através de escala de 0 a 4 que classificava a dor em ausente, leve, moderada ou severa, e avaliaram a imunorreatividade de FCN e seu receptor TrKA e encontraram uma relação direta entre eles (Zhu et al.,1999).

Ao correlacionarmos os índice de depressão de Beck com o Questionário McGill (r 0.39, p 0.02 ) e a EAV (r 0.42, p 0.02) e tempo de dor (r -0.10, p NS), encontramos uma correlação positiva com o McGill e a EAV. Como relata Nogueira et al., as alterações de personalidade, de conduta e a depressão têm um papel bem definido na maneira de percepção da dor (Nogueira,2006).

A DPC é um problema frequente e difícil, porque, a despeito da qualidade e diversidade de procedimentos diagnósticos, nenhuma etiologia se acha em 30 a 40% de todos os casos. Reiter e Gambone estudaram 122 mulheres com DPC após laparoscopia negativa e que completaram uma evolução médica e psicológica por um período de observação de, no mínimo, 06 meses. Patologia somática oculta foi encontrada em 47% delas, incluindo 19 com coexistente diagnóstico psicopatológico. Dor miofascial foi o diagnóstico somático mais

comum. A coexistência de psicopatologia se correlacionou com prognóstico ruim a longo prazo (Reiter;Gambone,1991). Aconselhamento psicológico ou psicoterapia são frequentemente propostos, e usualmente não aceitos.

Três pilares têm sido utilizados para sustentar a definição de DPC: duração (mais de 6 meses), anatomia e comportamento afetivo. Reiter e Gambone, em estudo de questionário distribuídos a 106 mulheres com DPC e 92 controles que tinham rotina anual, encontraram que o grupo com dor reportou significativamente maior experiência com trauma psicosexual (Reiter;Gambone,1990).

Dentre os fatores psicológicos associados estão a perda de sono, depressão e disfunções entre as relações maritais e familiares. As suas relações com a qualidade de vida e prevalência são pouco conhecidas. Hodgkiss et al., em avaliação de 29 pacientes que seriam submetidas à laparoscopia por DPC, comparadas com 33 que também seriam submetidas à laparoscopia para esterelização ou infertilidade, encontraram 11 (38%) do grupo com DPC deprimidas de acordo com um questionário do hospital para depressão e ansiedade, contra 4 (12%) dos controles. Dentre as pacientes com DPC, as que tiveram resultados laparoscópicos alterados não foram psicologicamente diferentes das que apresentaram laparoscopia normal. Estes grupos diferiram significativamente quanto ao Questionário de McGill (Hodgkiss et al.,1994).

Bair et al., em revisão de literatura de comorbidade de dor e depressão, chegaram à algumas conclusões: em média 65% de pacientes com depressão relatam uma ou mais queixas de dor, e a depressão está presente de 5 a 85%, dependendo do estudo, de pacientes com dor; a presença de dor frequentemente afeta o reconhecimento e o tratamento da depressão e é importante lembrar que dor é um sintoma comum em casos de depressão, e depressão e condições dolorosas geralmente coexistem, necessitando de avaliação cuidadosa e tratamento de ambas; dores severas, que afetam a atividade diária, que se apresentam de forma difusa, com episódios frequentes e refratária à tratamentos, estão associadas com mais sintomas depressivos e depressão severa; as dores mais severas também se associam com limitação das atividades diárias e piora da qualidade de vida; o prognóstico da comorbidade depressão e dor é pior quando comparado com cada uma das entidades isoladamente; recentes pesquisas têm demonstrado um sistema de modulação central de dor que pode tanto amenizar como amplificar sinais nociceptivos periféricos, e serotonina e norepinefrina parecem ter o papel de amenizar estes sinais; como a depressão apresenta balanço irregular de neurotransmissores como a serotonina e norepinefrina, pode ser este um mecanismo que explicaria o fato de que, ao se reduzir um deles, aumentariam mensageiros periféricos de dor,

o que também esclarece a melhora da dor, em alguns casos, com o uso de antidepressivos (Bair et al.,2003).

Diante destes resultados é importante que o médico considere que a paciente sempre procura o serviço por atribuir causas físicas à origem da dor, mas que fatores emocionais interferem na expressão dolorosa (Boguchwal,1999). Sendo assim, a paciente com dor pélvica crônica deve ser atendida por uma equipe multidisciplinar que conte com a ajuda de médicos, não apenas ginecologistas, mas também urologistas, proctologistas, psiquiatras, e também de psicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e assistentes sociais.

## ***6. CONCLUSÃO***

---



Com base nos resultados obtidos, podemos concluir:

O FCN e seu receptor  $\text{trk A}$  e o RP não foram diferentes nos grupos estudados, demonstrando não terem papel na cronificação da DPC.

O RE se apresentou maior nas pacientes controles, o que sugere um papel anti-nociceptivo do estrogênio no peritônio pélvico de mulheres no menacme.

As pacientes com dor apresentaram um maior índice de Beck, o que sugere que pacientes com DPC devem ser bem analisadas quanto ao padrão psíquico, para melhor direcionamento do caso.

## ***REFERÊNCIAS\****

---

---

\* As referências bibliográficas foram normatizadas de acordo com Estilo Vancouver.

- Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. Hum Reprod 2001; 16(7): 1527-35.
- Abbott, J., J. Hawe, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2004; 82(4): 878-84.
- Akasu, F., Y. Tagawa, et al. Promoting effects of the combined administration of nerve growth promoting factor (NGF) and human chorionic gonadotropin (HCG) on the ovaries and uteri of immature mice. Acta Obstet Gynaecol Jpn 1970; 17(3): 179-85.
- Almeida, E. C., A. A. Nogueira, et al. Cesarean section as a cause of chronic pelvic pain. Int J Gynaecol Obstet 2002; 79(2): 101-4.
- Anaf, V., C. Chapron, et al. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril 2006; 86(5): 1336-43.
- Anaf, V., P. Simon, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. Hum Reprod 2002; 17(7): 1895-900.
- Apfel, S. C. Neurotrophic factors and pain. Clin J Pain 2000; 16(2 Suppl): S7-11.
- Bair, M. J., R. L. Robinson, et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med 2003; 163(20): 2433-45.
- Balasch, J., M. Creus, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. Hum Reprod 1996; 11(2): 387-91.
- Barbieri, R. L. Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment. J Reprod Med 1998; 43(3 Suppl): 287-92.
- Barde, Y. A. Trophic factors and neuronal survival. Neuron 1989; 2(6): 1525-34.
- Barde, Y. A. Death of injured neurons caused by the precursor of nerve growth factor. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(16): 5703-4.
- Bennett, D. L., G. J. Michael, et al. A distinct subgroup of small DRG cells express GDNF receptor components and GDNF is protective for these neurons after nerve injury. J Neurosci 1998; 18(8): 3059-72.
- Bjorling, D. E., M. Beckman, et al. Modulation of nerve growth factor in peripheral organs by estrogen and progesterone. Neuroscience 2002; 110(1): 155-67.

- Bjorling, D. E. and Z. Y. Wang. Estrogen and neuroinflammation. Urology 2001; 57(6 Suppl 1): 40-6.
- Blacklock, A. D., M. S. Johnson, et al. Estrogen increases sensory nociceptor neuritogenesis in vitro by a direct, nerve growth factor-independent mechanism. Eur J Neurosci 2005; 21(9): 2320-8.
- Boguchwal, B., Ferraz, C. G. Avaliação psicológica em pacientes com dor crônica. Rev. Med. 1999; 78(2 pt. 1): 115-21.
- Broder, M. S., D. E. Kanouse, et al. The appropriateness of recommendations for hysterectomy. Obstet Gynecol 2000; 95(2): 199-205.
- Carter, J. E. A systematic history for the patient with chronic pelvic pain. Jsls 1999; 3(4): 245-52.
- Chao, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. Nat Rev Neurosci 2003; 4(4): 299-309.
- Cheong, Y. and R. William Stones. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006; 20(5): 695-711.
- Cox, L., S. Ayers, et al. Chronic pelvic pain and quality of life after laparoscopy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 132(2): 214-9.
- Descamps, S., R. A. Toillon, et al. Nerve growth factor stimulates proliferation and survival of human breast cancer cells through two distinct signaling pathways. J Biol Chem 2001; 276(21): 17864-70.
- di Mola, F. F., H. Friess, et al. Nerve growth factor and Trk high affinity receptor (TrkA) gene expression in inflammatory bowel disease. Gut 2000; 46(5): 670-9.
- Donovan, M. J., R. C. Miranda, et al. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. Am J Pathol 1995; 147(2): 309-24.
- Drozgyik, I., M. Vizer, et al. Significance of laparoscopy in the management of chronic pelvic pain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 133(2): 223-6.
- Du, X. J., R. A. Riemersma, et al. Cardiovascular protection by oestrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function. Cardiovasc Res 1995; 30(2): 161-5.
- Dudgeon, D., R. F. Raubertas, et al. The short-form McGill Pain Questionnaire in chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1993; 8(4): 191-5.

- Edwards, R. H., M. J. Selby, et al. Processing and secretion of nerve growth factor: expression in mammalian cells with a vaccinia virus vector. Mol Cell Biol 1988; 8(6): 2456-64.
- Eva, L. J., A. B. MacLean, et al. Estrogen receptor expression in vulvar vestibulitis syndrome. Am J Obstet Gynecol 2003; 189(2): 458-61.
- Fujishita, A., P. K. Nakane, et al. Expression of estrogen and progesterone receptors in endometrium and peritoneal endometriosis: an immunohistochemical and in situ hybridization study. Fertil Steril 1997; 67(5): 856-64.
- Gambone, J. C., B. S. Mittman, et al. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. Fertil Steril 2002; 78(5): 961-72.
- Gibbs, R. B. Levels of trkA and BDNF mRNA, but not NGF mRNA, fluctuate across the estrous cycle and increase in response to acute hormone replacement. Brain Res 1998; 810(1-2): 294.
- Gorenstein, C. and L. Andrade. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. Braz J Med Biol Res 1996; 29(4): 453-7.
- Gorenstein, C., Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. Rev. Psiq. Clin. 1998; 25(5 Edição Especial): 245-50.
- Hamilton, M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23(56-62).
- Harvey, J. M., G. M. Clark, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17(5): 1474-81.
- Hodgkiss, A. D., R. Sufraz, et al. Psychiatric morbidity and illness behaviour in women with chronic pelvic pain. J Psychosom Res 1994; 38(1): 3-9.
- Hoehner, J. C., L. Olsen, et al. Association of neurotrophin receptor expression and differentiation in human neuroblastoma. Am J Pathol 1995; 147(1): 102-13.
- Howard, F. M. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. Obstet Gynecol Surv 1993; 48(6): 357-87.
- Howard, F. M. Chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 2003; 101(3): 594-611.

- Howard, F. M. The role of laparoscopy in the chronic pelvic pain patient. Clin Obstet Gynecol 2003; 46(4): 749-66.
- Hurst, B. S., S. C. Gardner, et al. Delayed oral estradiol combined with leuprolide increases endometriosis-related pain. Jsls 2000; 4(2): 97-101.
- Indo, Y. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. Hum Mutat 2001; 18(6): 462-71.
- Ji, Y., A. Z. Murphy, et al. Estrogen modulation of morphine analgesia of visceral pain in female rats is supraspinally and peripherally mediated. J Pain 2007; 8(6): 494-502.
- Josefsson, E., A. Tarkowski, et al. Anti-inflammatory properties of estrogen. I. In vivo suppression of leukocyte production in bone marrow and redistribution of peripheral blood neutrophils. Cell Immunol 1992; 142(1): 67-78.
- Junqueira LC., C. J. Histologia Básica.Ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2004.
- Kastner, P., A. Krust, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. Embo J 1990; 9(5): 1603-14.
- Kaur, G., J. Janik, et al. Estrogen regulation of neurotrophin expression in sympathetic neurons and vascular targets. Brain Res 2007; 1139(6-14).
- Kessler, J. A. and I. B. Black. Nerve growth factor stimulates the development of substance P in sensory ganglia. Proc Natl Acad Sci U S A 1980; 77(1): 649-52.
- Kontoravdis, A., A. Chryssikopoulos, et al. The diagnostic value of laparoscopy in 2365 patients with acute and chronic pelvic pain. Int J Gynaecol Obstet 1996; 52(3): 243-8.
- Lamb, K., G. F. Gebhart, et al. Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. J Pain 2004; 5(3): 150-6.
- Lamvu, G. and J. F. Steege. The anatomy and neurophysiology of pelvic pain. J Minim Invasive Gynecol 2006; 13(6): 516-22.
- Levi-Montalcini, R. and V. Hamburger. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. J Exp Zool 1951; 116(2): 321-61.

- MacLean, D. B., B. Bennett, et al. Differential regulation of calcitonin gene-related peptide and substance P in cultured neonatal rat vagal sensory neurons. Brain Res 1989; 478(2): 349-55.
- Melzack, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1975; 1(3): 277-99.
- Melzack, R. The short-form McGill Pain Questionnaire. Pain 1987; 30(2): 191-7.
- Mettler, L. and M. Alhujeyli. Role of laparoscopy in identifying the clinical significance and cause of adhesions and chronic pelvic pain: a retrospective review at the Kiel School of Gynecological Endoscopy. Jsls 2007; 11(3): 303-8.
- Miranda, R. C., F. Sohrabji, et al. Interactions of estrogen with the neurotrophins and their receptors during neural development. Horm Behav 1994; 28(4): 367-75.
- Moris, G. and J. A. Vega. [Neurotrophic factors: basis for their clinical application]. Neurologia 2003; 18(1): 18-28.
- Nascu, P. C., G. A. Vilos, et al. Histopathologic findings on uterosacral ligaments in women with chronic pelvic pain and visually normal pelvis at laparoscopy. J Minim Invasive Gynecol 2006; 13(3): 201-4.
- Nisolle, M., F. Casanas-Roux, et al. Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in endometrium and peritoneal endometriosis: a new quantitative method. Fertil Steril 1994; 62(4): 751-9.
- Nisolle, M., B. Paindaveine, et al. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. Fertil Steril 1990; 53(6): 984-8.
- Nogueira, A. A., Reis FJC, Poli Neto OB. Abordagem da dor pélvica crônica em mulheres. Rev Bras Ginecol Obstet 2006; 28(12): 733-40.
- Pezet, S. and S. B. McMahon. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. Annu Rev Neurosci 2006; 29(507-38).
- Pimenta, C. A., M. S. Koizumi, et al. [Chronic pain and depression: study of 92 patients]. Rev Esc Enferm USP 2000; 34(1): 76-83.
- Reading, A. E. A comparison of the McGill Pain Questionnaire in chronic and acute pain. Pain 1982; 13(2): 185-92.
- Reiter, R. C. and J. C. Gambone. Demographic and historic variables in women with idiopathic chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 1990; 75(3 Pt 1): 428-32.

- Reiter, R. C. and J. C. Gambone. Nongynecologic somatic pathology in women with chronic pelvic pain and negative laparoscopy. J Reprod Med 1991; 36(4): 253-9.
- Ren, L., M. S. Medan, et al. Immunolocalization of nerve growth factor (NGF) and its receptors (TrkA and p75LNGFR) in the reproductive organs of Shiba goats. J Reprod Dev 2005; 51(3): 399-404.
- Salas, C., M. Julio-Pieper, et al. Nerve growth factor-dependent activation of trkA receptors in the human ovary results in synthesis of follicle-stimulating hormone receptors and estrogen secretion. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(6): 2396-403.
- Sasaki, K., M. B. Chancellor, et al. Gene therapy using replication-defective herpes simplex virus vectors expressing nerve growth factor in a rat model of diabetic cystopathy. Diabetes 2004; 53(10): 2723-30.
- Shibayama, E. and H. Koizumi. Cellular localization of the Trk neurotrophin receptor family in human non-neuronal tissues. Am J Pathol 1996; 148(6): 1807-18.
- Shu, X. Q. and L. M. Mendell. Neurotrophins and hyperalgesia. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96(14): 7693-6.
- Sulaiman, H., G. Gabella, et al. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. Ann Surg 2001; 234(2): 256-61.
- Svensson, P., B. E. Cairns, et al. Injection of nerve growth factor into human masseter muscle evokes long-lasting mechanical allodynia and hyperalgesia. Pain 2003; 104(1-2): 241-7.
- Tait, A. S., C. L. Butts, et al. The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease. J Leukoc Biol 2008; 84(4): 924-31.
- Teixeira, M. J. Fisiopatologia da dor. Rev. Med. 1997; 76(1): 7-20.
- Theodosiou, M., R. A. Rush, et al. Hyperalgesia due to nerve damage: role of nerve growth factor. Pain 1999; 81(3): 245-55.
- Walker, E. A., M. D. Sullivan, et al. Use of antidepressants in the management of women with chronic pelvic pain. Obstet Gynecol Clin North Am 1993; 20(4): 743-51.
- Xu, S., Y. Cheng, et al. 17beta-estradiol activates estrogen receptor beta-signalling and inhibits transient receptor potential vanilloid receptor 1 activation by capsaicin in adult rat nociceptor neurons. Endocrinology 2008; 149(11): 5540-8.



- Zhu, Z., H. Friess, et al. Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain in human pancreatic cancer. J Clin Oncol 1999; 17(8): 2419-28.

Este trabalho foi elaborado de acordo com: Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso Parte IV (Vancouver) / Vânia M. B. de Oliveira Funaro, coord. [et al.]. 2. ed. Ver. Ampl. São Paulo: SIBi-USP, 2009.

***ANEXOS***

---

## ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Expressão do fator de crescimento neuronal (FCN) e seu receptor (Trk-A) na dor pélvica crônica. Estudo caso-controle.

Responsável: Francisco José Candido dos Reis

Eu, \_\_\_\_\_, abaixo assinado, declaro que em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ fui devidamente informada em detalhes pelo(s) pesquisador(es) responsável(is) no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida, aos riscos e benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à indenização quanto por danos decorrentes da pesquisa. Declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram asseguradas, a seguir relacionados:

- 1) Este projeto pretende basicamente estudar alguns fatores relacionando a inervação da pelve e a ocorrência de dor pélvica crônica.
- 2) Sua participação neste estudo será autorizar a realização de uma entrevista pelo pesquisador e permitir a coleta de material para estudo durante a laparoscopia para investigação de seus sintomas. A laparoscopia será realizada para diagnóstico e tratamento de seu problema e não em função deste estudo.
- 3) Você não terá gastos financeiros adicionais, pois as avaliações serão feitas no mesmo período de sua consulta médica.
- 4) O projeto não interferirá no tempo para o diagnóstico definitivo da causa do seu problema, tampouco nas eventuais indicações cirúrgicas ou nos tratamentos propostos.
- 5) Teremos o compromisso de que você será devidamente acompanhada e assistida durante todo o período de sua participação no projeto, bem como de que lhe será garantida a continuidade do seu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.
- 6) Caso haja dano comprovadamente decorrente da pesquisa você terá direito à indenização.
- 7) Não podemos e não garantimos que você receberá qualquer benefício direto deste estudo.
- 8) Você terá a segurança de não ser identificada e ter mantido o caráter confidencial da informação relacionada a sua privacidade.
- 9) Nos comprometemos a prestar-lhe informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a sua vontade de continuar dele participando.

10) Você pode retirar o seu consentimento para participar deste estudo a qualquer momento, inclusive sem justificativas e sem qualquer prejuízo para você.

11) Você terá garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa. Qualquer questão a respeito do estudo ou de sua saúde deve ser dirigida ao responsável pelo projeto, designado no início deste termo, o que poderá ser realizada no Ambulatório AGDE que ocorre às 6<sup>a</sup> feiras no período da manhã no balcão 1 – verde claro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ambulatório de Ginecologia. O Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP pode lhe oferecer informações caso você não queira falar com um dos pesquisadores responsáveis por este estudo.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade de participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Assinatura do voluntário

Assinatura do investigador/testemunha

**ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br




Ribeirão Preto, 22 de novembro de 2006

Ofício n.º 3325/2006  
CEP/SPC

**Prezado Professor,**

O trabalho intitulado **“EXPRESSÃO DO FATOR DE CRESCIMENTO NEURONAL (FCN) E SEU RECEPTOR (Trk-A) NA DOR PÉLVICA CRÔNICA: ESTUDO CASO-CONTROLE”**, foi analisado e **APROVADO “AD REFERENDUM”** em 22/11/2006, **bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP n.º 10737/2006.

Atenciosamente.



**PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA**  
Coordenador do Comitê de Ética em  
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor  
**PROF. DR. FRANCISCO JOSÉ CÂNDIDO DOS REIS**  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

## ANEXO C - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Nome: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (\_\_\_\_ anos) Estado Civil: \_\_\_\_\_

End: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

### Nível Sócio-Econômico:

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_

Renda Familiar Mensal: \_\_\_\_\_ (nº pessoas: \_\_\_\_\_)

### Informações Adicionais:

Menarca: \_\_\_\_\_ G \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ (N \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_) A \_\_\_\_\_ (Séptico \_\_\_\_\_ CTG \_\_\_\_\_)

Último Parto Há: \_\_\_\_ anos e \_\_\_\_ meses

Complicações Puerperais: [ ] hemorrágicas [ ] infecciosas Obs: \_\_\_\_\_

Anticoncepção: [ ] hormonal [ ] barreira [ ] natural Obs: \_\_\_\_\_

Hábitos/Vícios: [ ] cigarro [ ] álcool [ ] drogas ilícitas Obs: \_\_\_\_\_

História de Abuso Físico/Sexual: [ ] infância [ ] idade adulta Obs: \_\_\_\_\_

Antecedentes Familiares Gerais: \_\_\_\_\_

Específicos: \_\_\_\_\_

### Infertilidade:

Tempo: \_\_\_\_\_

Outros fatores associados: \_\_\_\_\_

Tratamentos prévios: \_\_\_\_\_

### Antecedentes Patológicos:

Patologias/Tratamentos Prévios: \_\_\_\_\_

Tratamentos Psiquiátricos/Psicológicos Prévios: \_\_\_\_\_

Cirurgias Prévias: \_\_\_\_\_

**Antecedentes Pessoais Específicos:**

- Doença inflamatória pélvica     Doença sexualmente transmissível     Miomatose  
 Vulvovaginite de repetição     Cauterizações de colo     Cauterizações de vulva  
 Litíase renal     Infecção trato urinário de repetição     Disúria  
 Hematúria     Polaciúria     Dor supra-púbica durante a micção  
 Polipose intestinal     Diverticulite     Diverticulose  
 Constipação intestinal     Diarréia     Lombalgia  
 Pontos dolorosos na cicatriz cirúrgica (síndrome mio-fascial)  
 Outros: \_\_\_\_\_

**Exame Físico:** Peso: \_\_\_\_\_ kg    Estatura: \_\_\_\_\_ m    IMC: \_\_\_\_\_

Geral:     Normal     Alterado Dados Positivos: \_\_\_\_\_

Especial:     Normal     Alterado Dados Positivos: \_\_\_\_\_

Abdome:     Normal     Alterado Dados Positivos: \_\_\_\_\_

**Ginecológico:** Inspeção:     Normal     Alterado Dados Positivos: \_\_\_\_\_

Especular:     Normal     Alterado Dados Positivos: \_\_\_\_\_

**Toque Vaginal:**

colo:     normal     alterado     doloroso     indolor    Obs: \_\_\_\_\_

útero:     normal     alterado     doloroso     indolor    Obs: \_\_\_\_\_

anexo direito:     normal     alterado     doloroso     indolor    Obs: \_\_\_\_\_

anexo esquerdo:     normal     alterado     doloroso     indolor    Obs: \_\_\_\_\_

fundo de saco vaginal:     normal     alterado     doloroso     indolor

Obs: \_\_\_\_\_

Septo reto-vaginal:     normal     alterado     doloroso     indolor

Obs: \_\_\_\_\_

Exames Complementares: \_\_\_\_\_

---

## ANEXO D - QUESTIONÁRIO DE DOR

### Caracterização da dor:

Tempo de existência da dor: \_\_\_\_\_ anos e \_\_\_\_\_ meses

Padrão da dor:  cíclica             acíclica            \_\_\_\_\_hs/dia    \_\_\_\_\_dias/semana

Início:             espontânea     após esforço     após coito     perimenstrual

Fatores de melhora:  repouso     mudança de postura     melhora do hábito intestinal  
 aumento de ingesta hídrica     ingesta de analgésico     outros\_\_\_\_\_

Fatores de piora:  atividade física     coito                             retenção urinária

constipação intestinal                             outros\_\_\_\_\_

Avaliação ou tratamento anterior:\_\_\_\_\_

Tratamento anterior que tem minorado a dor:\_\_\_\_\_

O que a paciente acredita ou receia que seja a causa da dor?

\_\_\_\_\_

Assinalar na classificação abaixo como a dor tem afetado a qualidade de vida:

1 = Leve:            Desconforto pélvico ocasional que não prejudica a atividade diária, uso eventual de medicação

2 = Moderada:    Dor durante grande parte do ciclo, afeta atividade diária, responsiva ao uso de medicação

3 = Severa:            Dor persistente por todo o ciclo, com limitação importante da atividade diária, uso freqüente de analgésicos potentes, sem resposta efetiva

### ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DISMENORREIA:

Ciclos Menstruais:  regulares     irregulares    Tipo de irregularidade:\_\_\_\_\_

Quantidade:             normal     aumentado em dias     aumentado em volume  
 diminuído

A dor coincide com as menstruações?     sim     não

A dor cessa quando cessa a menstruação?  sim     não

Assinalar de acordo com a classificação abaixo o quanto tem a dismenorréia afetado a qualidade de vida

1 = Leve:            Dor não prejudica a atividade diária, uso eventual de medicação.



2 = Moderada: Dor afeta a atividade diária, é responsiva à medicação, absenteísmo raro.

3 = Severa: Limitação importe da atividade diária (absenteísmo), dor acompanhada por cefaléia, fraqueza, náuseas, vômitos e/ou diarreia, uso freqüente de medicação, com pouca resposta.

### **ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DISPAREUNIA:**

1º Coito: \_\_\_\_\_

Freqüência Sexual: \_\_\_x/dia \_\_\_x/semana \_\_\_x/mês \_\_\_x/ano [ ] atualmente sem parceiro

Desejo Sexual: [ ] sim [ ] não

Orgasmo: [ ] sim [ ] não atualmente [ ] nunca

Há dor com penetração profunda durante a relação sexual? [ ] sim [ ] não

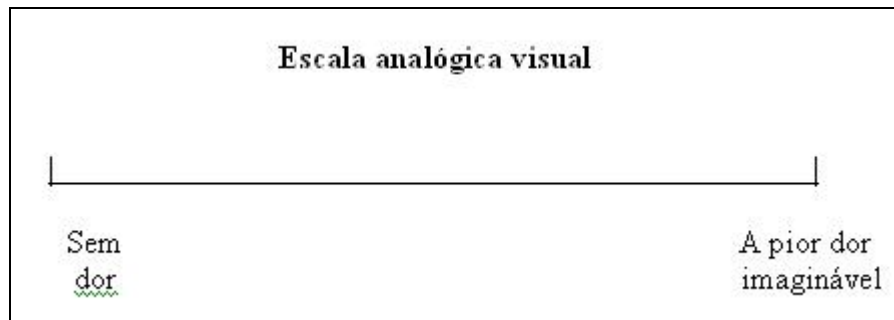
Se sim, ela persiste após? [ ] sim [ ] não

Assinale de acordo com a classificação abaixo a intensidade da dispareunia:

1 = Leve: Dor tolerável, não leva à interrupção da relação sexual.

2 = Moderada: Dor intensa o suficiente para levar à interrupção da relação sexual.

3 = Severa: Dor que impede a relação sexual.

**ANEXO E - ESCALA ANALÓGICA VISUAL**

## ANEXO F - QUESTIONÁRIO MCGILL DE DOR

Paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

### Estimativa de intensidade de Dor (PRI)

Os descritores colocados abaixo descrevem diferentes experiências de dor. Por favor, sublinhe (ex: aguda) o descritor que melhor define a sua dor, se limitando a escolher apenas um descritor em cada grupo (quadrado pequeno).

#### Descritores Verbais

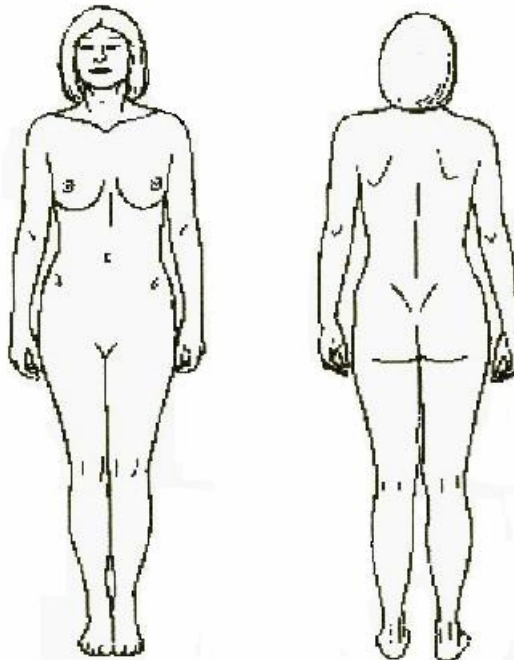
(Sensorial, Afetivo, Avaliativo e Miscelânea)

<b>Sensorial</b>				
1	2	3	4	5
1-ondulante 2- tremulante 3- pulsante 4- palpitante 5- latejante 6- em pancada	1- pontada 2- choque 3- tiro	1- alfinetada 2- perfurante 3- facada 4- punhalada 5- lancinante	1- aguda 2- cortante 3- dilacerante	1- fisgada 2- aperto 3- mordida 4- cólica 5- esmagamento
6	7	8	9	10
1- puxão 2- estiramento 3- arrancamento	1- calor 2- queimação 3- escaldante 4- causticante	1-formigamento 2- coceira 3- ardor 4- ferroadada	1- vaga 2 -dolorimento 3- machucada 4- dolorida 5- pesada	1- sensível 2- distendida 3- esfolante 4- rompendo
<b>Afetivo</b>				
11	12	13	14	15
1- cansativa 2 -exaustiva	1- enjoada 2- sufocante	1- amedrontada 2- apavorante 3 -aterrorizante	1- castigante 2 -atormenta 3 -cruel 4 -maldita 5- mortificante	1- miserável 2- alucinante
<b>Avaliativo</b>	<b>Miscelânea</b>			
16	17	18	19	20

1- maçante	1- esparrama	1-aperta	1- fria	1- aborrecida
2- incômoda	2- irradia	2- adormece	2- gelada	2- nauseante
3- desgastante	3- penetra	3- repuxa	3- congelante	3- agonizante
4- intensa	4- transfixa	4- espreme		4- pavorosa
5- insuportável		5- rasga		5- torturante

### Diagrama Corporal da Localização da Dor

Por favor, marque este desenho indicando o local onde sente dor:



### V – Pontuação

Sensorial: \_\_\_\_\_ (1-10) Afetivo: \_\_\_\_\_ (11-15)

Avaliativo: \_\_\_\_\_ (16) Miscelânea: \_\_\_\_\_ (17-20)

Estimativa da Intensidade de Dor total (PRI-T): : \_\_\_\_\_ (1-20)

## ANEXO G - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Este questionário consiste de 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
  - 1 Eu me sinto triste.
  - 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
  - 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
  
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
  - 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
  - 2 Acho que nada tenho a esperar.
  - 3 Acho o futuro sem esperança e tenho impressão de que as coisas não podem melhorar.
  
3. 0 Não me sinto um fracasso.
  - 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
  - 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
  - 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
  
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
  - 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
  - 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
  - 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
  
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.

- 1 Eu me sinto culpado às vezes.
  - 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
  - 3 Eu me sinto sempre culpado.
- 6.** 0 Não acho que esteja sendo punido.
- 1 Acho que posso ser punido.
  - 2 Creio que vou ser punido.
  - 3 Acho que estou sendo punido.
- 7.** 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
- 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
  - 2 Estou enojado de mim.
  - 3 Eu me odeio.
- 8.** 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
- 1 Sou crítico em relação a mim devido à minhas fraquezas ou meus erros.
  - 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
  - 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
- 9.** 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
- 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
  - 2 Gostaria de me matar.
  - 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 10.** 0 Não choro mais que o habitual.
- 1 Choro mais agora do que costumava.
  - 2 Agora, choro o tempo todo.

- 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
- 11. 0** Não sou mais irritado agora do que já fui.
- 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
  - 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
  - 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
- 12. 0** Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
  - 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
  - 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
- 13. 0** Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
- 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
  - 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
  - 3 Não consigo mais tomar decisões.
- 14. 0** Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
  - 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
  - 3 Considero-me feio.
- 15. 0** Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
  - 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
  - 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

**16.** 0 Durmo tão bem quanto de hábito.

- 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
- 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

**17.** 0 Não fico mais cansado que de hábito.

- 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
- 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

**18.** 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.

- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
- 2 Meu apetite está muito pior agora.
- 3 Não tenho mais nenhum apetite.

**19.** 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

- 1 Perdi mais de 2,5 Kg.
- 2 Perdi mais de 5,0 Kg.
- 3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM ( ) NÃO ( )

**20.** 0 Não me preocupo mais do que o de hábito com minha saúde.

- 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
- 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.



3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

**21. 0** Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.

1 Estou menos interessado por sexo que costumava.

2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.

3 Perdi completamente o interesse por sexo.