

## AValiação DA QUALIDADE DO SONO E NÍVEIS SÉRICOS DE SEROTONINA E CORTISOL EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA

Recebido em: 17/05/2023

Aceito em: 22/06/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i6.2023-057

Lays Fernandes Mesquita<sup>1</sup>

Gabriela Silva Bochi<sup>2</sup>

Géssica Luisa Silva de Souza<sup>3</sup>

Denismar Alves Nogueira<sup>4</sup>

Silvia Graciela Ruginsk<sup>5</sup>

**RESUMO:** A dor crônica pode acometer indivíduos de qualquer idade e está atribuída a maior morbidade, declínio cognitivo e imobilidade. Nos pacientes com dor crônica, ocorrem alterações importantes na neurotransmissão, além de alterações endócrinas relacionadas ao estresse. Além do mais, a má qualidade do sono leva a alterações cognitivas, irritabilidade e fadiga durante o dia e está, comumente, presente em pacientes com dor crônica. Assim, o presente estudo avaliou, por meio da aplicação de questionários a indivíduos adultos com diagnóstico de dor crônica, atendidos em ambulatório de reumatologia da microrregião de Alfenas-MG, a qualidade de vida, o padrão da dor e a qualidade do sono, além da análise da dosagem sérica de serotonina e cortisol. Dos 57 pacientes que fizeram parte da amostra, a maioria era composta por mulheres (91,2%), com idade maior de 40 anos (87,7%). Os principais diagnósticos envolvidos foram fibromialgia (35%), osteoartrite (21%) e artrite reumatoide (14%). Os resultados obtidos apontaram moderada intensidade da dor e interferência das atividades diárias, regular estado de saúde geral e má qualidade do sono nestes indivíduos. De acordo com os dados, não houve correlação estatisticamente relevante entre a severidade da dor e a qualidade de sono, tampouco entre a severidade da dor e o estado de saúde geral. Por outro lado, houve correlação positiva moderada entre a severidade da dor e a interferência nas atividades diárias, e correlação negativa moderada entre a severidade da dor e a saúde mental do indivíduo. Também ficou claro que a interferência da dor nas atividades diárias impacta negativamente na saúde mental. Não foi possível constatar uma relação entre a má qualidade do sono e maior intensidade da dor, mas sim entre qualidade de sono e saúde mental, impactando significativamente também no estado geral de saúde. A qualidade do sono impacta ainda na relação das atividades do cotidiano e influencia negativamente a saúde mental. Por fim, no presente estudo não foi evidenciada correlação significativa entre o diagnóstico de dor crônica e alterações de níveis séricos de serotonina e cortisol. Em conclusão, os achados demonstram a complexidade do tratamento de

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Biociências Aplicadas à Saúde pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL – MG). E-mail: [lays.mesquita@unifal-mg.edu.br](mailto:lays.mesquita@unifal-mg.edu.br)

<sup>2</sup> Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL – MG). E-mail: [gabriela.bochi@sou.unifal-mg.edu.br](mailto:gabriela.bochi@sou.unifal-mg.edu.br)

<sup>3</sup> Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL – MG). E-mail: [gessica.souza@sou.unifal-mg.edu.br](mailto:gessica.souza@sou.unifal-mg.edu.br)

<sup>4</sup> Doutor em Estatística e Experimentação Agropecuária. Departamento de Estatística do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL – MG). E-mail: [denismar.nogueira@unifal-mg.edu.br](mailto:denismar.nogueira@unifal-mg.edu.br)

<sup>5</sup> Doutora em Fisiologia. Departamento de Ciências Fisiológicas do Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL – MG). E-mail: [silvia.leitao@unifal-mg.edu.br](mailto:silvia.leitao@unifal-mg.edu.br)

pacientes com dor crônica. Considerando que a dor crônica desencadeia um amplo espectro de alterações orgânicas e cognitivas, torna-se essencial compreender como essas alterações se associam, para que sejam desenvolvidas abordagens preventivas e terapêuticas mais efetivas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dor Crônica; Qualidade do Sono; Serotonina; Cortisol.

### **EVALUATION OF SLEEP QUALITY AND SERUM LEVELS OF SEROTONIN AND CORTISOL IN PATIENTS WITH CHRONIC PAIN**

**ABSTRACT:** Chronic pain can affect individuals of any age and is associated with increased morbidity, cognitive decline, and immobility. In patients with chronic pain, there are important changes in neurotransmission, in addition to stress-related endocrine changes. Moreover, poor sleep quality leads to cognitive changes, irritability, and fatigue during the day and is commonly present in patients with chronic pain. Thus, the present study evaluated, by means of applying questionnaires to adult individuals diagnosed with chronic pain, seen at a rheumatology outpatient clinic in the Alfenas-MG microregion, the quality of life, the pattern of pain and the quality of sleep, in addition to the analysis of serum serotonin and cortisol levels. Of the 57 patients who were part of the sample, most were women (91.2%), aged over 40 years (87.7%). The main diagnoses involved were fibromyalgia (35%), osteoarthritis (21%), and rheumatoid arthritis (14%). The results obtained indicated moderate pain intensity and interference with daily activities, regular general health status, and poor sleep quality in these individuals. According to the data, there was no statistically relevant correlation between pain severity and sleep quality, nor between pain severity and general health status. On the other hand, there was a moderate positive correlation between pain severity and interference with daily activities, and a moderate negative correlation between pain severity and the individual's mental health. It was also clear that pain interference with daily activities negatively impacts mental health. A relationship between poor sleep quality and greater pain intensity could not be found, but rather between sleep quality and mental health, impacting significantly on overall health status as well. Sleep quality also impacts the relationship of activities of daily living and negatively influences mental health. Finally, in the present study no significant correlation was evidenced between the diagnosis of chronic pain and changes in serum levels of serotonin and cortisol. In conclusion, the findings demonstrate the complexity of treating patients with chronic pain. Considering that chronic pain triggers a broad spectrum of organic and cognitive changes, it becomes essential to understand how these changes associate so that more effective preventive and therapeutic approaches can be developed.

**KEYWORDS:** Chronic Pain; Sleep Quality; Serotonin; Cortisol.

### **EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL SUEÑO Y DE LOS NIVELES SÉRICOS DE SEROTONINA Y CORTISOL EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO**

**RESUMEN:** El dolor crónico puede afectar a individuos de cualquier edad y se asocia a una mayor morbilidad, deterioro cognitivo e inmovilidad. En los pacientes con dolor crónico se producen importantes alteraciones en la neurotransmisión, además de cambios endocrinos relacionados con el estrés. Además, un sueño de mala calidad conduce a alteraciones cognitivas, irritabilidad y fatiga durante el día, y está comúnmente presente en pacientes con dolor crónico. Así, el presente estudio evaluó, mediante la aplicación de cuestionarios a individuos adultos diagnosticados de dolor crónico, atendidos en una consulta externa de reumatología de la microrregión de Alfenas-MG, la calidad de vida,

el patrón de dolor y la calidad del sueño, además del análisis del dosaje sérico de serotonina y cortisol. De los 57 pacientes que formaron parte de la muestra, la mayoría eran mujeres (91,2%), mayores de 40 años (87,7%). Los principales diagnósticos fueron fibromialgia (35%), artrosis (21%) y artritis reumatoide (14%). Los resultados obtenidos señalaron una intensidad moderada del dolor y una interferencia de las actividades cotidianas, un estado de salud general regular y una mala calidad del sueño en estas personas. Según los datos, no existía una correlación estadísticamente relevante entre la intensidad del dolor y la calidad del sueño, ni entre la intensidad del dolor y el estado general de salud. Por otro lado, existía una correlación positiva moderada entre la intensidad del dolor y la interferencia en las actividades cotidianas, y una correlación negativa moderada entre la intensidad del dolor y la salud mental del individuo. También quedó claro que la interferencia del dolor en las actividades cotidianas repercute negativamente en la salud mental. No fue posible encontrar una relación entre una mala calidad del sueño y una mayor intensidad del dolor, sino más bien entre la calidad del sueño y la salud mental, lo que también repercute significativamente en el estado general de salud. La calidad del sueño también repercute en la relación de las actividades diarias e influye negativamente en la salud mental. Por último, en el presente estudio no se evidenció una correlación significativa entre el diagnóstico de dolor crónico y las alteraciones en los niveles séricos de serotonina y cortisol. En conclusión, los hallazgos demuestran la complejidad del tratamiento de los pacientes con dolor crónico. Teniendo en cuenta que el dolor crónico desencadena un amplio espectro de alteraciones orgánicas y cognitivas, se hace imprescindible comprender cómo se asocian estas alteraciones, para poder desarrollar abordajes preventivos y terapéuticos más eficaces.

**PALABRAS CLAVE:** Dolor Crónico; Calidad del Sueño; Serotonina; Cortisol.

## 1. INTRODUÇÃO

A dor crônica é um problema comum, complexo e desafiador, que tem um impacto significativo nos indivíduos e sociedade. Geralmente se apresenta como resultado de uma lesão ou doença. No entanto, é uma condição individualizada, não sendo apenas um sintoma que acompanha outras enfermidades. Existem muitos fatores de risco para seu desenvolvimento, incluindo fatores sociodemográficos, psicológicos, clínicos e biológicos (MILLS; NICOLSON; SMITH, 2019).

A dor crônica afeta um em cada quatro adultos em todo o mundo, e o diagnóstico atualmente depende da história clínica e intensidade relatada pelo próprio paciente (CARAVAN *et al.*, 2020). A avaliação completa da dor deve abordar vários aspectos, incluindo as qualidades sensoriais e afetivas, as dimensões temporais e a localização e distribuição corporal da dor (FILLINGIM *et al.*, 2016).

A dor geralmente surge de uma série ou combinação de eventos, os quais afetam sua duração, intensidade e efeitos (DIATCHENKO *et al.*, 2013). A presença de estímulos dolorosos contínuos altera a neurotransmissão, predispondo o indivíduo a desenvolver a

cronicidade do quadro. Os hábitos relacionados à saúde e seus resultados são os fatores de risco modificáveis mais importantes na gênese, duração e impacto da dor crônica nos indivíduos acometidos (MILLS; NICOLSON; SMITH, 2019).

Há estudos demonstrando que os distúrbios do sono afetam quase metade das pessoas que relatam dor crônica, com um quarto dos pacientes sofrendo de insônia. A associação é bidirecional, com a dor crônica levando a má qualidade do sono e a má qualidade do sono aumentando a intensidade e a duração da dor crônica (JANK *et al.*, 2017). No Brasil, a dor musculoesquelética é o sintoma mais prevalente na população geral, podendo acometer mais de um terço das pessoas em sua forma crônica, especialmente em indivíduos do sexo feminino e de idade avançada (GUZZO *et al.*, 2018). Além disso, é importante ressaltar que em 40% dos casos, o controle adequado da dor não é alcançado, indicando que a abordagem de um problema de saúde prevalente não é muito eficaz (IMIRIDALZU *et al.*, 2009).

Como justificativa para a realização do presente estudo, temos dados epidemiológicos nacionais mostrando que a incidência e prevalência de dor crônica são bastante elevadas na população brasileira (BRASIL, 2012). Além de importantes impactos fisiológicos, a dor crônica apresenta repercussões sociais e econômicas negativas devido às limitações impostas pela doença e seu tratamento, o que também representa elevado custo para os serviços de saúde. Pacientes com diagnóstico de dor crônica sofrem, com frequência, de disfunções orgânicas e cognitivas, que interferem diretamente na qualidade de vida desses indivíduos (BUSHNELL *et al.*, 2015). O sono de má qualidade é um fator de risco para dor crônica, com vários estudos seu impacto no desenvolvimento de depressão e ansiedade, associados também à dor. Essa ligação entre dor crônica e déficits de sono, entretanto, não está bem estabelecida, de forma que medidas objetivas da qualidade do sono apresentam-se como um alvo diagnóstico e terapêutico promissor para a dor (HAACK *et al.*, 2020). Assim, torna-se crucial compreender as causas, a fisiopatologia e os diferentes alvos das terapias na dor, visto que este problema é altamente prevalente na população global e interfere nas atividades sociais, laborais e profissionais, bem como no humor e nos períodos de sono e vigília do paciente, aspectos que certamente afetam sua qualidade de vida.

Desta forma, o objetivo central do presente estudo consiste em caracterizar e em relacionar os parâmetros da qualidade do sono, qualidade de vida e níveis de serotonina e cortisol em pacientes com diagnóstico de dor crônica na microrregião de Alfenas. Como

contribuições, essa investigação poderá fornecer evidências para o desenvolvimento de políticas públicas direcionadas à diminuição de incapacidade nestes indivíduos. Além disso, poderá ser útil para implementação de condutas preventivas e terapêuticas racionais para essa população, que levem em conta condutas multiprofissionais nos serviços de saúde.

## **2. MATERIAL E MÉTODO**

Trata-se de um estudo transversal qualitativo, com coleta de dados no tempo determinado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFAL/MG sob o número CAAE: 53979821.7.0000.5142. Todos os voluntários que concordaram em participar foram informados sobre os procedimentos do estudo, riscos e benefícios do desenvolvimento da pesquisa, bem como em relação ao sigilo e confidencialidade das informações. Após esclarecimentos, foram colhidas assinaturas do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Em sujeitos analfabetos, a assinatura foi substituída por impressão digital.

A pesquisa foi realizada por meio da investigação de pacientes com diagnóstico médico de Dor Crônica, incluindo as diversas enfermidades, como: Osteoartrite, Fibromialgia, Artrite Reumatoide, Espondiloartrites, Neuropatias, Cefaléias, Dor miofasciais, Lombalgia, em seguimento regular nos Ambulatórios da Clínica de Especialidades Médicas da Universidade Federal de Alfenas (CEM), Minas Gerais, Brasil. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos maiores de 18 anos que concordaram em participar do estudo, por meio da assinatura do TCLE. Foram excluídos do estudo indivíduos com outros diagnósticos ou que se recusaram a participar da pesquisa.

Para a identificação de potenciais voluntários para o estudo, foi realizada uma triagem inicial de indivíduos com diagnóstico que configurem em causas de dor crônica registrados nos ambulatórios da CEM. Após consentimento da direção da Clínica, os pacientes foram abordados durante suas consultas de seguimento sobre a vontade de fazer parte da pesquisa. Em seguida, após a assinatura do TCLE e a concordância formal de participação no estudo, o prontuário dos pacientes foi acessado para a coleta de dados e procedeu-se à aplicação de questionários. Os resultados dos dados coletados foram registrados no prontuário do paciente, de forma a possibilitar uma ação integrada da equipe de saúde.

A intensidade da dor foi avaliada através dos instrumentos Escala Visual Analógica de Dor (EVA) e Inventário Breve de Dor - forma reduzida (Brief Pain Inventory - BPI). A avaliação do impacto na qualidade de vida foi obtida através da aplicação do questionário de qualidade de vida SF- 36. Os parâmetros relacionados à qualidade de sono foram avaliados através da aplicação de dois questionários: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e Escala de Sonolência de Epworth (ESSE). Foram utilizados ainda resultados de dosagens de serotonina e cortisol disponíveis nos prontuários médicos dos participantes da pesquisa. Ressalta-se que tais determinações fazem parte da rotina de seguimento nas consultas, não sendo necessárias coletas de sangue específicas para tal fim.

Todas as etapas da pesquisa foram devidamente registradas e os resultados foram teorizados e discutidos, levando-se em conta os achados mais frequentes. Os dados foram submetidos a análise estatística descritiva (média, desvio-padrão, frequência absoluta e percentual), e à análise de correlação linear entre variáveis utilizando o coeficiente de correlação Pearson, com um nível de significância de 5%.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 Caracterização da Amostra**

Participaram do estudo um total de 57 pacientes, de acordo com os critérios de inclusão, sendo 52 do sexo feminino (91,2%) e 5 do sexo masculino (8,8%), conforme demonstrado na Figura 1A. O percentual de amostra significativamente maior no sexo feminino corrobora com a descrição na literatura de vários estudos que investigam a relação entre dor crônica e sexo, com maior prevalência entre as mulheres. Em um estudo abrangendo 17 países em 6 continentes, com uma amostra total de 85.052 adultos, a prevalência de qualquer condição de dor crônica foi maior no sexo feminino (45%) do que entre os homens (31%), sendo que as mulheres tiveram uma prevalência maior de depressão associada à dor crônica, quando comparadas aos homens (ROGER *et al.*, 2009). Essas diferenças sexuais observadas na experiência da dor podem ser causadas por uma série de fatores biológicos, psicológicos e socioculturais.

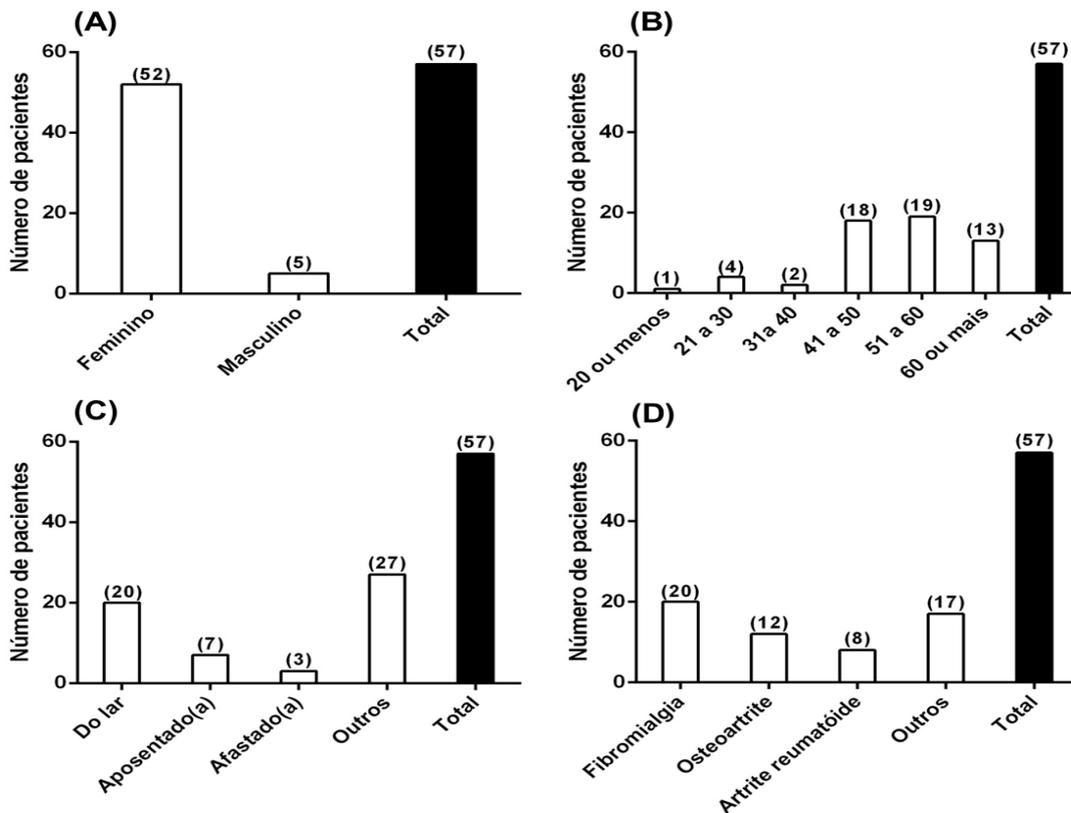
Com relação à idade, 87,7% dos pacientes apresentavam idade superior a 40 anos, sendo que, destes, 26% fazem parte da população idosa, ou seja, apresentam idade superior a 60 anos, como mostra a Figura 1B. De acordo com estudos epidemiológicos, o aumento da idade é um fator de risco para dor crônica e outras condições dolorosas. Um

dos fatos para esses achados é de que com o aumento da idade vem o aumento da multimorbidade, portanto, quanto mais avançada a idade de um paciente, maior a probabilidade de ele ter experimentado estímulos nocivos ou lesões que podem desencadear dor crônica (MILLS; NICOLSON; SMITH, 2019). Porém, interessante notar que a dor crônica não é exclusividade dos idosos, podendo estar presente mais precocemente, como em um participante deste estudo, que apresentava 20 anos ou menos.

Em relação à ocupação, 35% da amostra são de pacientes que exercem funções domésticas no próprio lar, em sua totalidade do sexo feminino; 5,2% encontram-se afastados de suas atividades pela condição de dor crônica; 12,2% estão aposentados e 47,3% exercem outras atividades laborais. Os dados estão sumarizados na Figura 1C. Os fatores de risco ocupacionais para dor crônica incluem falta de autonomia ou capacidade de modificar o trabalho, satisfação com o trabalho, dificuldade para realizar o que é exigido na função, e expectativas de retorno ao trabalho (TEASELL; BOMBARDIER, 2001). Trabalhadores não manuais são menos propensos a relatar dor crônica do que pessoas que possuem ocupações manuais (SAASTAMOINEN *et al.*, 2005). Também importante destacar o impacto social da dor em produzir afastamento das pessoas de suas atividades, reverberando sobre as condições econômicas e de renda familiar.

Por fim, destacamos na Figura 1D mostra os principais diagnósticos presentes dentre os participantes do estudo. Ao todo, 35% apresentavam diagnóstico de Fibromialgia (FBM), 21% apresentavam Osteoartrite (OA), 14% foram diagnosticados com Artrite Reumatoide (AR) e 29% se enquadravam em outras patologias como: Espondiloartrite, Lombalgia com ou sem radiculopatia compressiva, Cefaleia e Dores Osteomusculares Regionais. De fato, já está descrito na literatura que pacientes com doenças físicas e/ou mentais crônicas são mais propensos a sofrer de dor crônica do que os que não as têm. Até 88% dos pacientes com dor crônica possuem um diagnóstico de alguma comorbidade associada (BARNETT *et al.*, 2012). Em nosso estudo, a maior parte das patologias envolvidas é de origem musculoesquelética ou autoimune, com comprometimento musculoesquelético, visto que o maior número de pacientes eleitos para participar da pesquisa fazia acompanhamento no ambulatório de Reumatologia da CEM/UNIFAL-MG.

Figura 1: Caracterização da amostra quanto ao sexo (A), idade (B), ocupação (C) e diagnóstico subjacente ao quadro de dor crônica (D). Os números entre barras representam o quantitativo de participantes em cada situação.

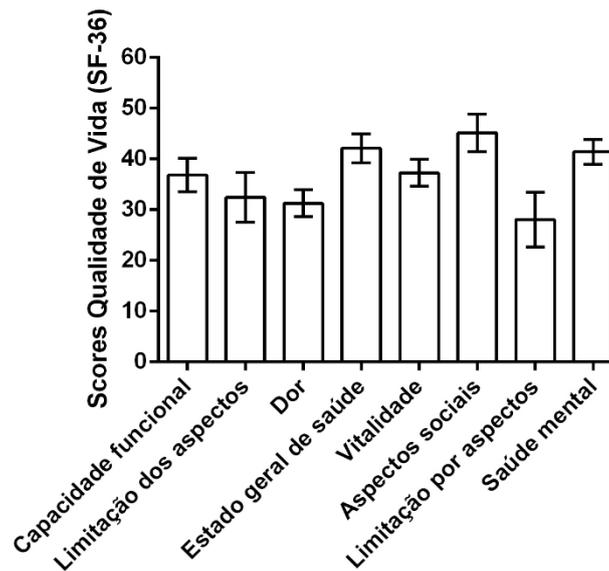


Fonte: Próprios autores.

### 3.2 Análise dos Questionários

A Figura 2 mostra a análise dos domínios do SF-36 para análise da qualidade de vida. Nos domínios referentes à capacidade funcional, dor e vitalidade, os participantes do estudo pontuaram, em média, respectivamente, 36,8, 31,3 e 37,2 pontos, sendo, portanto, a dor o quesito que obteve a segunda nota mais baixa, ficando atrás apenas da limitação por aspectos (média de 28,0 pontos). Os domínios relacionados aos aspectos sociais e saúde mental apresentaram pontuação média de 45,1 e 41,4 pontos. O estado geral de saúde destes pacientes teve média de 42,1 pontos. Como a interpretação do SF-36 é feita de 0 a 100, com 0 indicando o pior estado geral de saúde e 100 como o melhor estado geral de saúde, os dados demonstram um estado regular de saúde geral nesses pacientes, o que pode estar relacionado com o impacto da dor crônica instalada e má qualidade do sono, como veremos adiante.

Figura 2: Escore nos domínios de avaliação do SF-36 (Qualidade de vida). As barras representam a média  $\pm$  erro padrão da média.

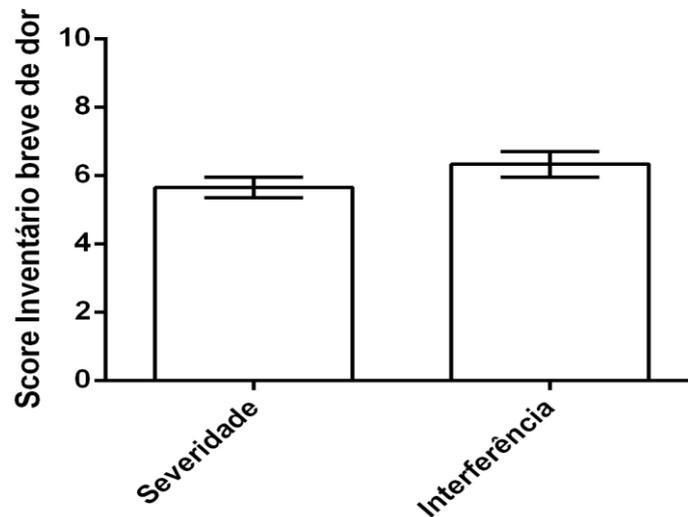


Fonte: Próprios autores.

Uma revisão contendo mais de doze estudos mostrou que o aumento do suporte social foi associado a melhores resultados, menos dor e melhor capacidade funcional entre pacientes com dor crônica e deficiência física (JENSEN *et al.*, 2011). Depressão, ansiedade ou outras formas de sofrimento emocional associadas a um conjunto de emoções, pensamentos e comportamentos negativos, chamado de “afeto negativo”, são provavelmente os fatores psicológicos mais comumente avaliados em pacientes com dor persistente (EDWARDS *et al.*, 2016). Ademais, um estudo de revisão sistemática e meta-análise que avaliou pacientes com lombalgia e cervicalgia e seu impacto nas atividades mostrou a associação entre dor crônica e incapacidade associada a fatores psicológicos, físicos e sociais (HOPIN *et al.*, 2015), corroborando, mais uma vez, os achados do presente estudo.

Na Figura 3 temos a representação dos escores médios obtidos pelo BPI nos quesitos severidade da dor e interferência da dor nas atividades diárias. A pontuação média dos participantes foi de 5,6 e 6,3 pontos nas duas avaliações, respectivamente, caracterizando a dor em grau moderado.

Figura 3: Escores BPI para intensidade da dor e interferência nas atividades diárias. As barras representam a média  $\pm$  erro padrão da média.



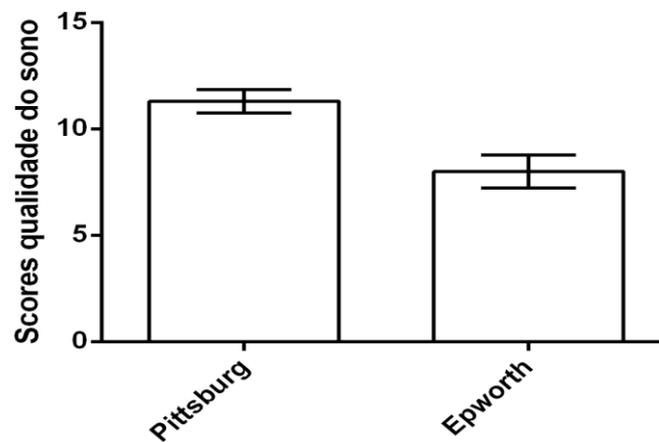
Fonte: Próprios autores.

A intensidade da dor é frequentemente associada à incapacidade, porém os mecanismos subjacentes para essa associação não são bem estabelecidos. O fator demográfico mais comumente associado à incapacidade é a idade avançada. Com relação às comorbidades, as que se associam à dor e sua maior intensidade são especialmente as disfunções osteomusculares. Esses dois fatores demonstraram dados consistentes relacionados à incapacidade funcional (TURNER *et al.*, 2004), corroborando o perfil de participante encontrado em nosso estudo.

Como ilustrado a seguir na Figura 4, o PSQI dos participantes da pesquisa apresentou pontuação média de 11,3 pontos, o que indica má qualidade do sono, o que já estaria caracterizado a partir de uma pontuação de 5 pontos. Já na ESSE, os participantes obtiveram pontuação média de 8 pontos, o que configura que esses pacientes, mesmo com qualidade do sono caracterizada como ruim pelo PSQI, não apresentam SDE.

Pessoas com dor crônica normalmente apresentam sono ruim (50-90%), sendo que aquelas que sofrem de insônia referem a dor como causa da interrupção do sono. Embora haja uma relação bidirecional entre dor crônica e distúrbio do sono, a maioria dos estudos indica que distúrbios do sono favorecem o desenvolvimento de dor crônica, e não o contrário (SHAVER; IACOVIDES, 2018).

Figura 4: Escore qualidade do sono. As barras representam a média  $\pm$  erro padrão da média.



Fonte: Próprios autores.

A Tabela 1, apresentada a seguir, traz a correlação entre as principais variáveis analisadas pelos questionários aplicados aos pacientes do estudo. Destacamos, para todos os fins, que apenas as correlações que se mostraram estatisticamente relevantes estão sendo discutidas, de maneira a destacar as principais interfaces entre as variáveis. Portanto, estão expostas as análises referentes: à Avaliação do estado de saúde geral e Saúde mental, pertencentes ao questionário de análise da qualidade de vida (SF-36); à severidade da dor e à interferência nas atividades diárias, avaliadas pelo BPI; e à qualidade do sono, estimada pelo PSQI.

Tabela 1. Cruzamento dos escores de qualidade de vida, severidade da dor, atividades diárias e qualidade do sono, utilizando coeficiente de correlação de Pearson.

Questionário/Variável		Saúde mental	Interferência em atividades diárias	Severidade da dor	Qualidade do sono
SF-36	Estado de saúde geral	0,512 P < 0,01	- 0,451 P < 0,01	NS	- 0,452 P < 0,01
	Saúde mental	-	- 0,656 p<0,01	- 0,416 p<0,01	- 0,615 p<0,01
BPI	Interferência em atividades diárias	- 0,656 P < 0,01	-	0,551 P < 0,01	0,555 P < 0,01
	Severidade da dor	- 0,416 P < 0,01	0,551 P < 0,01	-	NS
PSQI	Qualidade do sono	- 0,615 P < 0,01	0,555 P < 0,01	NS	-

Nota: NS = não significativo.

Fonte: Próprios autores.

De acordo com os dados, não houve correlação estatisticamente relevante entre a severidade da dor e a qualidade de sono, tampouco entre a severidade da dor e o estado de saúde geral. Por outro lado, houve correlação positiva moderada entre a severidade da dor e a interferência nas atividades diárias, indicando que quanto maior a severidade da dor, maior o impacto na rotina do paciente.

Ademais, houve correlação negativa moderada entre a severidade da dor e a saúde mental do indivíduo, indicando que quanto maior a intensidade da dor, maior a associação com o desenvolvimento de distúrbios de origem psicológica ou psiquiátrica. Também fica claro que a interferência da dor nas atividades diárias impacta negativamente (correlação negativa moderada) na saúde mental do indivíduo, de forma que quanto maior a dor e o comprometimento funcional que ela produz, menor sua saúde mental.

Um estudo prévio da literatura que utilizou estímulo auditivo para interrupção do sono documentou ocorrência de fadiga, aumento da sensibilidade e diminuição do limiar de dor nesses pacientes, e pesquisas subsequentes confirmaram que a interrupção ou privação do sono aumentam a gravidade da dor (CHOY, 2015). Na nossa amostra não foi possível constatar uma relação entre a má qualidade do sono e maior intensidade da dor, mas sim entre qualidade de sono e saúde mental, impactando significativamente também no estado geral de saúde. Estes dados corroboram em parte pesquisas anteriores, demonstrando que o sono de má qualidade em adultos prediz significativamente maiores níveis de dor, afeto negativo e pior funcionamento físico (GERHART *et al.*, 2017). Ademais, já foi demonstrado que a interrupção do ritmo circadiano pode contribuir para o desenvolvimento de transtornos de sono e de depressão (NETO; SOARES; DUARTE, 2023), de forma que que ansiedade e depressão estão relacionadas à insônia futura, e insônia pode conduzir à depressão e ansiedade futuras, numa relação bidirecional.

A dimensão afetiva da dor crônica (por exemplo, vivenciar a dor como cansativa, desgastante) apresentou, em um estudo austríaco, maior impacto na qualidade do sono, em paralelo à intensidade da dor, o que destaca o forte efeito de fatores psicológicos na associação entre dor e sono (KELLANI; CREVENNA; DORNER, 2018). Ravyts e colaboradores (2019) avaliaram a relação entre sono, dor e afeto em indivíduos com dor crônica e, constataram que o sono de má qualidade apresenta relação direta com afeto negativo e piora da dor e, que, o inverso também se faz verdadeiro, ou seja, a melhora da qualidade do sono leva a afeto positivo e melhora do quadro algico. Além disso, a melhor

qualidade subjetiva de sono é correlacionada com melhor estado de saúde geral (JEAN-LOUIS; KRIPKE; ANCOLI-ISRAEL, 2000).

Muitas pessoas com dor crônica são menos capazes ou incapazes de realizar uma série de atividades diárias, gerando impacto em atividades laborais e sociais. Alguns estudos têm demonstrado que cerca de dois terços dessas pessoas apresentam alguma dificuldade para dormir e, metade relata dificuldade para caminhar e realizar tarefas domésticas devido à dor, afetando negativamente muitos aspectos da qualidade de vida (BREIVIK *et al.*, 2006). Sofrimento psicológico é um obstáculo à recuperação de pacientes com dor, sendo proposto como um mecanismo para explicar como a dor leva à incapacidade subsequente. Análises de uma avaliação longitudinal com 231 indivíduos sugerem que 30% da dor inicial se correlacionam com incapacidade posterior, de forma que a incapacidade de um indivíduo é influenciada pelo grau em que seu estado psicológico foi afetado pela experiência de dor (HALL *et al.*, 2011).

Nossos dados mostram que a qualidade do sono impacta na relação das atividades do cotidiano (correlação positiva moderada) e também influencia negativamente a saúde mental (correlação negativa moderada), corroborando os achados da literatura. Assim, resta clara a associação dos quadros de dores crônicas a transtornos psiquiátricos como depressão e ansiedade, bem como ao quadro de fadiga. Nossos dados indicam ainda que a saúde mental impacta negativamente na percepção da severidade da dor (correlação negativa moderada).

### **3.3 Avaliação dos Níveis Séricos de Cortisol e Serotonina**

O cortisol é um hormônio fundamental para o organismo, sendo responsável pela regulação de diversos processos do metabolismo humano. Seus níveis plasmáticos sofrem alterações circadianas normais (com valores mais elevados pela manhã), porém estes níveis podem estar alterados em virtude do estresse originado por ação de agentes internos ou externos. São considerados valores fisiológicos dos níveis séricos de cortisol a faixa de concentração entre 5 e 23 µg/dL. Desta forma, caso seus níveis estejam permanentemente elevados, podem ser geradas importantes repercussões fisiológicas.

Alguns estudos já identificaram o cortisol como marcador de má qualidade do sono e disfunções fisiológicas. Análises entre indivíduos mostraram que o maior estresse diário percebido esteve associado a menor tempo de sono e a níveis mais elevados de cortisol ao acordar (SLADEK; DOANE; BREITENSTEIN, 2020). Uma exposição

excessiva aos agentes estressores, a depender da suscetibilidade individual, podem deixar o organismo vulnerável a danos, causando adoecimento. Caso essa exposição seja prolongada, poderá ocorrer o surgimento de transtornos psicológicos, devido ao excesso de adrenalina e cortisol (VALLE, 2013).

Em nosso estudo, obtivemos valor sérico de cortisol de aproximadamente 14  $\mu\text{g/dL}$  entre os diagnósticos apresentados pelos participantes do estudo (Figura 5A), de forma que a maior parte dos valores encontrados esteve dentro da faixa de normalidade. Vale ressaltar que os dados encontrados em prontuário alcançaram um número menor de amostras (29 pacientes), muito possivelmente porque esta determinação não fazia parte da indicação clínica de alguns participantes. Dessa forma, devido ao relativo pequeno número amostral, não foi possível detectar relevância estatística na comparação entre os diagnósticos.

Estudos sugerem que pacientes com FM apresentem múltiplas alterações neurobiológicas, incluindo no funcionamento eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), especialmente com resposta exagerada do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o qual atua no córtex adrenal estimulando o aumento da liberação de cortisol, aldosterona e andrógenos adrenais (PAREDES *et al.*, 2019).

Como a dor crônica e má qualidade do sono são fatores externos estressantes ao indivíduo, esperávamos encontrar valores elevados dos níveis desse hormônio. Contudo, vale ressaltar que não houve controle sobre o horário da coleta da amostra, o que poderia ter influenciado os valores séricos, tendo em vista a variação circadiana. Outra hipótese elencada para esta falta de alteração seria a interferência do tratamento. Contudo, como veremos adiante, a maior parte dos participantes encontrava-se em tratamento para a dor, seja farmacológico ou outro tipo de intervenção, e esse fator não afetou significativamente os valores de cortisol. Assim, quando consideramos a variável tratamento (Figura 5B), os níveis de cortisol sérico mantiveram-se equivalentes entre os grupos [pacientes sem tratamento para dor crônica, em tratamento medicamentoso, não medicamentoso com reabilitação (fisioterapia) ou ambos.

Por fim, a serotonina é um neurotransmissor amplamente encontrado no Sistema Nervoso Periférico (SNP) e SNC, estando envolvida no controle da dor, humor, assim como na regulação do sono. Há um acúmulo de evidências de estudos em animais que sugerem que os efeitos inibitórios da serotonina na transmissão da dor são processados através da ativação do receptor pós-sináptico do subtipo 5-HT<sub>1A</sub>. Estudos em

camundongos com deficiência neste receptor também sugerem um papel importante do autorreceptor 5-HT<sub>1A</sub> no processamento da dor. Esses animais apresentam maior número de autorreceptores, níveis reduzidos de serotonina no núcleo da rafe e maior resposta de dor no teste de placa quente (HALEEM, 2018).

Além disso, Kwon e colaboradores (2014) mostraram, por meio de teste sensorial quantitativo, anormalidades no processamento da dor pelo SNC e SNP em pacientes com dor crônica, incluindo diminuição da inibição descendente (na qual a serotonina age como neurotransmissor), contribuindo para amplificação da dor.

Os níveis séricos normais de serotonina variam entre 50-200 ng/mL, porém, até o presente momento, não há comprovação da relação entre os valores circulantes e a disponibilidade deste neurotransmissor no líquido ou fenda sináptica. Contudo, como sabemos, o precursor da serotonina, o aminoácido triptofano, é um componente essencial que deve ser ingerido na dieta humana. Além disso, o triptofano também é o precursor da melatonina, o hormônio regulador do sono. Há evidências experimentais que o consumo de kefir, que é rico em triptofano, atenua os efeitos do estresse sobre o comportamento ansioso, modulando as concentrações cerebrais de um fator neurotrófico e as concentrações séricas de corticosterona, o hormônio de roedores análogo ao cortisol humano (SILVA *et al.*, 2023).

Nesse sentido, um estudo avaliando dor, sintomas depressivos, constipação e níveis séricos de serotonina em pacientes fumantes e não fumantes mostrou que estes fatores apresentam correlação positiva em pacientes fumantes com constipação. Também foi observada correlação positiva entre dor e níveis séricos de serotonina em não fumantes (LEE, 2020).

Em conjunto, os dados da literatura ressaltam a importância crescente, evidenciada pelo aumento de publicações na área, do eixo intestino-cérebro, uma vez que fatores alimentares e associados à microbiota intestinal têm se mostrado importantes reguladores das funções do SNC, afetando a função imune e o desfecho mediante eventos adversos, tais como acidentes vasculares encefálicos, e até mesmo o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (ZOU *et al.*, 2023). Prova disso são as diversas intervenções, tanto experimentais quanto clínicas, utilizando o modelo de transplante fecal. Nesse sentido, lembramos que o sistema nervoso entérico, parte integrante do sistema nervoso autônomo, possui tantos neurônios em número quanto a medula espinhal, evidenciando a

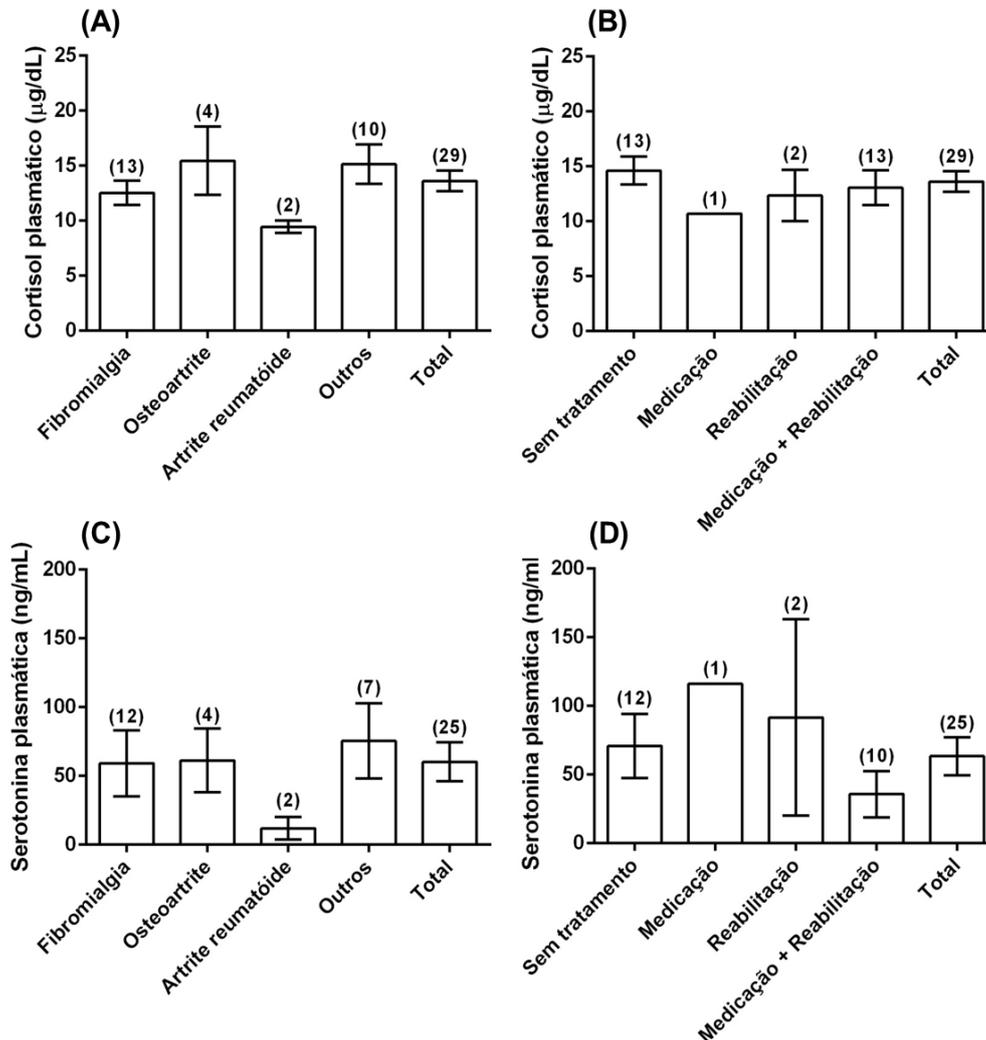
importância das rotas neuronais iniciadas pelos plexos intramurais do intestino nas respostas sistêmicas a diversos fatores (SILVERTHORN, 2010).

Em nosso estudo, no entanto, não foi possível encontrar relevância estatística nos níveis séricos de serotonina na estratificação por diagnóstico, muito embora os pacientes com AR apresentem níveis relativamente menores, conforme demonstrando na Figura 5C. Em média, os pacientes apresentaram valores séricos de serotonina em torno de 53 ng/mL, sendo que nos pacientes com AR os valores estiveram sempre abaixo de 50 ng/mL.

Assim como para o cortisol, as coletas foram feitas em um número menor de participantes (25 no total). Embora, como mencionado, a literatura não apresente ainda evidências suficientes para a associação destes níveis com variáveis centrais, esperávamos encontrar níveis séricos mais baixos de serotonina nestes pacientes, já que este neurotransmissor parece estar relacionado com a regulação da dor, sono e humor.

Por fim, também não encontramos variação significativa nestes valores quando estratificamos os níveis séricos de serotonina quanto ao tratamento, conforme demonstra a Figura 5D. Curiosamente, níveis mais baixos são vistos em pacientes que realizam tratamento medicamentoso e reabilitação, visto que tanto a prática de atividade física como medicamentos inibidores da recaptção de serotonina, que são normalmente utilizados para controle do humor e dor na grande maioria destes pacientes, deveriam, supostamente, agir elevando os níveis desse neurotransmissor.

Figura 5: Níveis de cortisol segundo o diagnóstico reumatológico (A) e segundo o tipo de tratamento (B), e níveis de serotonina segundo o diagnóstico reumatológico (C) e segundo o tipo de tratamento (D). As barras representam a média  $\pm$  erro padrão da média.



Fonte: Próprios autores.

#### 4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos apontaram moderada intensidade da dor e interferência das atividades diárias, regular estado de saúde geral e má qualidade do sono nos participantes do presente estudo. Não foi possível constatar uma relação entre a má qualidade do sono e maior intensidade da dor, mas sim entre qualidade de sono e saúde mental, impactando significativamente também no estado geral de saúde. A qualidade do sono interferiu ainda na relação das atividades do cotidiano e influenciou negativamente a saúde mental. Por fim, no presente estudo não foi evidenciada correlação significativa entre o diagnóstico de dor crônica e alterações de níveis séricos de serotonina e cortisol, o que, a princípio, não teve relação com o fato de os participantes estarem em tratamento.

Como principais limitações do presente estudo, identificamos o baixo número de participantes, especialmente para as dosagens de cortisol e serotonina, e o fato de a amostra ter sido composta majoritariamente por mulheres, o que pode ter influenciado o perfil das alterações encontradas. Em que pese o fato de alguns dos diagnósticos encontrados serem mais prevalentes em mulheres, futuros estudos deverão comprovar se a dor crônica é, de fato, um problema mais comum no público feminino ou se esse perfil decorre de uma negligência do público masculino em procurar atendimento médico para este problema de saúde. No mais, os achados demonstram a complexidade do tratamento de pacientes com dor crônica e, considerando que a dor desencadeia um amplo espectro de alterações orgânicas e cognitivas, também deverá ser objetivo de futuros estudos avaliar como essas alterações se associam, para que sejam desenvolvidas abordagens preventivas e terapêuticas mais efetivas, que possam atender de forma integral as necessidades desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

- BARNETT, K. *et al.* Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. **Lancet**, v. 380, p. 37–43, 2012.
- BREIVIK, H.; *et al.* Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life and treatment. **Europe Journal Pain**, v. 10, n. 4, p. 287-333, 2006.
- BUSHNELL, M.C. *et al.* Effect of environment on the long-term consequences of chronic pain. **Journal Pain**, v. 156, n. 1, p. 42-49, 2015.
- CARAVAN B.; *et al.* Sleep Spindles as a diagnostic and therapeutic target for chronic pain. **Molecular Pain**, v. 16, p.1-9, 2020.
- CHOY, E.H.S. The role of sleep in pain and fibromyalgia. **Nature Reviews Rheumatology**. v. 11, p. 513-520, 2015.
- DIATCHENKO, L. *et al.* The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. **Nat Rev Rheumatol**, v. 9, p. 340-350, 2013.
- EDWARDS, R. R. *et al.* The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain disorders. **Journal pai.**, v. 17, n.9, p. 70-92, 2016.
- FILLINGIM, R. B. *et al.* Assessment of chronic pain: Domains, methods and mechanisms. **Journal Pain**, v. 17, n. 9, p. 10-20, 2016.
- GERHART, J.I. *et al.* Relationships between Sleep Quality and Pain-Related Factors for People with Chronic Low Back Pain: Tests of Reciprocal and Time of Day Effects. **Ann of Behav Med**, v. 51, p. 365-375, 2017.
- GUZZO, E. C. *et al.* **Manejo da Dor Crônica**. 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/02/879720/manejo-da-dor-cronica-eduardo-guzzo.pdf>. Acesso em: 09 mai. 2023.
- HAACK, M. *et al.* Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. **Neuropsychopharmacology Review**, v.45, p. 205-221, 2020.
- HALEEM, D.J. Serotonin-1A receptor dependent modulation of pain and reward for improving therapy of chronic pain. **Pharmacological research**, v. 134, p. 212-219, 2018.
- HALL, A. M. *et al.* Symptoms of depression and stress mediate the effect of pain on disability. **Pain**, v. 152, p. 1044-1051, 2011.
- HOPIN, L. *et al.* How does pain lead to disability? A systematic review and meta-analysis of mediation studies in people with back and neck pain. **Pain Journal**, v. 156, p. 988-997, 2015.
- IMIRIZALDU, M.; CALVO, J. L. Prevalencia y valoración del dolor. **Revista ROL de Enfermería**, v. 32, n. 6, p. 414–420, 2009.
- JANK, R. *et al.* Chronic pain and sleep disorders in primary care. **Pain Res Treat**, v. 2017, 2017.

JEAN-LOUIS, G.; KRIPKE, D. F.; ANCOLI-ISRAEL, S. Sleep and Quality of Well-Being. **Sleep**, v.23, n. 8, 2000.

JENSEN, M.P. *et al.* Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in persons with physical disabilities: a systematic review. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 92, p.146–160, 2011.

KELLANI, M.; CREVENNA, R.; DORNER, T.E. Sleep quality in subjects from chronic pain. **The Central European Journal of Medicine**, v.36, p. 31-36, 2018.

KWON M. *et al.* The role of descending inhibitory pathways on chronic pain modulation and clinical implications. **Pain Practic**, v. 14, p.656-677, 2014.

LEE E.J. Correlations among pain, depressive symptoms, constipation, and serotonin levels in smokers and non smokers. **Perspect Psychiatr Care**, v. 56, n. 4, p. 1-7, 2020.

MILLS, S. E.; NICOLSON, K.P.; SMITH, B.H. Chronic pain: a review of epidemiology and associated factors in populacion-based studies. **British Journal of Anaesthesia**, v. 123, n. 2, p. 273-283, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria da Atenção à Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica**. Brasília: Ministério da Saúde. 2012.

NETO, M.S.; SOARES, E.A.; DUARTE, G.G.M. Alterações de sono em pacientes depressivos adultos: Uma revisão integrativa. **Arquivos de Ciências da saúde da UNIPAR**, v. 27, n. 4, p. 1704-1714, 2023.

PAREDES, S. *et al.* An Association of Serotonin with Pain Disorders and Its Modulation by Estrogens. **Int. Journal Molecular Sciences**, v. 20, 5729, 2019.

RAVYTS, S. G. *et al.* Sleep and Pain interference in individuals with chronic pain in mid to late-life: The influence of negative and positive affect. **Journal Sleep Res**, v. 28, n. 4, 2019.

ROGER, B.F.; *et al.* Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. **J Pain**, v. 10, n. 5, p. 447–485, 2009.

SAASTAMOINEN P. *et al.* Socio-economic differences in the prevalence of acute, chronic and disabling chronic pain among ageing employees. **Pain**, v. 114, p. 364-371, 2005.

SLADECK, M. R.; DOANE, L. D.; BREITENSTEIN, R. S. Daily rumination about stress, sleep and diurnal cortisol acvity. **Cogn Emot**, v. 34, n.2, p. 188-200, 2020.

SHAVER J.L., IACOVIDES S. Sleep in woman with chronic pain and autoimmune conditions. **Sleep Med Clin**, v. 13, p. 375-394, 2018.

SILVA, A.O., RIBEIRO, J.M. *et al.* Protective Effects of Kefir Against Unpredictable Chronic Stress Alterations in Mice Central Nervous System, Heart, and Kidney. **Probiotics Antimicrob Proteins**, v. 15, v.2, p. 411-423, 2023.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia Humana: uma abordagem integrada**. 5. ed. Porto Alegre:Artmed, 2010.

TEASELL R.; BOMBARDIER C. Employment-related factors in chronic pain and chronic pain disability. **Clin J Pain**, v. 17, p. 39-45, 2001.

TURNER, J. A. *et al.* Prediction of chronic disability in work-related musculoskeletal disorders: a prospective, population-based study. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 5, n. 14, 2004.

VALLE, L. E. L. R. do. **Estresse e distúrbios do sono no desempenho de professores: Saúde mental no trabalho**, 2013. Tese (Doutorado em Psicologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

ZOU, B. *et al.* Gut Microbiota is an Impact Factor based on the Brain-Gut Axis to Alzheimer's Disease: A Systematic Review. **Aging Dis**, v. 14, n. 3, p.964-1678, 2023.