

CORRELAÇÃO ENTRE DOR E DEBILIDADE FUNCIONAL COM OS NÍVEIS DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS NO PLASMA DE MULHERES COM ENXAQUECA

Ludmilla Solange Gelain^{1,*}, Carolina Köhler Furlan^{1,*}, Elisa Lins², Hiago Murilo de Melo^{2,3}, Sabrina da Silva^{1,*}, Larissa Velasco Gonçalves Cavalheiro^{1,*}, Moniki Soares Rocha^{1,*}, Isadora Paravisi^{1,*}, Maria Fernanda Tarifa^{1,*}, Daniel Fernandes Martins², Eliane Silva de Azevedo Traebert², Franciane Bobinski^{1,2*} (Orientadora)

¹Laboratório de Neurociências Experimental (LaNEx), Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, SC

²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, SC

³Clínica BemCriar Centro de Reabilitação Neuropediátrica, Palhoça - SC.

*Alunos de Iniciação Científica Ânima PROCIÊNCIA 2023/1.

RESUMO:

A enxaqueca é a terceira doença mais prevalente no mundo, predominante em mulheres em todas as faixas etárias, sendo extremamente debilitante. Acredita-se que a enxaqueca é causada pela ativação do sistema trigeminovascular, que culmina na ativação de citocinas neuroinflamatórias. Este estudo observacional transversal analítico recrutou 56 mulheres com enxaqueca. As participantes responderam ao Questionário de dor McGill, *Migraine Disability Assessment Score* (MIDAS) e *Headache Impact Test* (HIT-6). Após, foram coletadas amostras de sangue para mensuração das concentrações de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), Fator de Necrose Tumoral (TNF), Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-10 (IL-10) por Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA). Os resultados do modelo de regressão linear múltipla mostraram que há associação positiva dos níveis de BDNF, idade, uso de Anti-inflamatórios Não-Esteroidais (AINES), frequência de dor de cabeça e vínculo empregatício com os componentes das escalas de McGill, MIDAS e HIT-6.

INTRODUÇÃO:

A enxaqueca é uma condição médica comum, estabelecida pela Organização Mundial da Saúde como a terceira mais prevalente no mundo, podendo ser



extremamente debilitante se não controlada adequadamente ¹. De acordo com estudo de 2016 da *Global Burden of Disease* (GBD), a enxaqueca é uma das principais causas de incapacidade no mundo. Esta condição é considerada mais agressiva em pacientes de 15-49 anos, sendo a causa de 9,5% de anos de vida perdidos por incapacidade neste grupo ². As consequências econômicas (absenteísmo ou redução na produtividade), sociais e psicológicas para o indivíduo são notáveis. Com isso, cria-se um ciclo vicioso por conta destas consequências, o qual gera uma piora da enxaqueca e aumenta o impacto negativo na qualidade de vida ³.

O sistema imunológico desempenha um papel fundamental na patogênese da enxaqueca. Citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF), a interleucina 1 (IL-1) e adiponectina, têm sido implicadas na inflamação, modulação do limiar de dor, sensibilização da fibra do nervo trigêmeo e, finalmente, na precipitação da enxaqueca⁴. Os níveis plasmáticos de TNF aumentam após o início da dor da enxaqueca e diminuem progressivamente ao longo do tempo após o início da crise ⁴. De acordo com revisão de literatura, observou-se que os níveis de TNF- α , interleucina IL-6 e IL-10 se alteram no sangue de pacientes com enxaqueca. Os níveis de TNF- α e IL-6 foram significativamente maiores em pacientes com enxaqueca em comparação com controles saudáveis durante e entre as crises. Durante os ataques, os níveis de IL-10 foram maiores do que fora de uma crise e também, comparado a sujeitos controles saudáveis ⁴.

Indubitavelmente, pode-se concluir que a enxaqueca é uma doença extremamente debilitante, não só por suas consequências econômicas para a população e Estado, como também sociais e psicológicas. Além disso, é uma das principais causas de incapacidade do mundo, sendo mais prevalente em mulheres. Ademais, os estudos que correlacionam a enxaqueca com o perfil de citocinas envolvidas nessa condição ainda são escassos. Assim exposto, com o objetivo de atrair atenção para esta condição, este estudo irá aprofundar o entendimento sobre a dor, a debilidade funcional e a neuroinflamação na enxaqueca. Tendo em vista os aspectos supracitados, o objetivo deste estudo foi correlacionar a dor e a debilidade funcional com os níveis de mediadores inflamatórios no plasma de mulheres com enxaqueca.

PALAVRAS-CHAVE: Enxaqueca; Funcionalidade; Inflamação.



MÉTODO:

Este estudo observacional transversal analítico foi realizado no Laboratório de Neurociências Experimental (LaNEx) da UNISUL-Palhoça, SC. O estudo foi conduzido em concordância com diretrizes de ética nacionais e internacionais e aprovado pelo comitê de ética de pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina, CAAE 59319122.6.0000.5369.

AMOSTRA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A amostra incluiu mulheres adultas (entre 18 e 60 anos) com diagnóstico de enxaqueca, que estavam ou não estavam sendo tratadas com terapia convencional medicamentosa. Os critérios de exclusão foram pessoas do sexo masculino, mulheres com menos de 18 anos ou mais de 60 anos, mulheres sem diagnóstico de enxaqueca e mulheres imunossuprimidas. Foi realizado um cálculo amostral no programa eletrônico “Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health” (Open Epi®) (<https://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm>) utilizando o cálculo para tamanho da amostra para estudos transversais. O tamanho estimado da amostra foi de 40 pacientes. Foi adicionado 20% em cima do N amostral calculado para eventual perda amostral, resultando em um total de 48 pacientes selecionados. As etapas deste estudo transversal, desde o recrutamento, seguiram as recomendações do guia STROBE (do inglês, *STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) e estão descritos na Figura 1.

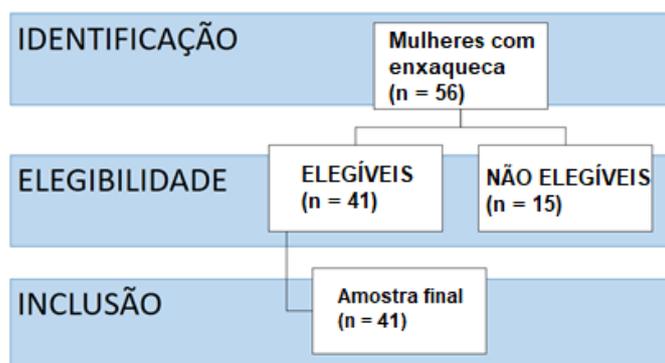


Figura 1 – Fluxograma de capturação dos participantes, de acordo com o guia STROBE.



Anteriormente à coleta de sangue, as participantes preencheram o instrumento para coleta de dados, no qual foram colhidos seus dados sociodemográficos e clínicos. Posteriormente, responderam aos questionários: Questionário de dor McGill ⁵ traduzido e validado por Varoli e Pedrazzi 2006, *Migraine Disability Assessment Scale* (MIDAS) ⁶ traduzida por Fragoso 2002 e HIT-6 traduzida por Pradela 2015 ⁷. Em seguida foi realizada a coleta de sangue para verificar a concentração de citocinas inflamatórias e BDNF.

AVALIAÇÃO MULTIFATORIAL PARA PORTADORES DE DOR DE CABEÇA

O instrumento para coleta de dados foi desenvolvido pelas pesquisadoras e avaliou os seguintes dados: idade, estado civil, escolaridade, se está trabalhando ou não, idade que tomou analgésico para dor de cabeça pela primeira vez, se faz uso contínuo de analgésicos, frequência das dores de cabeça na infância, adolescência, idade adulta e atualmente, dias com dores de cabeça leve e dias com dores de cabeça forte nos últimos 30 dias, quantas vezes no último mês fez uso de analgésicos para dor de cabeça e se tem presença de escotomas cintilantes ou outros sinais de aura antes da instalação da dor de cabeça.

AVALIAÇÃO DA DOR NA ENXAQUECA

O questionário de Dor McGill validado e adaptado transculturalmente para a população brasileira foi utilizado para avaliar qualitativa e quantitativamente a dor. O questionário é disposto em quatro categorias (sensorial, afetiva, avaliativa e mista) e 20 subcategorias para essas dimensões. Nessas apresentam-se palavras com um número correspondente, qualificando e quantificando a dor. No estudo presente foi utilizado as categorias sensorial, afetiva e avaliativa. Cada característica descrita tem uma pontuação que são somadas ao final do questionário, resultando em um escore. Logo, quanto maior o escore, mais intensa é a dor ⁵.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E PRODUTIVIDADE

O escore de avaliação de deficiência de enxaqueca (do inglês, *Migraine Disability Assessment Score*) ou MIDAS foi utilizado com o objetivo de fornecer um



relato do paciente para medir a deficiência causada pela enxaqueca, avaliando o quanto ela afeta negativamente as atividades da vida diária. O questionário é composto por 5 questões que refletem o número de dias em que as atividades diárias foram prevenidas ou severamente limitadas pela enxaqueca durante os 3 meses anteriores à sua aplicação⁶. A interpretação dos resultados é dada pela soma dos dias respondidos no questionário, que pode ser dividida em 4 graus de comprometimento: I) 0-5: pouco ou nenhum comprometimento; II) 6-10: comprometimento intermediário; III) 11-20: comprometimento moderado; IV) 21 ou mais: comprometimento severo⁸.

O Teste do Impacto da Cefaleia (do inglês, *Hadache Impact Test*, HIT-6) mensura a frequência com que a dor de cabeça impacta a saúde e o bem-estar do indivíduo nas atividades da vida diária. O HIT-6 é composto por seis itens referentes ao nível de incapacidade na escola, trabalho ou em atividades sociais, à intensidade da dor, à fadiga, à frustração e dificuldade de concentração durante as últimas quatro semanas. Cada uma das perguntas é respondida utilizando uma das cinco categorias de resposta: “nunca” (6 pontos), “raramente” (8 pontos), “às vezes” (10 pontos), “muito frequentemente” (11 pontos) ou “sempre” (13 pontos). A soma dos pontos resulta em um índice, que, quanto maior o valor, maior o impacto das cefaleias na vida diária⁷. A interpretação dos resultados se dá da seguinte maneira: Se maior que 60: indica dores de cabeça que causam um impacto severo na vida do indivíduo; Entre 56-59: impacto substancial; Entre 50-55: algum impacto; Se menor que 49: nenhum impacto⁹.

AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

Anteriormente, as participantes que utilizam analgésicos foram instruídas a descontinuar e evitar o uso destes dois dias antes da coleta. As amostras de sangue foram coletadas por profissional da saúde, em tubos vacutainer (BD Vacutainer® SST® II, BD) sem anticoagulante, deixadas repousar em temperatura ambiente por 20 minutos. Em seguida, foram centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos, coletado o sobrenadante (soro) e estocadas a - 80°C até o momento do ensaio.

Um volume de 100 µL de soro foi utilizado para mensurar as concentrações do BDNF, do TNF, da IL-6 e da IL-10 por Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA), utilizando kits DuoSet (R&D Systems, Minneapolis, EUA) de acordo com



as instruções do fabricante. Os valores obtidos nas dosagens foram estimados pela interpolação dos dados com uma curva padrão, mensurado a 450 nm (correção com comprimento de onda de 540 nm) em um espectrofotômetro de placas (Perlong DNM-9602, Nanjing Perlove Medical Equipment Co, Nanjing, China). Os valores obtidos foram expressos em picogramas por mL (pg/mL).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações obtidas através dos questionários e das análises bioquímicas foram transcritas em uma planilha do programa Excel e posteriormente a estatística descritiva foi analisada no programa GraphPad Prism® (v. 8.0, La Jolla, Califórnia, EUA) e os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) para as variáveis quantitativas ou frequência e porcentagem para as variáveis qualitativas. Para analisar a correlação entre os níveis séricos de IL-6, BDNF, IL-10, TNF e os níveis de dor, qualidade de vida, variáveis sociodemográficas e clínicas foi utilizado o teste de regressão linear múltipla, usando o método *backward stepwise*. A validade dos modelos finais de regressão múltipla requereu os seguintes pressupostos: (a) ausência de heteroscedasticidade (Breusch-Pagan hettest); (b) ausência de multicolinearidade (fator de inflação de variância); (c) distribuição de normalidade dos resíduos (teste de normalidade de Shapiro-Wilk). A regressão linear múltipla foi realizada no pacote estatístico *Stata* 14.0 (Versão 14; StataCorp LLC, Texas, 200 EUA). Em todas as análises, valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Inicialmente foram recrutadas 56 participantes. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 41 participantes atenderam aos critérios de inclusão, foram alocadas para a coleta de dados e amostra sanguínea, e ao final foram analisadas.

A tabela I destaca as variáveis sociodemográficas e clínicas das participantes e também expõe as concentrações dos mediadores inflamatórios avaliados (IL-6, IL-10, TNF e BDNF).



Tabela I – Dados sociodemográficos, clínicos e concentrações dos mediadores inflamatórios.

Variável	n	%	Variável	n	%
Estado Civil			Faz uso de analgésico todos os dias para dor de cabeça?		
Solteira	26	63,4	Sim	7	17,0
Casada	14	34,1	Não	34	82,9
Divorciada	1	2,4		n	%
Viúva	0	0	Presença de dores de cabeça na adolescência		
	n	%	Nunca	2	4,8
Escolaridade			Raramente	1	2,4
Básico	0	0	Algumas vezes	12	29,2
Médio	18	43,9	Frequentemente	16	39,0
Superior	23	56,1	Sempre	10	24,4
	n	%		n	%
Trabalha atualmente?			Presença de dores de cabeça na idade adulta		
Sim	30	73,1	Nunca	0	0
Não	11	26,8	Raramente	2	4,8
			Algumas vezes	10	24,4
			Frequentemente	14	34,1
			Sempre	15	36,5
	n	%		n	%
Presença de dores de cabeça na idade infância			Aparecimento de escotomas cintilantes antes da crise		
Nunca	5	12,2	Nunca	11	26,8
Raramente	8	19,5	Raramente	7	17,0
Algumas vezes	13	31,7	Algumas vezes	10	24,4

Frequentemente	9	21,9	Frequentemente	7	17,0
Sempre	6	14,6	Sempre	6	14,6
	n	%		n	%
Qual a frequência das crises de dor de cabeça atualmente			Presença de outros sinais de aura antes das crises		
Nunca	0	0	Nunca	3	7,3
Raramente	2	4,8	Raramente	2	4,8
Algumas vezes	16	39,0	Algumas vezes	10	24,4
Frequentemente	20	48,7	Frequentemente	10	24,4
Sempre	3	7,3	Sempre	16	39,0
	n	%		Média	DP
Há quantos anos vem sofrendo com a dor de cabeça?			Idade (em anos)		
Até 1 ano	8	19,5	Quantos anos tinha quando tomou analgésico para cefaleia pela primeira vez?	13	4,4
De 1-5 anos	5	12,2	Nos últimos 30 dias, quantos dias teve dor de cabeça leve?	8,5	6,9
De 5-10 anos	25	61	Nos últimos 30 dias, quantos dias teve dor de cabeça forte?	6,2	5,2
Mais de 10 anos	4	9,7	Nos últimos 30 dias, quantos dias teve que tomar analgésicos para dor de cabeça?	8,3	6,1
	Média	DP		Média	DP
Escala McGill			Concentração de BDNF		
Componente sensorial	27	4,8		7123	2073
Componente afetivo	9,3	2,1		Média	DP
Componente avaliativo	2,2	1	Concentração de IL-6		
Total McGill	50	9		1,4	1,6
	Média	DP	Concentração de TNF		
MIDAS	87	84		4,1	5,3
	Média	DP	Concentração de IL-10		
HIT-6	64	4,3		7,4	20

Legenda: Os resultados foram expressos em frequência (%) ou média; N, número de participantes da amostra; AINES, analgésicos não esteroidais. DP, desvio padrão. BDNF,

Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro. TNF, Fator de Necrose Tumoral. IL-6, Interleucina 6. IL-10 Interleucina 10.

A tabela II mostra o modelo final de regressão linear múltipla para associação entre os escores dos questionários de dor e debilidade funcional na enxaqueca com as variáveis sociodemográficas, clínicas e concentrações de mediadores inflamatórios. A concentração sérica de BDNF ($p = 0.015$), frequência de dor de cabeça leve nos últimos 30 dias ($p = 0.018$) e a idade ($p = 0.000$) apresentam correlação positiva com 39% do componente sensitivo da dor avaliado na escala de McGill ($R^2 = 0.39$, $p = 0.0003$).

O modelo de regressão linear múltipla também sugere que a frequência de dor de cabeça leve nos últimos 30 dias ($p = 0.043$) e a idade ($p = 0.016$) apresentam correlação positiva com 19% do componente afetivo da dor na escala de McGill ($R^2 = 0.194$, $p = 0.0164$). Ainda, o fato de a participante estar trabalhando atualmente ($p = 0.016$), a idade que tomou analgésico para dor de cabeça pela primeira vez ($p = 0.002$) e ter dores de cabeça no início da vida adulta ($p = 0.030$) apresentam correlação positiva com 28% do componente avaliativo da dor na escala de McGill ($R^2 = 0.287$, $p = 0.005$).

Também foi notado pelo modelo de regressão linear, que a frequência de dor de cabeça leve nos últimos 30 dias ($p = 0.002$) e a idade ($p = 0.000$) apresentam correlação positiva com 38% da escala de McGill Total ($R^2 = 0.384$, $p = 0.0001$). O modelo de regressão linear sugere que o uso contínuo de analgésicos não esteroidais ($p = 0.000$) apresenta correlação positiva com 49% da escala MIDAS ($R^2 = 0.499$, $p = 0.0000$).

O modelo de regressão linear também sugere que a frequência de dor de cabeça forte nos últimos 30 dias ($p = 0.005$) apresenta correlação positiva com 18% da escala HIT-6 ($R^2 = 0.183$, $p = 0.005$). As demais citocinas analisadas não demonstraram correlação com outras variáveis.



Tabela II – Modelo final de regressão linear múltipla

Variável	R ² coefficient	Adjusted R ²	B coefficient (CI 95%)	p level
Componente sensitivo McGill	0.3948	0.3948		0.0003
BDNF, em pg/mL			.0007676 (.0001562 - .001379)	0.015
Idade, em anos			.2495758 (.1264583 - .3726934)	0.000
Frequência de dor de cabeça leve nos últimos 30 dias, em dias			.2277476 (.0421617 - .4133336)	0.018
Constante			12.59409 (6.054403 - 19.13378)	0.000
Componente afetivo McGill	0.1946	0.1522		0.0164
Idade, em anos			.0746135 (.0147008 - .1345262)	0.016
Frequência de dor de cabeça leve nos últimos 30 dias, em dias			.094388 (.0032475 - .1855285)	0.043
Constante			6.336005 (4.195891 - 8.47612)	0.000
Componente avaliativo McGill	0.2873	0.2296		0.0053
Trabalhando atualmente, sim ou não			.8409549 (1.658469 - 1.516063)	0.016
Idade que fez uso de AINES pela primeira vez, em anos			.1170732 (.046379 - .1877674)	0.002
Presença de cefaleia na idade adulta, sim ou não			.3988617 (.0402772 - .7574462)	0.030
Constante			-.0086948 (-2.467834 - 2.450444)	0.994
Total McGill	0.3844	0.3520		0.0001
Dor de cabeça leve nos últimos 30 dias, em dias			.5630004 (.2220039 - .9039969)	0.002



Idade, em anos			.4511732	(.2270136 -	0.000
			.6753328)		
Constante			32.03886	(24.03176 -	0.000
			40.04596)		
Total MIDAS	0.4991	0.4863			0.0000
Uso contínuo de AINES, sim ou não			-155.3445	(-205.7478 -	0.000
			104.9413)		
Constante			371.6303	(277.4989 -	0.000
			465.7616)		
Total HIT-6	0.1832	0.1622			0.0052
Frequência de dor de cabeça forte nos últimos 30 dias, em dias			.3589838	(.1134619 -	0.005
			.6045056)		
Constante			61.76042	(59.79662 -	0.000
			63.72422)		

Legenda: BDNF, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro. AINES, Anti-inflamatórios não-esteroidais. MIDAS, *Migraine Disability Assessment Score*. HIT-6, *Headache Impact Test*.

CONCLUSÃO:

Pode-se concluir que a idade, a presença de exercício laboral, a frequência do uso de analgésicos, a frequência de crises de enxaqueca e os maiores níveis de BDNF no soro se correlacionam positivamente com maiores escores de dor e pior funcionalidade de mulheres com enxaqueca. Desta maneira, abrem-se portas sobre novas abordagens na investigação clínica e tratamento dessa condição que afeta grande parte da população, principalmente feminina. Os resultados demonstram a importância de se investigar melhor a enxaqueca induzida por medicamentos e às condições estressantes vividas no ambiente de trabalho que podem desencadear quadros de enxaqueca mais frequente e intensa. O achado da associação dos níveis de BDNF com a dor pode abrir caminhos para o estudo novas abordagens terapêuticas que visem reduzir as concentrações desse mediador, como forma de prevenção das crises.



REFERÊNCIAS:

1. Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18(7):1–6.
2. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, Ansha MG, Barac A, Bensenor IM, Doan LP, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17(11):954–976.
3. Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambu G, Torkamani M, Jahanshahi M, Matharu MS. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia* 2016;36(1):67–91.
4. Yamanaka G, Suzuki S, Morishita N, Takeshita M, Kanou K, Takamatsu T, Suzuki S, Morichi S, Watanabe Y, Ishida Y, et al. Role of neuroinflammation and blood-brain barrier permeability on migraine. *Int J Mol Sci* 2021;22(16).
5. Varoli FK, Pedrazzi V. Adapted version of the McGill Pain Questionnaire to Brazilian Portuguese. *Braz Dent J* 2006;17(4):328–335.
6. Fragoso YD. MIDAS (migraine disability assessment): A valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. *Sao Paulo Med J* 2002;120(4):118–121.
7. Faculdade P. Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto 2015. 2015.
8. Lipton RB, Bigal ME. The social impact and burden of headache. 1st ed. Elsevier B.V.; 2010. 23–32 p.
9. Reis Pinto D, Morais J, Santos A, Ferreira N, Peixoto T, Machado G, Fernandes De Melo Vitorino D, Santos AP. Abordagem Não-Farmacológica Na Cefaleia Do Tipo Tensional: Efeitos Da Hidroterapia Sobre a Dor E a Qualidade De Vida Non-Pharmacological Approach in Tension-Type Headache: Effects of Hydrotherapy on Pain and Quality of Life. *Rev Bras Neurol* 2017;53(1):15–26.

