

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**INTERAÇÃO ENTRE LIMIAR DE DOR E FUNÇÃO  
AUTONÔMICA APÓS RESTRIÇÃO DE SONO EM  
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

**Letizzia Dall´Agnol**

**Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre em Medicina:  
Ciências Médicas, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação  
em Medicina: Ciências Médicas

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Porto Alegre**

**2011**

## FICHA CATALOGRÁFICA

### **Dall´Agnol, Letizzia**

Interação entre limiar de dor e função autonômica após restrição de sono em indivíduos/ Letizzia Dall´Agnol. -- 2011.  
98 f.

Orientador: Wolnei Caumo.  
Coorientador: Pedro Schestatsky.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Privação de sono. 2. Função autonômica. 3. Limiar de dor. 4. Estresse. I. Caumo, Wolnei, orient. II. Schestatsky, Pedro, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)**

Porto Alegre, 2011

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Gilberto Manzano (UNIFESP)

Prof. Dr. Carlos Alberto Rieder (UFRGS)

Prof. Dr. André Prato Schmidt (HCPA)

Profa. Dra. Suzana V. Schonwal (UFRGS)

Profa. Dra. Izabel C. C. de Souza (UFRGS)

*“Para onde quer que vás, vai todo, e leva junto teu coração.”*

(Confúcio, 551 a.C. – 479 a.C.)

**Às minhas duas queridas  
famílias: vocês fazem toda a  
diferença na minha vida.**

## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Wolnei Caumo**, pela conduta de excelente professor na formação do meu conhecimento e pelo imprescindível apoio e incentivo em todos os momentos.

Ao **Dr. Pedro Schestatsky**, pelo incansável auxílio e dedicação a esta pesquisa.

Ao **Grupo de Pesquisa em Dor e Neuromodulação**, em especial às colegas **Luciana P. C. Stefani, Liliane Pinto Vidor e Izabel C. Custódio de Souza**, pela parceria, apoio, compreensão, auxílio e solidariedade.

Aos alunos **Lucas Gheller, Tiago Perinetto e André Schwertner**, pelo auxílio e empenho em muitas etapas deste estudo.

Ao **grupo da Engenharia Biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)**, pela assistência, disposição, dedicação e auxílio na produção e manejo de alguns equipamentos fundamentais do estudo.

Aos **acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)**, pela colaboração e participação no trabalho.

# SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>IX</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>XI</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>XII</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>XIII</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>XV</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>XVII</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR	
INFORMAÇÕES.....	22
2.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	24
2.2.1 EFEITOS DO ESTRESSE NOS PROCESSOS	
FISIOLÓGICOS.....	24
2.2.2 RELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO AUTONÔMICA SIMPÁTICA E	
NOCICEPÇÃO.....	29
2.2.3 SONO, DOR E LIMIAR NOCICEPTIVO.....	35
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>41</b>
<b>4 MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>43</b>
<b>5 OBJETIVOS.....</b>	<b>46</b>
5.1 OBJETIVO GERAIS .....	47
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>48</b>
<b>7 ARTIGO EM INGLÊS: PAIN-AUTONOMIC INTERACTION</b>	
<b>AFTER WORK-INDUCED SLEEP RESTRICTION .....</b>	<b>61</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>63</b>
<b>METHODS .....</b>	<b>64</b>
<b>RESULTS .....</b>	<b>68</b>

<b>DISCUSSION .....</b>	<b>69</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>75</b>
<b>8 CONCLUSÕES .....</b>	<b>82</b>
<b>9 PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>84</b>
<b>10 ANEXOS.....</b>	<b>86</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACC</b>	Córtex cingulado anterior
<b>Ach</b>	Acetilcolina
<b>ACTH</b>	Hormônio adrenocorticotrópico
<b>CI</b>	<i>Confidence interval</i>
<b>CRH</b>	Hormônio liberador de corticotrofina
<b>E</b>	Epinefrina (adrenalina)
<b>GC</b>	Glicocorticoide
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>GRD</b>	<i>Dorsal root ganglion</i>
<b>HHA</b>	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
<b>HPA</b>	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
<b>IL</b>	Interleucina
<b>ISI</b>	<i>Inter-stimulus intervals</i>
<b>NE</b>	Norepinefrina (noradrenalina)
<b>NGF</b>	Fator de crescimento neural
<b>NPY</b>	Neuropeptídeo Y
<b>NREM</b>	<i>Non-rapid eye movement</i>
<b>NS</b>	<i>Normal sleep</i>
<b>NTS</b>	Núcleo do trato solitário
<b>OVLT</b>	<i>Organum vasculosum of lamina terminalis</i>
<b>PAG</b>	Substância periaquedutal
<b>POMC</b>	Pró-opiomelanocortina
<b>PVN</b>	Núcleo paraventricular do hipotálamo
<b>RCS</b>	Resposta cutânea simpática
<b>REM</b>	<i>Rapid eye movement</i>
<b>RS</b>	Restrição de sono
<b>RVM</b>	Medula rostroventromedial
<b>S1</b>	Córtex somatossensorial primário
<b>S2</b>	Córtex somatossensorial secundário
<b>SAM</b>	Eixo simpático-adrenomedular
<b>SG</b>	Substância gelatinosa
<b>SN</b>	Sono normal
<b>SNA</b>	Sistema nervoso autonômico

<b>SNS</b>	Sistema nervoso simpático
<b>SR</b>	<i>Sleep restriction</i>
<b>SSR</b>	<i>Sympathetic skin response</i>
<b>SWS</b>	<i>Sleep and slow wave sleep</i>
<b>TNF</b>	<i>Necrosis tumor factor</i>

## LISTA DE TABELAS

### Tabelas do Artigo em Inglês

<b>Tabela 1.</b> Clinical and demographical baseline characteristics. Mean $\pm$ standard deviation (n=19).....	<b>79</b>
<b>Tabela 2.</b> Psychophysical and neurophysiological data after normal sleep (NS) and sleep restriction (SR).....	<b>80</b>
<b>Tabela 3.</b> Multivariate linear regression of the interaction between heat pain perception, autonomic responses and anxiety after sleep restriction, using “heat pain perception” as a dependent variable. Note the significant correlation between pain perception and autonomic response, but not between pain perception and anxiety.....	<b>81</b>

## LISTA DE FIGURAS

### Figuras da Revisão da Literatura

<b>Figura 1</b>	Estratégia de busca de referências bibliográficas nas bases que fundamentam os objetivos deste estudo.....	<b>23</b>
<b>Figura 2</b>	Ativação do sistema efer do estresse primário (Tanno, 2002).....	<b>26</b>
<b>Figura 3</b>	Aumento dos níveis de IL-1 decorrente de estressores imunológicos e psicológicos com conseqüente ativação do eixo HPA (Goshen <i>et al.</i> , 2009).....	<b>28</b>
<b>Figura 4</b>	Eixo corticoadrenal (Nishida, 2007).....	<b>30</b>
<b>Figura 5</b>	Analgesia induzida por estresse (Schlereth <i>et al.</i> , 2008).....	<b>32</b>
<b>Figura 6</b>	Vias neural e imuneinflamatória na transmissão do sinal Nociceptivo (Schlereth, 2008).....	<b>34</b>
<b>Figura 7</b>	Representação simplificada das vias da dor (Antunes, 2002).....	<b>36</b>
<b>Figura 8</b>	Mecanismos de modulação nociceptiva periférica e central (Rizzolo <i>et al.</i> , 2009).....	<b>39</b>
<b>Figura 9</b>	Mapa conceitual dos sistemas neurobiológicos envolvidos na relação entre privação aguda de sono e limiar de dor.....	<b>45</b>

## Resumo

**Introdução:** Embora a relação entre privação de sono e limiar de dor tenha sido estudada em condições patológicas de quadros algícos agudos e crônicos, os mecanismos envolvidos neste processo ainda carecem de investigações. Nesse contexto, sabe-se que são crescentes as situações nas quais a restrição de sono aguda é induzida por atividades laborais cotidianas, e a compreensão desta relação demanda modelos que permitam observar o efeito em condições em que os estímulos sejam padronizados e controlados. Assim sendo, investigamos o efeito da restrição aguda de sono na função autonômica e sua relação com limiares de dor em indivíduos saudáveis.

**Objetivos:** Avaliar a relação entre respostas autonômicas e percepção a estímulos nociceptivos térmicos e elétricos pós-restrição aguda de sono ocasionada por estresse laboral.

**Métodos:** Foram avaliados 19 estudantes de Medicina saudáveis após noite de sono habitual (SN) e após plantão noturno de 12 horas (RS). Primeiramente examinamos características clínicas dos sujeitos utilizando escalas para avaliação de sono e sintomas psiquiátricos. Foram realizados também testes quantitativos de sensibilidade para sensações térmicas e elétricas e registradas respostas cutâneas simpáticas (RCS) induzidas por estímulo elétrico duplo com diferentes intervalos interestímulos (ISI).

**Resultados:** A média de duração do sono durante as 12 horas de plantão noturno foi de  $120 \pm 28$  minutos. Os escores de ansiedade foram maiores na fase RS quando comparados com os da fase SN ( $p < 0,01$ ). Após restrição de sono, houve diminuição no limiar de dor, mas não nos limiares de calor e elétricos. Em relação às respostas autonômicas, foram evidenciadas maiores amplitudes da RCS bem como aumento do número de duplas respostas em ISI 2s na fase RS. Também foi observada moderada correlação inversa entre limiares de dor e amplitudes da RCS ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ ). Não foi encontrada correlação entre escores de ansiedade e parâmetros RCS. No entanto, no modelo de regressão linear multivariada, a percepção do limiar de dor ao estímulo térmico foi significativamente correlacionada com a amplitude da resposta cutânea

simpática ( $\beta = - 0.55$ ; 95% CI, -0.65 to -0.07), mas não com escores de ansiedade ( $p>0.05$ ).

**Conclusões:** Os efeitos da restrição aguda de sono no limiar de dor são específicos e parecem não estar relacionados com alterações na percepção sensorial geral. Hiperálgia foi associada com respostas autonômicas anormais, mas não com aumento da ansiedade, sugerindo a existência de uma associação entre o sistema nociceptivo e o autonômico, independente do estado emocional.

**Palavras-chave:** privação de sono, função autonômica, estresse, limiar de dor.

## Abstract

**Background:** Although the relationship between sleep deprivation and pain threshold has been studied in pathological acute and chronic conditions, the mechanisms involved in this process still require investigation. In this context, it is known that there is an increasing of situations where acute sleep restriction is induced by daily working activities and to understand this relationship is necessary models that allow the observation of the effect in situations in which the stimuli are standardized and controlled. Therefore, we investigated the effect of the acute sleep restriction on autonomic function and its relation with pain thresholds in healthy subjects.

**Objectives:** Evaluating the relationship between autonomic responses and perception of thermal and electrical nociceptive stimuli after acute sleep restriction caused by stressful work.

**Methods:** We evaluated 19 healthy medical students after normal night of sleep (NS) and after 12-hour night shift (SR). First we examined clinical characteristics of the subjects using scales for assessment of sleep and psychiatric symptoms. Also, we performed quantitative tests of sensitivity to thermal and electrical sensations and recorded double-electric-induced sudomotor skin responses (SSR) at different inter-stimulus intervals (ISI).

**Results:** The total mean duration of sleep was  $120 \pm 28$  minutes out of 12 hours of night shift. The anxiety scores were higher in SR Phase in comparison with those from NS Phase ( $p < 0.01$ ). After SR, there was a decrease in heat pain, but not in warm neither electrical threshold. Regarding autonomic responses, SR subjects showed higher SSR amplitudes and increased number of double responses at ISI 2s. It was also observed a moderate inverse correlation between heat pain thresholds and SSR amplitude ( $r = -0.45$ ;  $P < 0.01$ ). However, there was no correlation between anxiety scores and SSR parameters. Indeed, in the multivariate linear regression model, heat pain perception was significantly correlated with SSR amplitudes ( $\beta = -0.55$ ; 95% CI, -0.65 to -0.07), but not with anxiety scores ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** The effects of SR on pain are specific and seem to be not related to general changes in sensory perception. Hyperalgesia was associated with abnormal autonomic responses, but not with increased anxiety, suggesting an association between the nociceptive and autonomic systems, independent of the emotional state.

**Keywords:** sleep deprivation, autonomic function, stress, pain threshold.

# **1 INTRODUÇÃO**

# 1 INTRODUÇÃO

O impacto do ambiente em relação à saúde humana é um dos principais objetos de estudo na sociedade contemporânea, sendo o estresse um fator que causa alterações físicas e/ou psíquicas que interferem na organização dos sistemas fisiológicos (Goshen *et al.*, 2009).

Nesse contexto, evidências mostram que restrição de sono é considerada um fator estressor. Moldofsky (1975) há aproximadamente 35 anos, levantou a hipótese sobre o potencial efeito da qualidade do sono na dor. Sua investigação demonstrou experimentalmente que a sensibilidade dolorosa à pressão e a probabilidade de dor musculoesquelética aumentavam em sujeitos submetidos à interrupção do estágio quatro do sono.

Com o mesmo enfoque, estudos subsequentes avaliaram a relação entre limiar de dor e privação de sono, mas a participação específica do componente autonômico simpático tem sido pouco investigada. Uma das hipóteses para explicar a associação entre limiar de dor e privação de sono é o fato de que a modulação da dor e a regulação do estado sono-vigília compartilham vias neurais e endócrinas que incluem o sistema nervoso autonômico. Assim, má qualidade de sono e dor podem ser consideradas fenômenos secundários a um distúrbio neurobiológico comum (Lautenbacher *et al.*, 2005).

Expressivo corpo de evidências demonstra que a resposta dolorosa não é o produto de um sistema de transmissão linear, mas um processo dinâmico que envolve interações complexas contínuas entre sistemas ascendentes e descendentes. Dentre estes sistemas encontram-se o noradrenérgico com localização predominante no tronco cerebral, no hipotálamo, nos neurônios colinérgicos, serotonérgicos e histaminérgicos. Este conjunto de sistemas está envolvido na modulação da percepção dolorosa, bem como nas reações ao estresse e na regulação do estado de sono-vigília (Spiegel *et al.*, 1999).

No mesmo sentido, sabe-se que o sistema nervoso autônomo atua como principal responsável pelo ajustamento das funções fisiológicas frente às modificações do ambiente, tendo os eixos neurais simpático-adrenal e o hipotálamo-hipófise adrenal

como importantes componentes na integração das respostas ao estresse. Em situações de estresse agudo, a ativação deste sistema induz analgesia, ao passo que em processos crônicos pode reduzir o limiar nociceptivo e tornar o indivíduo mais susceptível à dor. Sendo assim, a ativação autonômica, responsável por grande parte do ajuste sistêmico às situações de agressão física ou psíquica, se dá não somente em prolongados e contínuos períodos de privação de sono, mas em interrupções e fragmentações do sono (Burgess *et al.*, 1997; Irwin *et al.*, 1999; Tiemeier *et al.*, 2002).

Em paralelo a este ajuste neuroendócrino, ocorrem reações de ajustamento em outros sítios envolvidos na transmissão e no processamento da informação nociceptiva (Apkarian *et al.*, 2005). Como exemplo, podemos citar mecanismos neuromodulatórios que ocorrem em vários níveis do neuroeixo, incluindo o corno dorsal da medula, e também alterações na sensibilidade dolorosa relacionada ao estresse onde o sistema serotoninérgico participa como mediador de mudanças neuroendócrinas graduais. Sabe-se que este sistema atua como o maior neuromodulador do sistema cerebral, e em muitos estudos, é relacionado com a regulação do sono (McCorry, 2007).

Igualmente, investigações sobre a influência do sexo no limiar de dor em humanos tem sido alvo de estudos em que a sensação álgica foi induzida experimentalmente por estímulo térmico (Fillingim, 2009), elétrico, (Staud, 2003) e mecânico (Jensen, 1992). O monitoramento do córtex pré-frontal, do córtex cingulado médio (Henderson, 2008), da ínsula e do tálamo (Paulson, 1998) evidenciou que a percepção dolorosa gerada por estímulos dolorosos padronizados apresenta-se maior em mulheres do que em homens, suportando a idéia de que o sexo feminino apresenta maior atividade em regiões cerebrais envolvidas com as vias nociceptivas mediais. Sabendo-se do vínculo dessas vias com os componentes afetivos/motivacionais da experiência da dor, pode-se inferir que tais divergências na percepção são decorrentes do processo de codificação da intensidade do sinal aferente, o qual expressa a influência de componentes subjetivos (Rainville, 1997; Rainville, 2002).

Contudo, ainda que a relação entre restrição de sono e dor tenha sido estudada em condições patológicas de dor aguda e crônica, os mecanismos deste processo ainda são mal compreendidos, sobretudo em privações agudas induzidas por atividades laborais cotidianas. Por tais razões, neste estudo investigamos o efeito da restrição aguda de sono na função autonômica bem como sua relação com o limiar de dor em indivíduos saudáveis.

Levantamos a hipótese de que investigações desta natureza permitirão ampliar a compreensão de possíveis reações de ajustamento bem como direcionar estudos longitudinais que contribuam para evidenciar o curso fisiopatogênico, prognóstico e de possíveis intervenções terapêuticas aplicáveis precocemente. Tendo em conta que é crescente a prevalência de dores crônicas relacionadas às demandas da vida moderna, este estudo poderá trazer importante contribuição para elucidar como a privação aguda de sono relaciona-se com os desajustes funcionais que podem sustentar o processo de cronificação da dor.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Nesta revisão da literatura, pretende-se apresentar alguns aspectos sobre a relação entre função autonômica, estresse agudo decorrente de situações da vida diária e limiar nociceptivo a estímulos cutâneos. Na apresentação do tema foram focadas as seguintes questões: 1) estresse; 2) função autonômica; 3) privação de sono; 4) dor e limiar nociceptivo em indivíduos saudáveis. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: MEDLINE (1999 a 2011) (*site* PubMed), LILACS, SCIELO, tendo sido consultado também o banco de teses da CAPES.

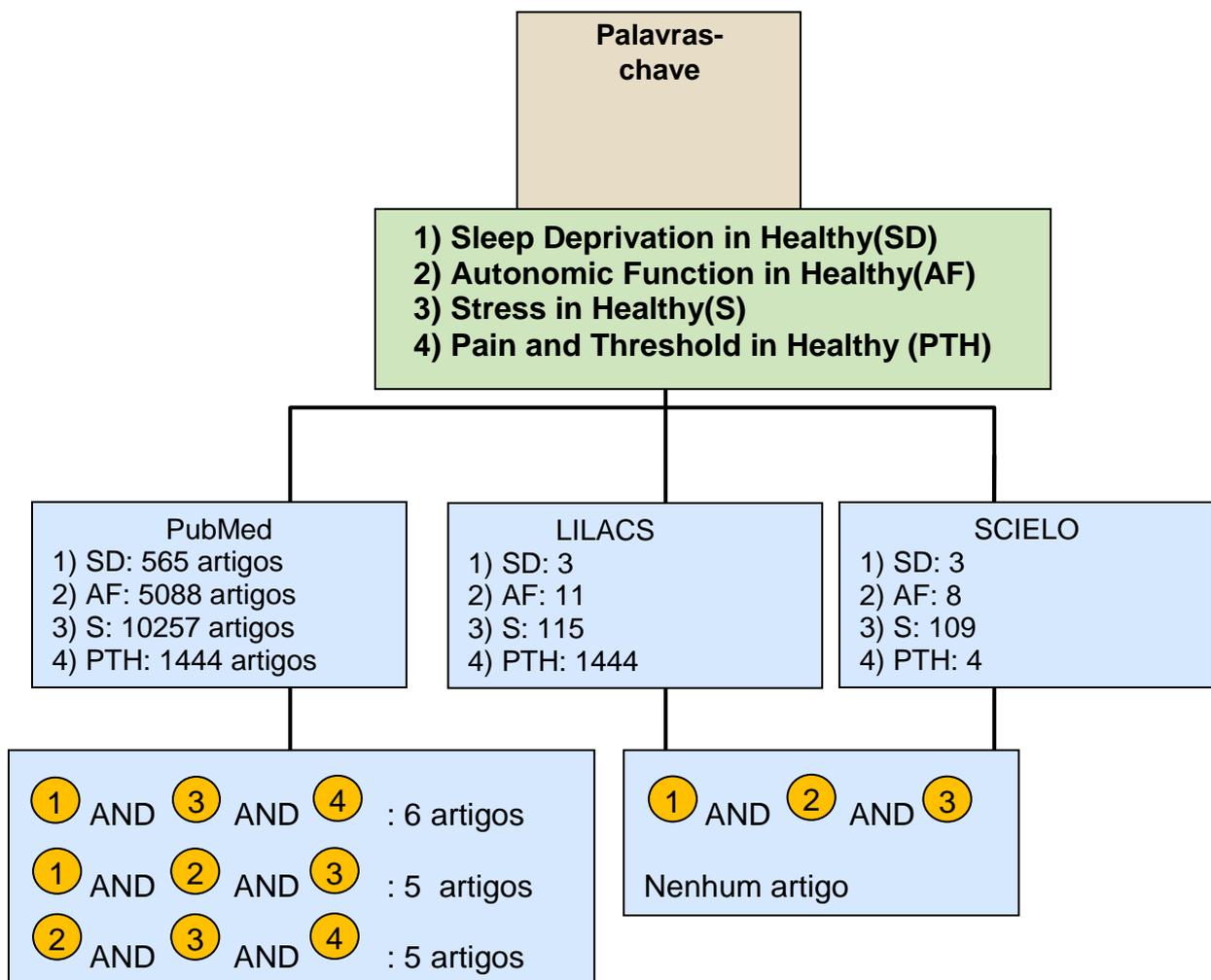
As referências bibliográficas dos artigos identificados foram revisadas para localizar outras não contempladas na busca. Também foram utilizados livros-texto e monografias para identificar materiais relevantes em diversas combinações, apresentadas na figura 1.

Nos *sites* PubMed, LILACS e SCIELO, foram realizadas buscas através dos termos *sleep deprivation in healthy*, *autonomic function in healthy*, *stress in healthy*, *pain and threshold in healthy*. Em relação aos termos *autonomic function in healthy* foram encontrados 5794 artigos no PUBMED, nenhum no LILACS e 9 no SCIELO. Usando os termos *sleep deprivation in healthy* foram identificados 762 artigos no PUBMED, 10 no LILACS e 4 no SCIELO. Em relação a *stress in healthy* foram encontrados 14417 no PUBMED, 7950 no LILACS e 103 no SCIELO. Quanto à expressão *pain and threshold in healthy*, foram localizados 1792 artigos no PUBMED, nenhum no LILACS e 6 no SCIELO.

Refinando-se a busca, com o cruzamento das palavras-chave *sleep deprivation* e *autonomic function in healthy*, foi gerado um *pool* de 28 artigos no PUBMED e nenhum no LILACS e no SCIELO. Do cruzamento dos termos *stress* com *pain and threshold in healthy* foram obtidos 103 artigos no PUBMED e nenhum nos outros bancos de dados. Combinando *autonomic function* com *stress in healthy*, foram encontrados 795 artigos no PUBMED e nenhum nos outros bancos de dados. Cruzando *autonomic function* com *pain and threshold in healthy*, foram

identificados 79 artigos no PUBMED e nenhum nos outros bancos de dados. Combinando *sleep deprivation, stress* e *pain and threshold in healthy*, foram localizados 6 artigos no PUBMED e nenhum nos outros bancos de dados. Cruzando *sleep deprivation, autonomic function* e *stress in healthy*, foram obtidos 6 artigos no PUBMED e nenhum nos outros bancos de dados. Por fim, cruzando *autonomic function, stress, pain and threshold in healthy*, foram encontrados 8 artigos no PUBMED e nenhum nos outros bancos de dados.

No banco de teses da CAPES foi localizada uma tese com o tema *stress and sleep deprivation*. A revisão sistemática esquematizada está apresentada na figura 1.



**Fig 1.** Estratégia de busca de referências bibliográficas nas bases que fundamentam os objetivos deste estudo

## **2.2 Revisão Bibliográfica**

### ***2.2.1 Efeito do estresse nos processos fisiológicos***

O impacto do ambiente em relação à saúde humana é um dos principais objetos de estudo na sociedade contemporânea por sua capacidade de influenciar a qualidade de vida dos indivíduos (Gomes *et al.*, 2004; Goshen *et al.*, 2009). O ser humano possui um sistema aberto cujo objetivo é a adaptação ao ambiente e a busca da sobrevivência. Este sistema é composto por um conjunto de subsistemas, tais como o nervoso, o endócrino e o imunológico, que desempenham funções interdependentes. Além da autorregulação e da auto-organização, este sistema adaptativo apresenta a irritabilidade, a conectividade e a plasticidade como características essenciais nas respostas às alterações do ambiente (Chapman, 2008).

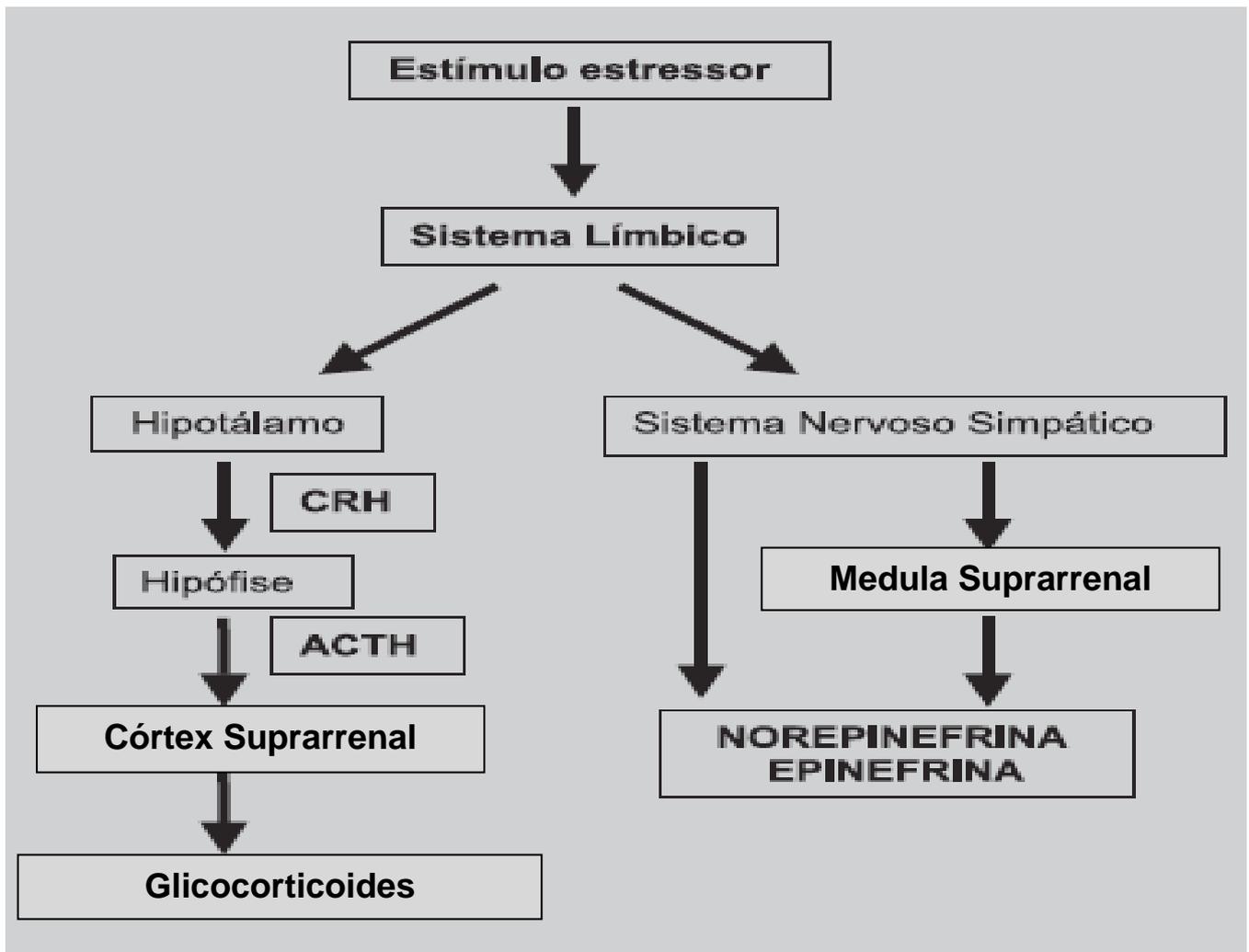
O estresse apresenta-se como importante fator de ameaça à integridade das espécies e é conhecido como um processo de uso intensivo de recursos alostáticos em respostas aos desafios que ocorrem interna ou externamente. São considerados fatores deste processo qualquer evento físico ou social, invasão de microorganismos e a lesão tecidual que desencadeia uma resposta (Seyle *et al.*, 1996). Diversas fontes da literatura consideram estresse toda e qualquer reação a um fator estressor (Bonnet *et al.*, 1995). No entanto, deKloet e Derijk (2004) classificam a resposta ao estressor em dois estágios: o primeiro caracterizado pela excitação imediata em resposta ao estressor de modo a promover comportamentos adaptativos (estresse agudo), e o segundo como um processo mais lento que promove adaptação comportamental, recuperação, busca ao retorno da normalidade ou desencadeamento progressivo de doenças (estresse crônico).

As reações do organismo frente a situações de estresse são parte integral do sistema biológico adaptativo (Charvat *et al.*, 1964) e envolvem os três sistemas interdependentes anteriormente citados: neural, endócrino e immune (Dravnovsky *et al.*, 2006). A resposta adaptativa envolve substancial atividade autonômica bem como a conectividade de substâncias mensageiras humorais que servem como

mediadores. Elas são determinantes nos processos de regulação neural e representadas principalmente por hormônios, neurotransmissores, peptídeos, endocanabinoides, citocinas e mediadores inflamatórios, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  e IL-6 (Tsigos *et al.*, 2002; Silverman *et al.*, 2005).

Os principais mecanismos que atuam na resposta ao estresse em nível neural são o sistema noradrenérgico do locus ceruleus, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), baseado no núcleo periventricular do hipotálamo (PVN), e o eixo simpático-adrenomedular (SAM) (Padgett *et al.*, 2003; Tsigos *et al.*, 2002). Os efetores periféricos desses mecanismos são o sistema nervoso autônomo, os hormônios circulantes simpático-adrenomedulares, principalmente as catecolaminas epinefrina (E) e norepinefrina (NE), juntamente com os neuropeptídeos Y e com os transmissores simpáticos (NPY) oriundos das células cromafins da medula adrenal (Zukowska *et al.*, 2003) (fig. 2).

A resposta ao estresse envolve também a liberação induzida de peptídeos hipotalâmicos derivados da pró-opiomelanocortina (POMC) proveniente da hipófise anterior. Os hormônios hipofisários anteriores relacionados à POMC são o ACTH,  $\beta$ -lipotropina, hormônio  $\beta$ -melanócito estimulante e  $\beta$ -endorfina. A liberação do hormônio corticotropina (CRH), produzido no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), inicia e coordena a resposta ao estresse em muitos níveis (Elenkov, 2004), incluindo o locus ceruleus (Rassnick *et al.*, 1994). O CRH é considerado um neurotransmissor excitatório central fundamental bem como regulador do sistema endócrino em resposta à lesão. Dois receptores respondem ao CRH e aos peptídeos relacionados ao CRH: CRH-1 e CRH-2, sendo o primeiro fundamental na excitação defensiva (Leonard, 2005).

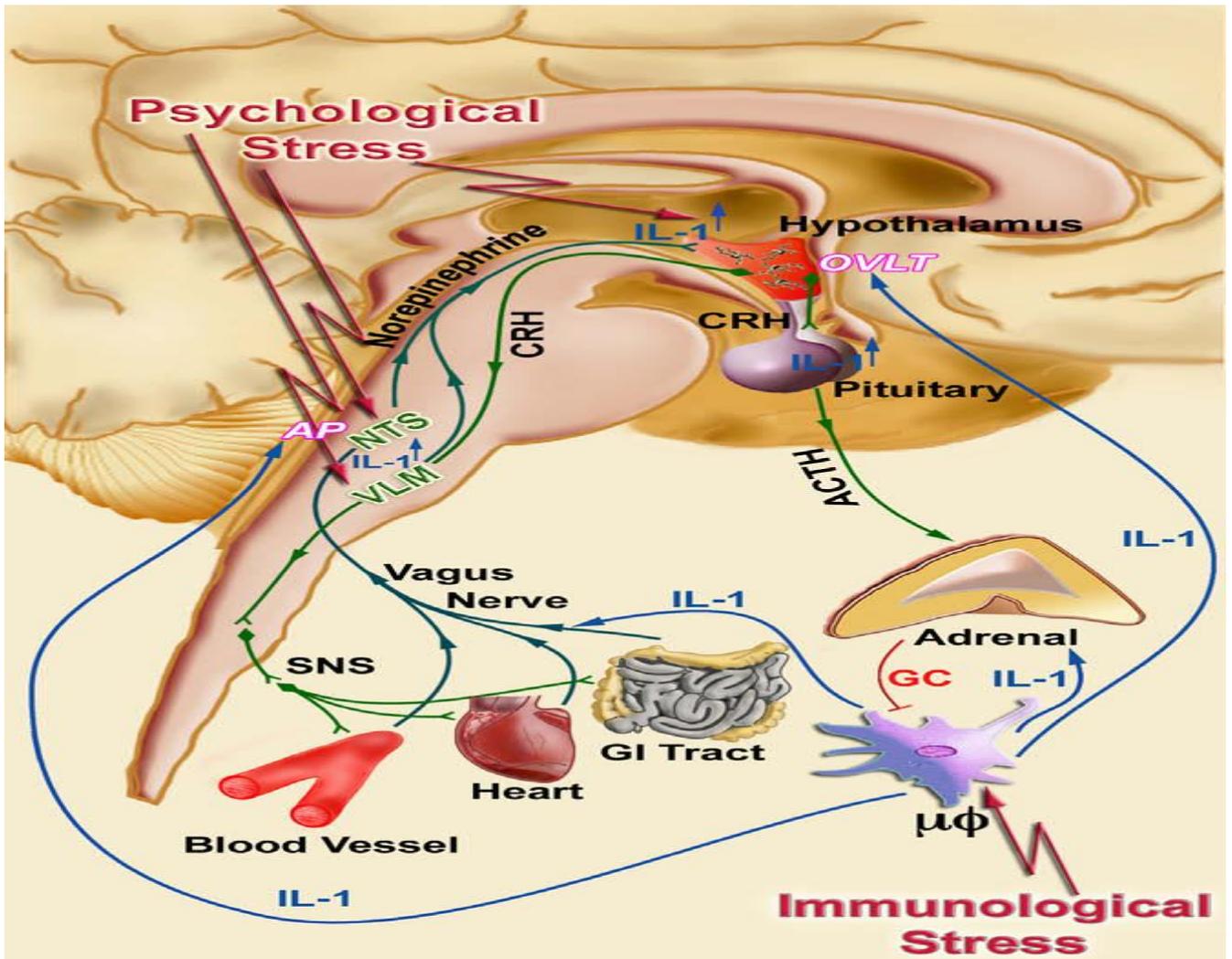


**Fig 2.** Ativação do sistema efetor do estresse primário (Tanno, 2002)

Sabe-se que, concomitantemente a todas estas reações, a atuação do sistema neuroendócrino se expressa através da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA): o desencadear deste mecanismo culmina com a liberação de glicocorticoides (GC) pela suprarrenal (Cullinan *et al.*, 1995; Joca *et al.*, 2003; Jaferi *et al.*, 2003; Leonard *et al.*, 2005). A elevação dos níveis de GC possui a função de preparar o organismo para desafios fisiológicos ou ambientais, importantes para o ajustamento às respostas adaptativas de sobrevivência ao estresse agudo (Joca *et al.*, 2003; Sorrells *et al.*, 2007).

Assim como o sistema nervoso é o principal agente para detecção e defesa contra ameaças provenientes do ambiente externo, o sistema imune é o principal agente de defesa no âmbito interno. Kohl (2006) descreveu este sistema como "uma rede complexa e interativa de sensores e transmissores da 'informação de perigo' formada por órgãos linfoides, células, fatores humorais e citocinas".

Deve-se salientar, no entanto, que sob determinadas condições como, por exemplo, em situações de estresse intenso, repetido ou crônico, a organização e a regulação da resposta ao estressor pode ser interrompida acarretando diversas patologias, uma vez que os hormônios liberados em tais circunstâncias estão diretamente ligados à regulação do sistema imunológico (Sapolsky, 2000). Segundo Besedovsky *et al.* (1996) há estudos que relataram que o processo imune pode estar presente tanto associado com respostas a desafios imunológicos quanto na presença de fatores estressores psicológicos e fisiológicos não associados à infecção ou lesão. O autor afirma que as citocinas pró-inflamatórias são produzidas predominantemente pela ativação de células inatas do sistema imune, tais como monócitos, macrófagos e microglia cerebral, desempenhando importante função nas respostas comportamentais e neuroendócrinas a estressores diversos. Desafios imunológicos como inflamação local, infecção viral ou bacteriana e exposição à endotoxina induzem a produção e secreção cerebral de IL-1, seguida pela ativação de todos os componentes do eixo HPA ( Besedovsky *et al.*, 1996; Turnbull *et al.*, 1999) (fig. 3).



**Fig 3.** Aumento dos níveis de IL-1 decorrente de estressores imunológicos e psicológicos com consequente ativação do eixo HPA (Goshen et al., 2009)

Também, tem sido demonstrado que há diferença na resposta de acordo com o sexo. As mulheres respondem ao estresse de maneira diferenciada da dos homens, possivelmente devido a hormônios femininos, como o estradiol (Dalla *et al.*, 2005; Barany *et al.*, 2005). Além disto, evidências experimentais sugerem que esta diferença no perfil de reação ao estresse entre machos e fêmeas pode estar relacionada à morfologia cerebral, aos níveis de neurotransmissores e ao padrão de resposta de ativação do eixo HPA (Bouwman *et al.*, 2006).

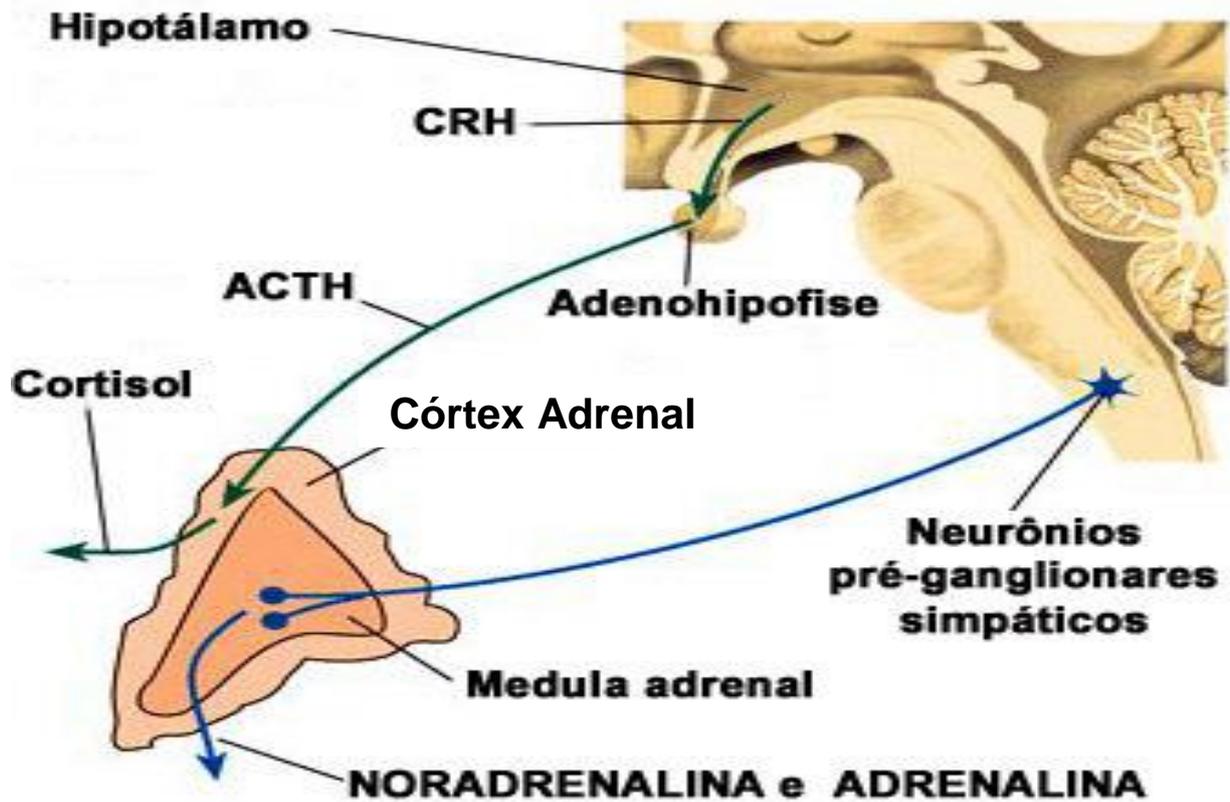
### ***2.2.2 Relação entre função autonômica simpática e nocicepção***

O sistema nervoso autônomo (SNA) atua como fundamental responsável pelo ajustamento das funções corporais frente às modificações do ambiente e divide-se em simpático e parassimpático. Este sistema é constituído por um conjunto de neurônios que se encontram na medula, no tronco encefálico e no hipotálamo. O último coordena estas funções. Os dois sistemas têm efeitos antagônicos num mesmo tecido: o aumento da atividade de um sistema ocorre simultaneamente à diminuição da atividade do outro, resultando assim em um rápido e preciso controle da função tecidual (Goldstein *et al.*, 2002).

O SNA simpático apresenta neurônios pré-ganglionares com fibras curtas que emergem dos segmentos toracolombares (coluna intermédia lateral da medula toracolombar entre os segmentos T1 e L2), e neurônios pós-ganglionar com fibras longas, cujo corpo se encontra em gânglios ou plexos autonômicos (Herculano-Houzel, 2001; Lent, 2001). Em algumas situações estes neurônios podem fazer sinapse diretamente com tecidos glandulares, como, por exemplo, com a medula adrenal, originada a partir de um gânglio simpático. Na presença de estimulação do SNA simpático, as células desta glândula secretam 80% de adrenalina e 20% de noradrenalina diretamente na corrente sanguínea (McCorry, 2007). Dessa forma, a medula adrenal funciona como uma glândula neuroendócrina, tornando a ação simpática mais difusa e prolongada devido à transmissão de mensagens excitatórias conduzidas pela secreção de substâncias na corrente sanguínea (Machado, 2005).

Sabe-se que os dois neurotransmissores mais comuns liberados no SNA são a acetilcolina (Ach) e a norepinefrina (NE), também denominada noradrenalina. Tais neurotransmissores são sintetizados nas vesículas do axônio e armazenados para posterior liberação. As fibras nervosas que liberam Ach são referidas como fibras colinérgicas e ativam receptores chamados muscarínicos. Elas incluem todas as fibras pré-ganglionares do SNA (simpático e parassimpático), todas as fibras pós-ganglionares parassimpáticas e fibras simpáticas pós-ganglionares que inervam as glândulas sudoríparas. As fibras nervosas que liberam NE são denominadas adrenérgicas e ativam receptores adrenérgicos, sendo representadas pela maioria

das fibras simpáticas pós-ganglionares. A síntese de NE e epinefrina (E), também conhecida como adrenalina, aumenta durante situações de estresse (McCorry, 2007; Meerlo *et al.*, 2008) (fig. 4).



**Fig4.** Eixo corticoadrenal (Nishida, 2007)

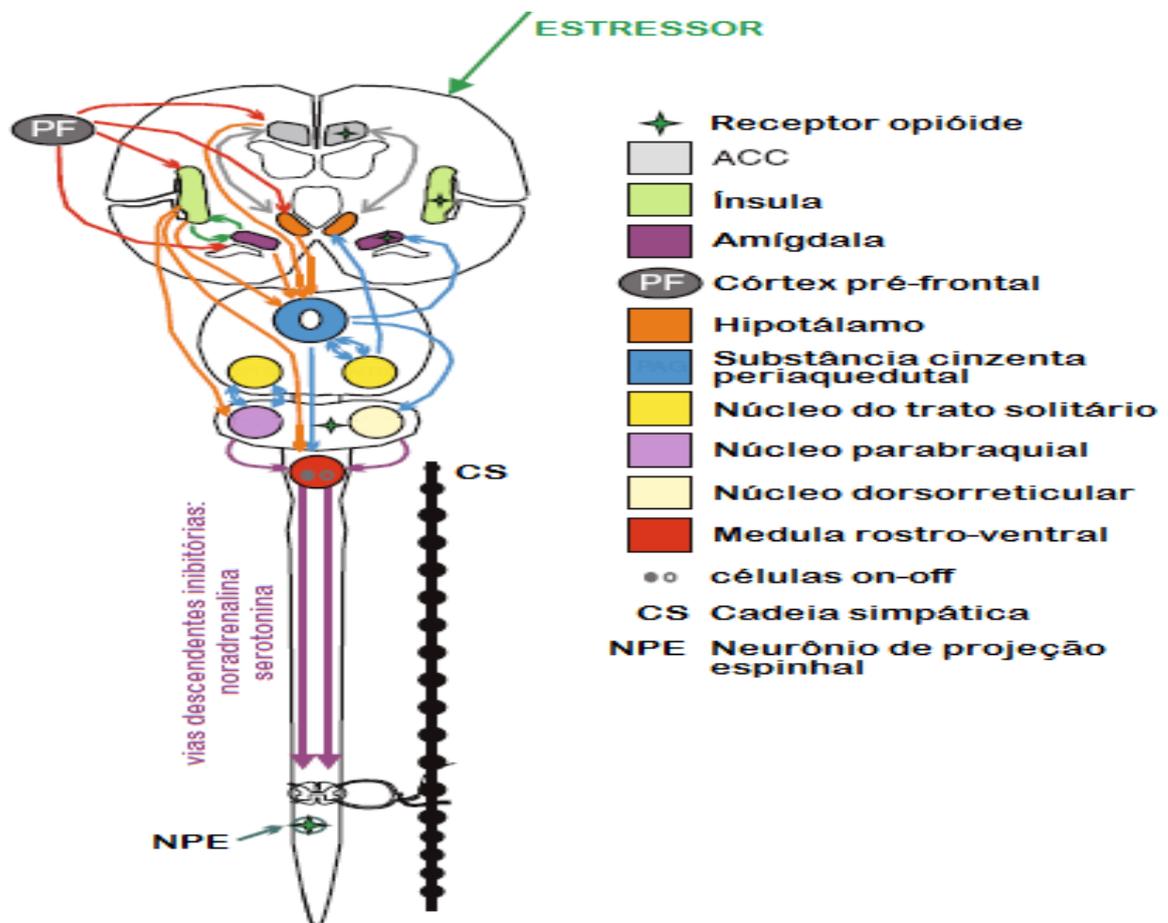
Estes dois hormônios liberados pela medula adrenal são denominados catecolaminas e sua atuação induz excitação sistêmica geral. Desse modo, são responsáveis por melhorar a oferta de sangue em órgãos envolvidos no comportamento de “luta ou fuga”, uma vez que promovem a vasodilatação inicial de algumas estruturas, tais como cérebro, pulmão, coração e músculos, bem como o aumento da tensão muscular e das frequências cardíaca e respiratória. Também

atuam na diminuição do fluxo sanguíneo devido à vasoconstrição de determinados vasos sanguíneos (Chapman *et al.*, 2008).

Sabe-se que a variabilidade cardíaca reflete o nível de equilíbrio entre a influência simpática e parassimpática (Beauchaine, 2001). Índices estatísticos desta mensuração, baseados na onda do intervalo RR, estimam essa variabilidade. Tais estimativas são sensíveis ao estresse e podem servir como indicadores comportamentais, cognitivos e de função emocional. Alguns investigadores postulam que trauma precoce pode diminuir permanentemente a variabilidade na frequência cardíaca, tornando o indivíduo menos resiliente a estressores futuros. Em contrapartida, elevado tônus vagal pode ser um marcador indireto da capacidade individual em responder eficazmente a um estressor, de modo a atingir uma recuperação adequada a partir dele (Porges, 1992; Beauchaine, 2001; Bracha, 2004).

O sistema nervoso simpático e a dor interagem em vários níveis do neuroeixo e do córtex cerebral. Sabe-se que a dor é uma experiência dinâmica significativamente influenciada por mecanismos modulatórios endógenos (facilitatório e inibitório) que são mediados por centros supraespinhais. Estes circuitos supraespinhais ajudam a manter a dor em "equilíbrio" perante condições normais (Crown *et al.*, 2004; Mayer *et al.*, 2006). Alguns estudos, entretanto, mostram que a desregulação (por exemplo, inibição hipotativa ou facilitação hiperativa) de tais sistemas pode resultar em dor crônica (Edwards *et al.*, 2003; Gebhart, 2004). Cabe salientar que um importante circuito supraespinhal é o que envolve a substância cinzenta periaquedutal (PAG) e a medula rostral ventromedial (RVM) (Weiller *et al.*, 1995; Goadsby, 1997). Este circuito está envolvido na modulação cognitiva e afetiva da dor através de *inputs* provenientes da amígdala, do hipotálamo e do córtex cingulado anterior (Reiman *et al.*, 1997; Bingel *et al.*, 2006). Por exemplo, a estimulação da amígdala, uma área envolvida na emoção (Phan *et al.*, 2002), resulta numa modulação nociceptiva PAG dependente (Helmstetter *et al.*, 1998), sugerindo que a emoção pode influenciar a dor através do circuito PAG-RVM (Rhudy *et al.*, 2001).

Em indivíduos saudáveis a ativação do neuroeixo e do córtex cerebral usualmente suprime a dor e alguns estudos sugerem que podem controlar a inflamação periférica e também a ativação nociceptiva (Schlereth *et al.*, 2008). A ativação do SNS atua na supressão da dor por dois mecanismos: o primeiro é o controle tônico da projeção dos neurônios aferentes primários no corno dorsal da medula pela via descendente originada do tronco cerebral (Millan, 2002). O segundo componente do sistema nervoso simpático induz analgesia pela liberação de opioides endógenos que se ligam aos receptores dos neurônios aferentes primários, à projeção neuronal na medula espinhal, às células *on off* do tronco cerebral e aos neurônios corticais. Esta resposta constitui o que definido como analgesia induzida pelo estresse (Barbaro *et al.*, 1989) (fig. 5).



**Fig 5.** Analgesia induzida por estresse: adaptado de Schlereth *et al.*, 2008

Na vigência de inflamação ou da ativação do sistema nociceptivo pode ocorrer inversão da inibição espinhal descendente, havendo amplificação da percepção da dor (Schlereth *et al.*, 2008). Rhudy *et al.* (2000) demonstraram que, provavelmente, o intervalo de tempo durante o qual o sistema nervoso simpático é ativado é crucial para supressão ou amplificação da dor. Um estudo evidenciou que medo e grave ameaça à integridade corporal reduzem a percepção de dor. Por outro lado, a ansiedade duradoura amplifica a dor e seu tempo de duração (Rhudy *et al.*, 2000).

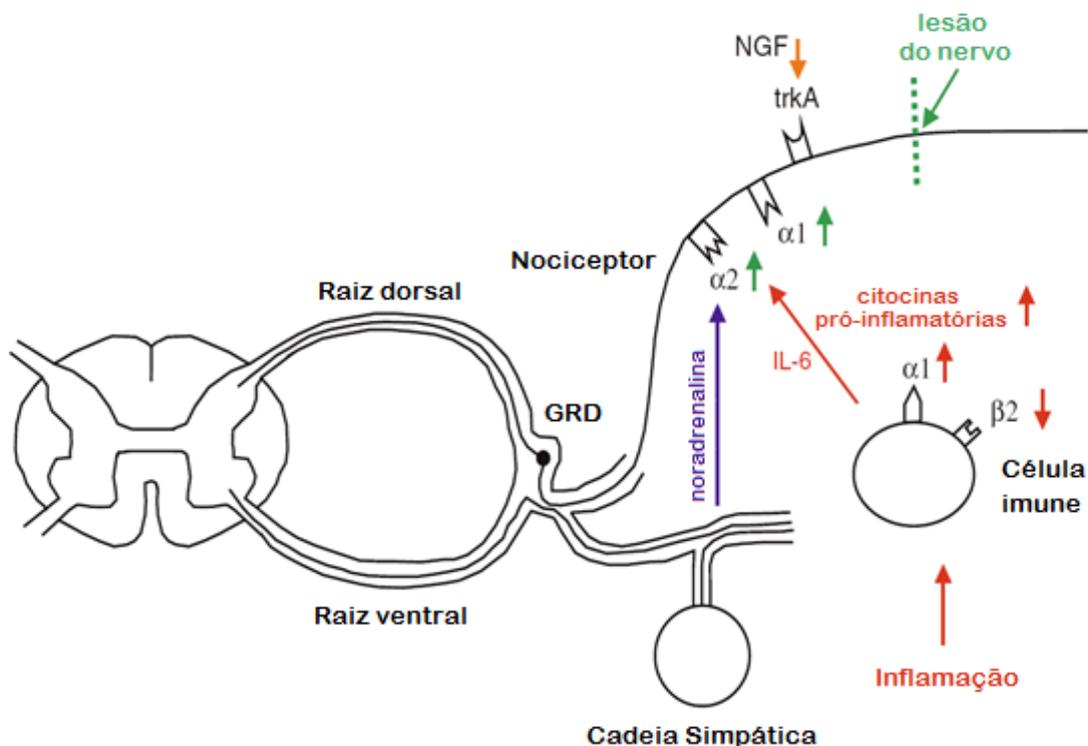
Segundo Chapman *et al.* (2008), a excitação emocional aumenta psicofisiologicamente a atividade simpática sistêmica através de mecanismos autonômicos e endócrinos, podendo perturbar o processo natural de recuperação de lesões. Desta forma, tanto lesões cutâneas quanto musculoesqueléticas e viscerais podem apresentar falhas no processo de reparação. A persistência de focos cronicamente desorganizados, bem como de processos inflamatórios locais com consequentes más respostas às adaptações sistêmicas em nível nervoso, endócrino e imunológicos são as principais evidências de recuperação deficiente. Assim, algumas situações de dor crônica estão realmente associadas a lesões crônicas, contudo geralmente estão vinculadas à persistência de desorganizações de longa data (Chapman *et al.*, 2008).

Relatos da literatura afirmam que, em muitos casos de dor crônica, o tecido local evidencia reparo normal, contudo os processos sensoriais permanecem anormais. Uma hipótese é que existem falhas nos processos do SNC em "restabelecer" ajustes na execução da sensibilização durante a lesão, quando o tecido periférico atinge uma reparação completa. Isso salienta um ponto importante: o impacto de uma lesão estende-se para além do ambiente tecidual local, apresentando interações com sistemas de ordem superior. Logo, situações de cicatrização incompleta podem envolver relações alteradas entre tecidos locais e sistemas de ordem superior (Chapman, 2008).

Diante da abordagem que descreve a importante correlação entre a dor e o SNA, convém ressaltar que a manutenção simpática da dor ocorre porque a inflamação ativa as células imunes, desencadeando diversas reações (Schlereth *et al.*, 2008). Enquanto os receptores  $\beta_2$  sofrem *down-regulation*, os receptores  $\alpha_1$  sofrem *up-*

*regulation*. A ativação de receptores  $\alpha 1$  induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias, as quais ativam nociceptores. A ativação do SNS (por estresse ou frio, por exemplo) induz a liberação de norepinefrina, o que pode em seguida ativar diretamente os receptores  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  nas fibras aferentes. A norepinefrina estimula a liberação de fatores de crescimento (NGF) (por exemplo, de células musculares lisas de vasos sanguíneos) que posteriormente ativam e sensibilizam os nociceptores periféricos via receptores trkA (Rainville *et al.*, 2002; Lautenbacher *et al.*, 2006).

Outra evidência do efeito da ativação do sistema nervoso simpático em modelos experimentais com humanos foi demonstrada num estudo empregando o modelo de capsaicina, fármaco injetado na pele que se liga a canais TRPV1 localizados em fibras C periféricas. Esta ligação induz a geração de potenciais de descarga nas fibras aferentes primárias, induzindo dor em queimação e liberação de neuropeptídeos na fibra C nas proximidades do local da injeção (Simone *et al.*, 1989) (fig. 6).



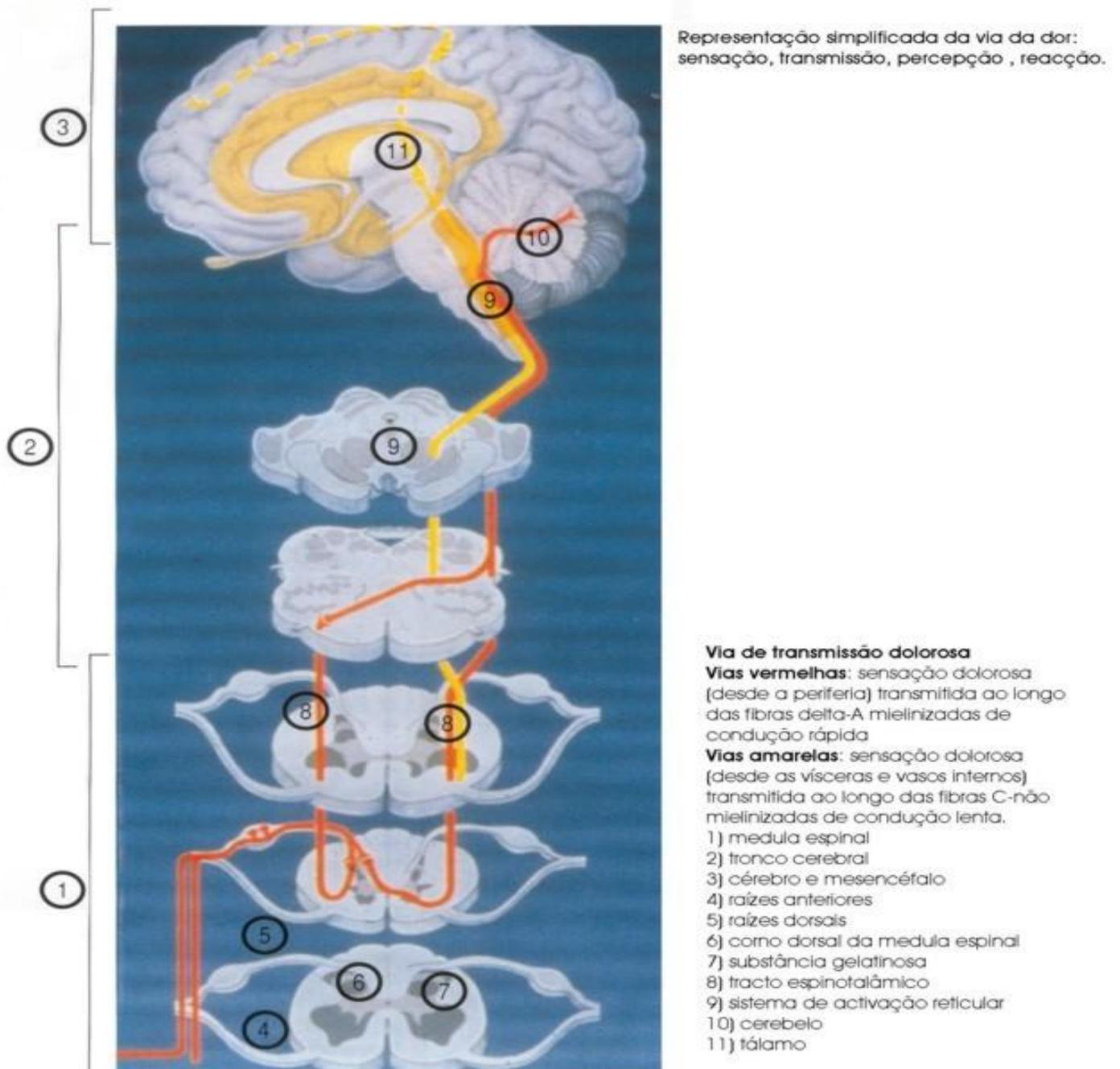
**Fig 6.** Vias neural e imuneinflamatória na transmissão do sinal nociceptivo: adaptado de Schlereth, 2008

### ***2.2.3 Sono, dor e limiar nociceptivo***

Restrição de sono apresenta-se como um problema prevalente, sendo considerada fator estressor crescente entre os indivíduos da sociedade moderna. Estudos têm mostrado que privação aguda de sono afeta significativamente o desempenho cognitivo e emocional e, quando presente em noites sucessivas, indivíduos saudáveis têm evidenciado gradual declínio da função cognitiva (Pilcher, 1996; Dinges *et al.*, 1997; Van Dongen *et al.*, 2003). Supõe-se que inicialmente os sujeitos podem recuperar os efeitos da perda de sono, contudo, depois de crônica, a situação pode induzir alterações neurobiológicas que não são imediatamente evidentes, mas que se acumulam ao longo do tempo gerando consequências graves para a saúde e o bem-estar (Schwartz *et al.*, 1999; Ayas *et al.*, 2003).

Os sistemas corporais vinculados ao estresse desempenham fundamental papel na adaptação frente às alterações e desafios do ambiente. E, nesse contexto, há aproximadamente 35 anos, Moldofsky *et al.* (1975) levantaram a hipótese sobre o potencial efeito da qualidade do sono na dor e, experimentalmente, demonstraram que a sensibilidade dolorosa à pressão e a probabilidade de dor músculoesquelética aumentavam em sujeitos que tiveram o estágio quatro do sono interrompido. Os autores supuseram que a relação entre distúrbio do sono e dor crônica era mais bem caracterizada por um ciclo vicioso recíproco, no qual a dor contribuía para o distúrbio do sono e o distúrbio do sono contribuía para o aumento da dor.

Atualmente, estudos comprovam essa existência de interação entre dor e sono e evidenciam que a relação é bidirecional, complexa e cíclica (Nielsen-Bohlman, 1991; Moldofsky, 2001). Leproult *et al.* (1997) afirmam que, por ser considerada um estressor, a restrição de sono pode alterar gradualmente o sistema neuroendócrino assim como algumas áreas corticais do cérebro associadas com a percepção da dor, tais como córtex cingulado anterior (ACC), córtex insular, córtex somatossensorial primário (S1), córtex somatossensorial secundário (S2) e tálamo (Schlereth *et al.*, 2003; Kulkarni *et al.*, 2005; Hoffmann *et al.*, 2006) (fig. 7).



**Fig7.** Representação simplificada das vias da dor (Antunes, 2002)

Com o mesmo enfoque, outras investigações avaliaram resposta hiperalgésica à privação do sono. Lentz (1999) observou que a interrupção do sono SWS (*sleep and slow wave sleep*) por três noites consecutivas associou-se à redução de 24% no limiar nociceptivo da musculatura esquelética e ao aumento do desconforto à fadiga

bem como à resposta inflamatória cutânea. Em ensaio clínico randomizado cruzado, Onen (2001) verificou hiperalgesia a estímulos mecânicos em voluntários submetidos à privação total de sono durante 40 horas. Estudo controlado com indivíduos saudáveis mostrou que redução de quatro horas no tempo de sono, assim como privação específica do sono REM “*rapid eye movement*” foram seguidas de respostas hiperalgésicas (Roehr *et al.*, 2006).

Os mecanismos hiperalgésicos da privação do sono foram também estudados por meio de intervenções farmacológicas. Uma das primeiras pistas foi dada pelo trabalho de Upton (1984) que evidenciou o prejuízo de ação analgésica de opioides endógenos e exógenos na privação seletiva de sono REM. Possivelmente a privação de sono induz a inibição da síntese proteica de opioides (Shapiro *et al.*, 1981) e/ou a redução na afinidade dos receptores *mu* e delta aos peptídeos endógenos ou aos opioides exógenos (Fadda *et al.*, 1991).

Atualmente, outras pesquisas têm examinado a relação entre sono e os ritmos circadianos (Van Dongen *et al.*, 2003; Banks *et al.*, 2007; Van Cauter *et al.*, 2007). As alterações no sono podem aumentar a sensibilidade dolorosa (Cooperman *et al.*, 1934) e, buscando uma compreensão mais detalhada, pesquisas recentes verificaram a possibilidade de alterações térmicas também serem consequência de sono com má qualidade: Kundermann *et al.* (2004) mostraram que privações de sono foram associadas com alteração do limiar térmico para o calor e para o frio em humanos.

Embora estudos precedentes tenham investigado a relação entre limiar de dor e privação de sono, a participação específica do componente autonômico simpático ainda não foi satisfatoriamente investigada. Ainda que evidências prévias tenham demonstrado relação entre intensidade da dor e má qualidade de sono, os mecanismos implicados nesta resposta ainda não estão plenamente esclarecidos. Uma das pressuposições para explicar a associação entre limiar de dor e privação de sono é o fato de que a modulação da dor e a regulação do estado sono-vigília compartilham vias neurobiológicas, então dor e má qualidade de sono poderiam ser fenômenos secundários a um distúrbio neurobiológico comum (Lautenbacher *et al.*, 2006). Uma hipótese é que os distúrbios do sono poderiam causar ou modular processos dolorosos agudos ou crônicos. A injúria ou doença produz um sinal neural

que ativa o sistema nervoso. O cérebro participa ativamente do processo de seleção, abstração e síntese da informação nociceptiva (Vieira, 2006).

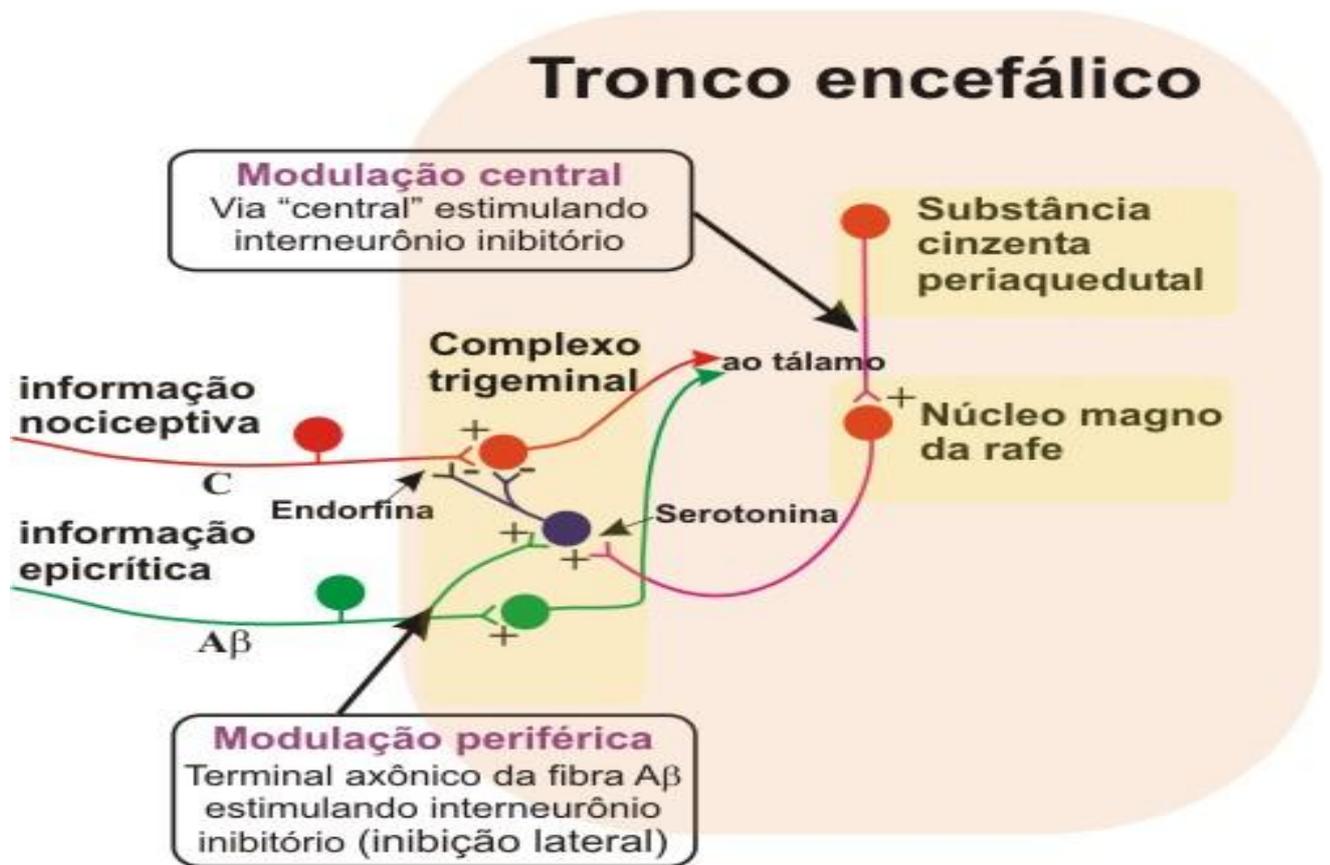
A dor, então, não é simplesmente o produto de um sistema de transmissão linear, mas um processo dinâmico que envolve interações complexas contínuas entre os sistemas ascendentes e descendentes. O estado de vigília é promovido no tronco cerebral e hipotálamo por neurônios colinérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos, entre outros (Lenz *et al.*, 1998). Muitos destes sistemas também estão envolvidos num complexo sistema de interação com mecanismos modulatórios da percepção dolorosa. A resposta orgânica orquestrada desencadeada pelo estresse pode ser um mecanismo que medeia as diferentes alterações determinadas pelo sono de má qualidade (Bonica, 1953; Kundermann *et al.*, 2004).

A modulação dessas respostas é determinada pela interação de estímulos endógenos e exógenos sobre a neuromatriz geneticamente determinada. Estudos, tanto em humanos como em animais, têm demonstrado que a privação do sono pode causar ativação do eixo hipotálamo-hipófise adrenal (Leonard, 2005). Os sistemas autonômico simpático-adrenal e hipotálamo-hipófise adrenal são considerados os principais sistemas neuroendócrinos envolvidos na integração da resposta ao estresse que, em situações agudas, induzem analgesia, enquanto em processos crônicos podem reduzir o limiar nociceptivo e tornar o indivíduo mais susceptível à dor. Em paralelo a este ajuste neuroendócrino, ocorrem reações de ajustamento em outros sítios envolvidos na transmissão da informação nociceptiva, dentre as quais podem ser citada a modulação em vários níveis do neuroeixo, incluindo o corno dorsal da medula (McCorry, 2007).

Evidências afirmam que privação de sono ativa os clássicos sistemas de estresse com conseqüente elevação dos níveis plasmáticos de adrenalina e cortisol. A ativação autonômica, que é responsável por grande parte do ajuste sistêmico às situações de agressão física ou psíquica, acontece não somente em prolongados e contínuos períodos de privação de sono, mas em interrupções e fragmentações do sono (Burgess *et al.*, 1997; Irwin *et al.*, 1999; Tiemeier *et al.*, 2002).

Outro sistema envolvido em alterações na sensibilidade dolorosa relacionada ao estresse e que participa como mediador de mudanças neuroendócrinas graduais é o

serotonérgico. Atua como o maior neuromodulador do sistema cerebral e, em muitos estudos, é relacionado com a regulação do sono. Embora a serotonina não seja essencial para a manutenção do sono, ela prepara o organismo para o sono pela ativação de sistemas cerebrais responsáveis pela ativação cortical e pelo comportamento de despertar (Meerlo *et al.*, 2008) (fig. 8).



**Fig 8.** Mecanismos de modulação nociceptiva periférica e central (Rizzolo *et al.*, 2009)

A integração de todas estas respostas é expressa como dor e suas manifestações emocionais correlatas. Fica evidente, então, que a percepção da dor pode ser fortemente modulada por sistemas descendentes que se originam em várias áreas do cérebro, que mantêm a inibição tônica do sistema nociceptivo. Esta modulação pode

levar tanto a uma *upregulation* da percepção da dor, quanto uma *down regulation* da percepção da dor (Vieira, 2006).

## **3 JUSTIFICATIVA**

### 3 JUSTIFICATIVA

Embora a relação entre privação de sono e dor tenha sido estudada em condições artificiais agudas e crônicas em sujeitos com queixas de sintomas clínicos, é evidente a escassez de investigações que verificam a interação entre função autonômica, limiar nociceptivo e restrições agudas de sono decorrentes de atividades laborais. Neste estudo avaliamos esta relação em condição não artificial uma vez que os indivíduos da amostra eram saudáveis e encontravam-se em situações habituais de restrição de sono, já que a realização de plantão noturno é rotina entre acadêmicos do curso de Medicina. Sendo assim, excluiu-se a possível influência de confundidores, tais como dor prévia, fatores psicológicos e efeito de analgésicos. Esta investigação foi conduzida de maneira padronizada, controlada, em amostra homogênea, de modo a permitir a compreensão dos efeitos das alterações fisiológicas no limiar doloroso decorrentes do processo de ajustamento sistêmico corporal.

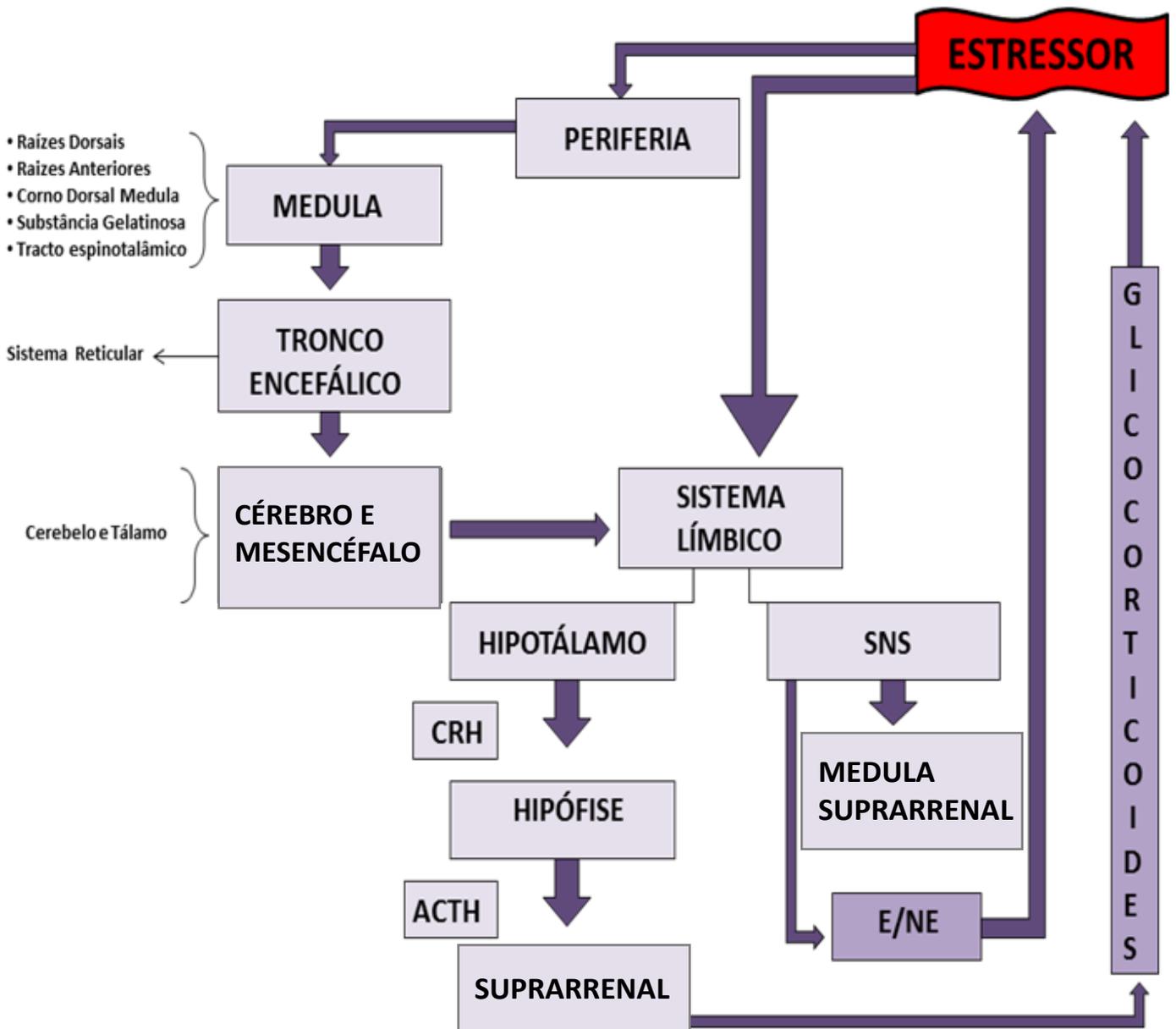
Desta forma, levantamos a hipótese de que os resultados deste estudo oportunizem avaliações do curso fisiopatogênico, prognóstico e terapêutico em condições adaptativas potencialmente geradoras de dor crônica. A hipótese de trabalho é que restrição aguda de sono, decorrente de atividade laboral, desencadeia desequilíbrio autonômico de modo que a hiperatividade deste sistema induza modificação do limiar nociceptivo.

## **4 MARCO TEÓRICO**

## 4 MARCO TEÓRICO

Estudos apontam que indivíduos que sofrem restrição de sono têm apresentado aumento de dor espontânea bem como de sensibilidade a estímulos álgicos. Sabe-se que vários fatores estão envolvidos no curso das alterações nociceptivas geradas por privação de sono e que é cíclico e bidirecional o processo no qual carência de sono desencadeia aumento do quadro doloroso que, por sua vez, perpetua o cenário de sono ruim (Haack *et al.*, 2009).

Neste contexto, o desbalanço autonômico é apontado como provável responsável e mantenedor de disfunções álgicas decorrentes de privação de sono (McCorry, 2007). Contudo, investigações neste sentido têm sido esporádicas e, levando em conta que são crescentes as situações em que a restrição de sono é aguda e induzida por atividades laborais cotidianas, supomos que a elucidação e a melhor compreensão do funcionamento desta rede integrada de sistemas viabilizem alternativas para melhorar a qualidade de vida do homem moderno que frequentemente apresenta queixas de dor e de distúrbios de sono (fig. 9).



**Fig 9.** Mapa conceitual dos sistemas neurobiológicos envolvidos na relação entre privação aguda de sono e limiar de dor

# **5 OBJETIVOS**

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GERAL**

Comparar o limiar nociceptivo a estímulo termoalgésico cutâneo pré e pós-privação de sono em sujeitos saudáveis.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar o limiar nociceptivo a estímulo cutâneo termoalgésico por meio do registro eletrofisiológico aplicado à resposta sudomotora (função autonômica) produzida antes e depois da privação de sono.
- Comparar o limiar de dor a estímulo térmico variado pré e pós-privação de sono por meio de registro eletrofisiológico.

# **6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antunes F. Palestra: Conversa com a dor 2002. Hospital Amato Lusitano de Castelo Branco, Portugal. <http://www.rotarycb.org/rotary/palestras>.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463-84.
- Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, Hu FB. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003; 163:205–209.
- Banks S & Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007; 3:519-528.
- Barany J, Bakos N, Haller J. Social instability in female rats: the relationship between stress-related and anxiety-like consequences. *Physiology and Behavior* 2005; 84:511-518.
- Barbaro NM, Heinricher MM, Fields HL. Putative nociceptive modulatory neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat display highly correlated firing patterns. *Somatosens Mot Res* 1989; 6: 413- 425.
- Beauchaine, T: Vagal tone, development, and Gray's motivational theory: Toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. *Dev Psychopathol* 2001; 13:183-214.
- Besedovsky, A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses, *Endocr. Rev* 1996; 17: 64–102.

- Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Buchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 2006; 120: 8–15.
- Bonnet MH, Arand DL. We are chronically sleep deprived. *Sleep* 1995; 18: 908–11.
- Bonica, JJ. The management of pain. Philadelphia: Lea & Febiger 1953; 1533.
- Bowman RE, Maclusky NJ, Diaz SE, Zrull MC, Luine VN. Aged rats: Sex differences and response to chronic stress. *Brain Research* 2006; 1126: 156-166.
- Bracha, HS. Can premonitory episodes of diminished vagal tone be detected via histological markers in patients with PTSD? *Int J Psychophysiol* 2004; 51: 127-133.
- Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol* 1997; 273: H1761–8.
- Chapman CR, Tuckett RP, Song CW: Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. *J Pain* 2008; 9 (2): 122-145.
- Charvat J, Dell P, Folkon B. Mental factors and cardiovascular disorders. *Cardiologia* 1964; 44: 124-141.
- Cooperman NR, Mullin FJ, Kleitman N. Studies on the physiology of sleep. XI. Further observations on the effects of prolonged sleeplessness. *Am J Physiol* 1934; 107: 589–594.

- Crown ED, Grau JW, Meagher MW. Pain in a balance: noxious events engage opposing processes that concurrently modulate nociceptive reactivity. *Behavioral Neuroscience* 2004; 118: 1418–1426.
- Cullinan WE, Herman JP, Helmreich DL, Watson SJ. Aneuroanatomy of stress In: Friedman MJ, Charney DS, Deutch A Y. *Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to PTSD*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1995; 3-26.
- Dalla C, Antoniou K, Drossopoulou G, Xagoraris M, Kokras N, Sfikakis A, Papadopoulou-Daifoti Z. Chronic mild stress impact: are females more vulnerable? *Neuroscience* 2005; 135: 703-714.
- deKloet ER, Derijk R: Signaling pathways in brain involved predisposition and pathogenesis of stress-related disease: genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 14-34.
- Dravnovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 113.
- Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Otto GE, Aptowicz C, Pack AI. Cumulative sleepiness, mood disturbances and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4–5 hours per night. *Sleep* 1997; 20: 267–277.
- EdwardsRR, Ness TJ, Weigent DA, Fillingim RB. Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. *Pain* 2003; 106; 427–437.
- Elenkov IJ: Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024: 138-146.

- Fadda P, Tortorella A, Fratta W. Sleep deprivation decreases mu and delta opioid receptor binding in the rat limbic system. *Neurosci Lett* 1991; 129: 315-7.
- Filligim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*, 2009; 10: 447-485.
- Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2004; 27: 729–737.
- GoadsbyPJ. Pathophysiology of migraine: a disease of the brain. In: Goadsby PJ, Silberstein, SD. (Eds), *Headache (Blue Books of Practical Neurology)*. Butterworth- Heinemann Ltd., Oxford, UK 1994.
- Goldstein S, Robertson D, Esler M, Straus SE, Eisenhofer G: Dysautonomias: Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System [NIH Conference]. *Ann of Intern Med* 2002; 137 (9): 753-63.
- Gomes MAS, Soares RB. Reflexões sobre qualidade ambiental urbana. *Rio Claro: Estudos Geográficos* 2004; 21-30.
- Goshen I, Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): A central regulator of stress responses. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2009; 30: 30-45.
- Haack M, Lee E, Cohen DA, Mullington JM. Activation of the prostaglandin system in response to sleep loss in healthy humans: potential mediator of increased spontaneous pain. *Pain* 2009; 145: 136-41.
- Helmstetter FJ, Tershner SA, Poore LH, BellgowanPSF. Antinociception following opioid stimulation of the basolateral amygdala is expressed through the

- periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. *Brain Research* 1998; 779: 104–118.
- Henderson LA, Gandevia SC, Macefield VG. Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: a retrospective study of single-trial fMRI data. *Neuroimage*, 2008; 39: 1867-1876.
- Herculano-Houzel S: Corpo, cérebro e mundo: um equilíbrio delicado. In: Lent R. Cem bilhões de neurônios – Conceitos fundamentais de neurociências. São Paulo: Atheneu 2001; 454-5.
- Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1979–85.
- Jaferi A, Nowak N, Bhatnagar S. Negative feedback functions in chronically stressed rats: role of the posterior paraventricular thalamus. *Physiology and Behavior* 2003; 78: 365– 373.
- Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Lous I, Olesen J. Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in a general population. *Pain* 1992; 48: 197-203.
- Joca SRL, Padovan MC, Guimarães SF. Estresse, depressão e hipocampo. *Rev Bras Psiquiatria* 2003; 25: 46-51.
- Kohl, J: The role of complement in danger sensing and transmission. *Immunol Res* 2006; 34: 157-176.
- Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Youell P, Watson A, Derbyshire SW, Frackowiak RS, Friston KJ, Jones AK. Attention to pain localization and

unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 3133–3142.

Kundermann B, Sernal J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med* 2004; 66: 932-7.

Kundermann B, Krieg JC, Schreiber W, Lautenbacher S. The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Res Manag* 2004; 9: 25-32.

Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Medicine Rev* 2006; 10: 357-69.

Leonard BE: The HPA and immune axes in stress: The involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 2005; 20 (3): S 302-306.

Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999; 26: 1586-92.

Lent R: O organismo sob controle. O sistema nervoso autônomo e o controle das funções orgânicas. In: Cem bilhões de neurônios – Conceitos fundamentais de neurociências. São Paulo: Atheneu 2001; 451-82.

Lenz FA, Rios M, Zirh A, Chau D, Krauss G, Lesser RP. Painful stimuli evoke potentials recorded over the human anterior cingulate gyrus. *J Neurophysiol* 1998; 79: 2231-4.

Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997; 20: 865–70.

- Machado, A. *Neuroanatomia Funcional*. Atheneu. São Paulo 2005; 2<sup>a</sup> Ed.
- Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology* 2006; 131: 1925–1942.
- McEwen BS. Allostasis and allostatic load: Implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 108-124.
- McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *American Journal of Pharmaceutical Education* 2007; 71.
- Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 197-210.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.
- Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology* 2002; 66: 355–474.
- Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with Fibrositis Syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37: 341–51.
- Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001; 5: 387–98.
- Nielsen-Bohlman L, Knight RT, Woods DL, Woodward K. Differential auditory processing continues during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 281–90.

- Nishida SM. Ciclo de Neurofisiologia. Departamento de Fisiologia 2007; IB Unesp-Botucatu. Curso de Fisiologia.
- Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res* 2001; 10: 35-42.
- Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003; 24: 444-448.
- Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain* 1998; 76: 223-229.
- Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon, I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuro-Image* 2002; 16: 331-348.
- Pilcher JJ, Huffcutt AI. Effects of sleep deprivation on performance: a meta analysis. *Sleep* 1996; 19: 318-26.
- Porges SW. Vagal tone: A physiologic marker of stress vulnerability. *Pediatrics* 1992; 90: 498-504.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277: 968-71.
- Rainville, P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 195-204.

- Rassnick S, Sved AF, Rabin BS: Locus coeruleus stimulation by corticotropin-releasing hormone suppresses in vitro cellular immune responses. *J Neurosci* 1994; 14: 6033-6040.
- Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, Yun L, Chen K. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154: 918–925.
- Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain* 2000; 84 (1): 65-75.
- Rhudy JL, Meagher MW. The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry* 2001; 14: 241–245.
- Rizzolo RC, Madeira MC. *Anatomia Facial com Fundamentos de Anatomia Geral*. São Paulo: Savier 2009, 3<sup>a</sup> ed.
- Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep* 2006; 29: 145-51.
- Sapolsky, RM. Stress hormones: Good and Bad. *Neurobiology of diseases* 2000; 7: 540-542.
- Schlereth T, Baumgärtner U, Magerl W, Stoeter P, Treede RD. Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyllvian cortex. *Neuroimage* 2003; 20: 441–54.
- Schlereth T, Birklein F. The Sympathetic Nervous System and Pain. *Neuromol Med* 2008; 10: 141–147.

- Schwartz S, McDowell Anderson W, Cole SR, Cornoni- Huntley J, Hays JC, Blazer D. Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *J Psychosom Res* 1999; 47: 313–33.
- Seyle H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138: 32, 1936.
- Shapiro C, Girdwood P. Protein synthesis in rat brain during sleep. *Neuropharmacology* 1981; 20: 457-60.
- Silverman NM, Brad DP, Biron CA, Millera H. Immune modulation on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunology* 2005; 18 (1):41-78.
- Simone DA, Baumann TK, LaMotte RH. Dose dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. *Pain* 1989; 38: 99–107.
- Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behavior and Immunity* 2007; 21: 259.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435–9.
- Staud R, Robinson ME, Vierck CJ, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*, 2003; 101: 167-174.
- Tanno AP, Marcondes FK. Estresse, ciclo reprodutivo e sensibilidade cardíaca às catecolaminas. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2002; 38: 3.

- Tiemeier H, Pelzer E, Jonck L, Moller HJ, Rao ML. Plasma catecholamines and selective slow wave sleep deprivation. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 81–6.
- Tsigos C, Chrousos GP: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53: 865-871.
- Turnbull, CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Rev Physiol* 1999; 79: 1–71.
- Ukponmwan OE, Ruprecht J, Dzoljic MR. REM sleep deprivation decreases the antinociceptive property of enkephalinase-inhibition, morphine and cold-water-swin. *Gen Pharmacol* 1984; 15: 255-8.
- Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003; 26: 117-26.
- Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, Leproult R, Mille A, Nedeltcheva A, Pannain S, Penev P, Tasali E, and Spiegel K. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res* 2007; 67 (1): 2-9.
- Vieira, FM. Relação entre qualidade subjetiva do sono pré-operatório e desfechos pós-operatórios em pacientes submetidos à histerectomia abdominal. Dissertação de Mestrado 2006; UFRGS - Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação: Ciências Médicas.
- Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine* 1995; 1: 658–660.

Zukowska Z, Pons J, Lee EW, Li L. Neuropeptide Y: A new mediator linking sympathetic nerves, blood vessels and immune system? *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 89-94.

**7 ARTIGO EM INGLÊS SUBMETIDO A  
PUBLICAÇÃO NA REVISTA JOURNAL OF  
NEUROLOGY**

**Pain-autonomic interaction after work-induced  
sleep restriction**

# Pain-autonomic interaction after work-induced sleep restriction

Pedro Schestatsky, MD, PhD<sup>1\*</sup>

Letizia Dall-Agnol<sup>2</sup>

Lucas Gheller<sup>3</sup>

Luciana Cadore Stefani, MD<sup>4</sup>

Paulo Roberto Stefani Sanches<sup>5</sup>

Izabel Custódio<sup>6</sup>

Iraci da Silva Lucena Torres, MD<sup>6</sup>

Wolnei Caumo MD, PhD<sup>6\*</sup>

1. Neurology Department, EMG Unit from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil

2. Post-Graduation Program of Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil

3. Medical Student, UFRGS

4. Anesthetist, Pain and Palliative Care Service, HCPA, Porto Alegre, Brazil

5. Biomedical Engineering of HCPA

6. Post-Graduate Program in Medical Sciences, Anesthetist, Pain and Palliative Care Service at HCPA/UFRGS, Laboratory of Pain & Neuromodulation at HCPA/UFRGS and Associate Professor, Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

\*Corresponding authors:

*Dr. Pedro Schestatsky MD, PhD.  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Neurology Department, EMG Unit  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-003  
Fax: 51-3359.8083  
E-mail: [pedro.schestatsky@gmail.com](mailto:pedro.schestatsky@gmail.com)*

*Wolnei Caumo MD, PhD  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Laboratory of Pain & Neuromodulation.  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-003  
Fax: 51- 3359.8083  
E-mail: [caumo@cpovo.net](mailto:caumo@cpovo.net)*

## **Abstract**

**Introduction:** Poor sleep is commonly associated with alterations in pain perception. However there is lack of studies addressing sleep restriction associated with work, as well as changes in non-nociceptive perception and autonomic responses after work-induced sleep restriction.

**Methods:** The study was carried out in 19 medical students after a normal sleep night (NS Phase) and in the following morning after a night-shift at the local emergency room (sleep restriction or SR Phase). The instruments of assessment were the Pittsburgh Sleep Quality Index, State-Trait Inventory and Hamilton Depression Rate Scale. We also performed quantitative sensory testing for electrical and temperature sensations, RR interval analysis and recorded double-electric-stimuli induced sudomotor skin responses (SSRs).

**Results:** The total mean duration of sleep was  $120 \pm 28$  minutes out of 12 hours of night shift. The anxiety scores were higher in SR Phase in comparison with those from NS Phase ( $p < 0.01$ ). After SR, there was a decrease in heat pain, but not in warm neither electrical threshold. Regarding autonomic responses, SR subjects showed higher SSR amplitudes and increased number of double responses at ISI 2s. It was also observed a moderate inverse correlation between heat pain thresholds and SSR amplitude ( $r = -0.45$ ;  $P < 0.01$ ). However, there was no correlation between anxiety scores and SSR parameters. Indeed, in the multivariate linear regression model, heat pain perception was significantly correlated with autonomic responses, but not with anxiety scores.

**Conclusions:** The effects of SR on pain are specific and seem to be not related to general changes in sensory perception. Hyperalgesia was associated with abnormal autonomic responses, but not with increased anxiety, suggesting an association between the nociceptive and autonomic systems, independent of the emotional state.

**Keywords:** Sleep deprivation, stress, pain threshold, autonomic function.

## **Introduction**

Lack of sleep is strongly related to alterations in pain perception in normal subjects, more commonly leading to hyperalgesia (Onen *et al.*, 2001; Kundermann, Krieg *et al.*, 2004; Haack and Mullington, 2005; Roehrs *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2007; Tiede *et al.*, 2010). Sleep restriction can also affect the autonomic nervous system (Meerlo *et al.*, 2008), which in its turn, has been implicated in pain perpetuation (Benarroch, 2001; Macefield, 2009). Indeed, autonomic nuclei are located at brainstem level, close to ascending activated reticular system involved in sleep processing (Benarroch, 2007). Therefore, sympathetic activity might play a role in poor sleep induced-pain. Surprisingly, although there are a number of studies analyzing the effect of sleep deprivation and stress on autonomic function (Sayk *et al.*, 2010; Pagani *et al.*, 2009; Vaara *et al.*, 2009), no one has assessed pain perception together with autonomic tests in sleep restricted patients. Besides, most of studies analyzing pain perception in sleep restricted patients used artificial methods of sleep restriction not related with real life conditions.

In the study reported here, we assessed sensory thresholds and autonomic function and correlated with clinical data gathered from 19 healthy subjects. We evaluated these subjects in two moments: after normal sleep (NS Phase) and after sleep restriction related to a laborious night of medical work in an emergency room (SR Phase).

## **Methods**

Nineteen healthy right-handed male volunteers (mean age of 24.3 years, range 22–30) participated in the experiment. All subjects were 5<sup>th</sup>-year medical students and had a good sleep quality assessed by Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire Index (PSQI, index < 5). All subjects gave their written informed consent for the study, which was approved by the Ethical Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

### ***Exclusion criteria***

We excluded subjects who fulfilled the following criteria: poor sleep (index > 5), use of antidepressants, analgesics, caffeine or other drugs which could potentially affect the nociceptive or autonomic nervous system i.e., beta blockers, tricyclic antidepressants, anticholinergics; presence of any known disease potentially involving the autonomic nervous system i.e., diabetes mellitus, cerebrovascular diseases; and presence of chronic pain complaints. Because mood disorders can affect pain perception and autonomic responses, we also excluded subjects with such conditions, based on the previous history and the results of clinical baseline assessment.

### ***Clinical assessment***

Apart from demographic information (see in Experimental Procedure section), in order to assess psychiatric symptoms, we performed the Hamilton scale and the State-Trait Anxiety Inventory or STAI adapted to Brazilian language (Kaipper *et al.*, 2010). Finally, sleep status was assessed using the PSQI (Buysse *et al.*, 1989). After the night shift in emergency room we also questioned about the duration of sleep during the previous working night.

### ***Psychophysical assessment***

**a) *Thermoalgesic stimuli:*** All thermoalgesic stimuli were applied with a Peltier type contact rectangular thermode (Heat Pain Stimulator-1.1.10, Brazil) with a stimulating area of 30 x 30 mm<sup>2</sup> (Schestatsky, Stefani *et al.*, 2011). We determined the individual's warm and heat pain threshold using the method of limits and standardized procedures (Chong and Cros, 2004). Thresholds were defined as the mean value of three stimuli separated by ISIs of at least 40 s (Schestatsky *et al.*, 2007).

**b) *Electrical stimuli:*** Thresholds for perception of electric shocks were obtained by the method of levels (Chong and Cros, 2004), in which electrical pulses of 0.2 ms duration

were delivered at median nerve in the wrist with increasing intensities at ISIs of at least 5 seconds. Subjects were then asked to say “yes” whenever they felt electrical non-painful and electrical painful shocks. We stopped the assessment when convincing and reproducible thresholds were achieved for each subject.

### ***Autonomic assessment***

Sudomotor skin responses (SSRs) were recorded through surface electrodes, the active electrode attached to the palm and the reference electrode to the dorsum of the hand (Claus and Schondorf, 1999) in the side ipsilateral to the stimulus. In order to evaluate the recovery of the SSR excitability (Manca *et al.*, 2000), we applied double electrical stimuli separated by ISI of 1, 2 and 3 seconds (Manca *et al.*, 2000). The intensity of the stimulus (in mA) for all trials was defined as the intensity of motor threshold i.e., when median nerve stimulation gave rise to a slight *abductor pollicis brevis* twitch. The order of the specific ISIs was performed randomly. We performed three double stimuli for each ISI, totalizing eighteen electrical single stimuli at the end. In order to keep full attention on each stimuli and, posteriorly, calculate the habituation index of sensory perception (see Data Reduction Section), we asked the subjects to valorize the intensity of each electrical shocks using a visual analogue scale (VAS) from 0 (no sensation) to 10 (worst imaginable pain).

The analysis of RR interval was made also using superficial electrodes, but located in the chest (V5 precordial derivation) with continuous recording of the heart rate during two provocative maneuvers: deep inspiration-expiration movements (three full cycles) and standing up (Baron and Ewing., 1999).

### ***Experimental Procedure***

We first did an interview approaching demographical (age, weight and height) and clinical data, such as duration of sleep in the previous night, sleep and psychological scales. Then, the psychophysical and autonomic tests were carried out by two independent examiners (LD and PS, respectively). Both examiners were unaware of

the results of the sleep status, clinical evaluation or autonomic profile, before performing their assessments. All subjects were assessed twice, once following a night of usual sleep (NS phase) and once following the night of sleep restriction (SR phase). For sleep restriction session we invited the students in the very next morning after a 12hs-duty in the local emergency room.

All tests were carried out in the morning before and after a 12-hour night-shift. Subjects woke up assisted by alarm clock at 6:30-7:00 h. They arrived at the laboratory at ~7:30 for either NS or SR groups. The evaluation was performed in a quiet, semidark room, at a temperature between 23.<sup>0</sup>C and 24.<sup>0</sup>C. Subjects were always addressed by the same researcher (LD), who systematically read the instructions and explained the standardized experimental procedure, using a previously published quantitative sensory testing (QST) protocol orientation (Rolke *et al.*, 2006) and adapted to Brazilian Portuguese language (Schestatsky, Stefani *et al.*, 2011).

### ***Data reduction and statistical analysis***

We calculated the mean and the standard deviation (SD) of all variables for all subjects. For QST, we determined the mean threshold values for warm, heat pain and electrical in each subject and calculated the grand mean and the SD for each group (NS and SR groups).

For the SSR (Figure 3), we measured the amplitude of the two responses elicited by the double stimuli at different ISIs. The recovery of excitability was calculated as the percentage of the amplitude of the second response in comparison with the first response. For example, first and second responses with amplitude of 2 mV and 1 mV, respectively, indicate a recovery of 50%. We also averaged 9 individual first responses to measure the mean onset latency and the mean amplitude of sudomotor skin responses. In order to assess the habituation of electrical stimuli perception, we defined the habituation index of repetitive electrical stimuli (el-HI). This was calculated as the VAS for perception of the very first electrical stimulus minus the VAS of last electrical stimulus out of eighteen (three double stimuli for each of the three ISIs). Therefore, reduced habituation was expressed by low el-HI values. For the heart rate variability

assessment we considered the maximum RR interval of expiration minus the minimum RR interval of inspiration (E-I) and divided by the minimum RR interval of inspiration (E/I) (Baron and Ewing, 1999). The mean of E-I and E/I during three successive breathing cycles was calculated. We also calculated the longest RR interval around the 30<sup>th</sup> beat after standing divided by the shortest RR interval around the 15<sup>th</sup> beat (30:15 ratio). Figure 4 displays illustrative EMG recordings of cardiac beats.

We focused our statistical analyses before (NS group) and after sleep restriction related to night shift work (SR group). Depending on the Gaussian or non-Gaussian distribution, Paired Student *t* test or Mann-Whitney were used for the analysis of possible differences between pre and post-sleep restriction. We also performed logarithmic transformation of SSR when needed. Categorical variables were analyzed using a chi-square. Correlation analyses were done using the Pearson or Spearman tests for correlation of thresholds and autonomic data with clinical characteristics. Finally, multiple linear regression models were performed with heat pain thresholds as dependent variable. An interaction term for autonomics vs. anxiety was used to assess a possible effect of anxiety on the relationship between autonomic responses and thermal perception. A value of  $p < 0.05$  was considered to define statistical significance.

## Results

Initially, a total of 22 patients were selected for the study. However, after careful evaluation there were 3 exclusions: 1 because he/she was using beta-blocker for physiological tremor, 1 because of his/her metabolic profile compatible with glucose intolerance and 1 due to PSQI was higher than 5. Thus, 19 subjects were completely assessed. The demographic and clinical characteristics of the subjects are summarized in Table 1.

After SR, heat pain, but neither warm nor electrical thresholds were significantly lower in comparison with those obtained in the normal sleep group. On the contrary, STAI scores were higher in SR subjects when compared to normal sleep subjects. However, there was no correlation between STAI and sensory thresholds nor STAI and autonomic parameters ( $p > 0.05$  for all comparisons). Although electrical thresholds were

similar between the two conditions, the habituation of electrical perception measured by VAS was significantly lower in the SR group when compared to NS group ie., sleep restricted subjects did not decrease their perception after repetitive stimuli as much as normal sleep subjects did.

The amplitude of the SSR was significantly higher in sleep-restricted subjects in comparison with normal sleep subjects. In the same direction, double responses at ISI 2 were more prevalent in subjects with SR in comparison with those of NS group. Double responses at ISI 1 and ISI 3 were similar between groups. Table 2 summarizes the results on psychophysical and electrophysiological data. SSR amplitudes correlated significantly with heat pain thresholds after SR ( $r = -0.4$ ). Indeed, subjects with double responses at ISI 2 seconds had lower heat pain thresholds when compared with those without double responses at the same ISI (41 °C vs. 45 °C; Mann-Whitney;  $p < 0.001$ ). There was no correlation between thermal thresholds or autonomic responses and STAI scores ( $p > 0.1$  for all correlations). Additionally, after SR a multivariate linear regression showed a positive correlation of heat pain perception with autonomic responses, but not with anxiety levels (See table 3). On the other hand, no differences were found in heart rate variability between the two phases.

Finally, there was no correlation between sensory thresholds or autonomic responses with any of the clinical or demographical variables in the baseline.

## **Discussion**

Our study had three main findings: 1) Heat pain, but not warm or electrical thresholds were lowered by work-induced SR, pointing to a specificity of the sensory system in reacting to a stressful situation; 2) Skin autonomic responses and anxiety levels were both increased after work-induced SR suggesting the presence of a fight-or-flight reaction in response to acute stress; 3) Work-induced hyperalgesia was associated only with skin autonomic activity, not with anxiety levels, suggesting a role of autonomic function in pain perception that does not depend on the emotional state measured by STAI scores.

Sleep restriction is a stressful condition itself, but no studies assessing sensory thresholds and autonomic function in work-induced sleep restriction have been performed so far. In our study we wanted to combine stressful work and sleep restriction together in order to replicate a common situation in real life. We found significant differences on heat pain thresholds after only one day of sleep restriction, different from other authors that had to use more prolonged or elaborated sleep restriction paradigms, such as three days of sleep restriction, selective REM or stage 4 sleep deprivation (Older *et al.*, 1998; Lentz *et al.*, 1999; Arima *et al.*, 2001; Onen *et al.*, 2001). This discrepancy can be explained by the strong potentiating of stressful work on the effects of sleep restriction on pain perception and autonomic function, such as seen in our sample.

But why sleep restriction leads to pain proneness? One of the most appealing hypotheses is that pain induces arousal that would prevent normal sleep and perpetuate a vicious cycle of pain and insomnia (Kundermann, Sernal *et al.*, 2004). However, such explanation is too simplistic and is not compatible with the proneness to pain seen in our subjects submitted to only short-time sleep restriction. Actually, one of the reasons for such pain predisposition in sleep deprived subjects can be related to the evidence of an impaired endogenous pain-inhibitory function associated with disturbances of sleep continuity (Lautenbacher *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2007). For example, it is known that sleep restriction strongly affects 5-hydroxytryptamine turnover and the function of serotonergic neurons in the brainstem (Prévot *et al.*, 1996; Asikainen *et al.*, 1997), leading to deficits in serotonin central pain inhibitory system. In the same line, sleep deprivation can also decrease opioid function (Fadda *et al.*, 1991), compromising the so-called endogenous top-down pain inhibition system. Another possibility is the hypersensitization of the nociceptive system at peripheral level by proinflammatory cytokines after sleep restriction, such as interleukin-6, tumor necrosis factor (Shearer *et al.*, 2001), C-reactive protein (Meier-Ewert *et al.*, 2004) and prostaglandin (Haak *et al.*, 2009). Recently we also found decreased thermal thresholds in hyperhidrotic patients after thoracic sympathectomy (Schestatsky, Callejas *et al.*, 2011).

In our subjects, it would be expected that after SR other forms of sensory stimuli would behave in the same way as the heat pain sensation (low thresholds), but no differences were found in warm or electrical stimuli between subjects with normal or restricted sleep (Table 2). This is in accordance with other authors (Kundermann, Krieg *et al.*, 2004) and could be explained by the existence of a top-down regulating system specific for pain, but not for other sensory volleys. Indeed, functional neuroimaging studies have shown that the anterior cingulate cortex, the last station of the medial pain system, is strongly activated by noxious heat and noxious cold, but not by innocuous stimuli (Lenz *et al.*, 1998).

We did not see changes in heart rate variability after SR. This is in accordance with other authors (Pagani *et al.*, 2009) and indicates a less vulnerability of the cardio-autonomic to acute stress. Indeed, this system is also less affected than skin sympathetic responses in diabetic patients with subclinical dysautonomia (Isak *et al.*, 2008). We detected higher sympathetic activity in sleep deprived subjects in the same way as Zhong and colleagues (2005) and this could be explained by activation of brainstem noradrenergic neurons during stressful condition (Meerlo *et al.*, 2008). Noradrenergic cells of the locus coeruleus have diffuse projections to the entire forebrain and other cell clusters within the brain stem. Together, these cells act in forebrain activation and EEG arousal, as well as in the increased sympathetic outflow to the periphery (Berridge and Waterhouse, 2003; Meerlo *et al.*, 2008). We also found an association between autonomic activity from the palms with pain perception after sleep restriction and this has biological plausibility: Nociceptive and autonomic regulatory regions of the central nervous system often respond to the same type of somatic or visceral inputs, receive convergent nociceptive and viscerosensory information, and contain groups of neurons that initiate autonomic, antinociceptive and behavioral responses to noxious stimuli. Indeed, more than 90% of visceral information relayed by dorsal root ganglion neurons converges on neurons that also receive nociceptive afferent input. This explains the significant correlation of pain perception and autonomic responses observed in our subjects that was only detected after sleep restriction.

Subjects after SR had less habituation to repetitive stimuli in comparison with subjects after normal sleep. Recent functional neuroimaging study demonstrate that

habituation to pain is associated with increased activity in the anterior cingulate cortex (Bingel *et al.*, 2008). This region has an important role in the endogenous opioid pain system (Rennefeld *et al.*, 2010). Consequently, low habituation pattern may indicate transient antinociceptive dysfunction after SR.

Sleep restriction cannot be considered as a high stressful situation, since it is known that during such conditions - i.e., soldier in a battle - higher, but not lower pain thresholds would be expected. Differently, our subjects showed lower thresholds together with abnormal high autonomic responses. Several lines of evidences can explain this finding. First, maybe there are different phases of stress adaptation in terms of pain sensory perception (Fechir *et al.*, 2008). It is conceivable to think that during acute stages pain thresholds elevate, but subsequently fall down after hours. Or maybe simply because the hypoalgesic effects of stress related to sleep is of more gradual installation, such as occurred in the opioid mediated analgesia evoked from the ventrocaudal PAG stimulation (Lovick, 1993). Second, the enhanced autonomic responses (flight-and-fight reactions to stress), maybe kept unmodified and more stable for longer periods. Indeed, long lasting stressful situations and anxiety, which are directed to a projected threat in the future, amplifies pain (Rhudy and Meagher, 2000). Third, there is possibility is that our body changed our own personal thresholds for pain in order to keep the autonomic system excited, to protect us against further pain. Finally, another possibility is that our stress paradigm was not stressful enough to activate the endogenous antinociceptive system and consequently increase pain thresholds. Indeed, salivary cortisol was unaffected by one-night sleep deprivation in healthy subjects (Pagani *et al.*, 2009).

Pain is an integrated experience that includes a sensory-discriminative component and an emotional-motivational component associated with activation of the lateral and medial pain system, respectively (Apkarian *et al.*, 2005). Most studies on pain perception focused their analysis on sensory-discriminative component of pain (lateral pain system). This system provides information of localization and intensity of nociceptive stimulus. On the other hand, few studies have assessed the medial pain system, which is more involved in affective and motivational aspects of pain sensation. Thus, because the sympathetic skin response is considered a mental sweating (Vetrugno

*et al.*, 2003) and also because anxiety scores did not correlate with heat pain thresholds in our subjects, we believe that this may be an important parameter for medial pain system assessment.

Several methodological issues related to the design of this study must be addressed. First, we did not perform EEG in order to characterize lack of sleep, more specifically for stage 4 deprivation. However, we preferred to choose an experimental design closer to patient's reality of exhaustive work shift blended with sleep restriction. This was also chosen in order to maximize data gathered from such a not so big sample size. Second, someone might argue that sleepiness leading to poor cognition could have affected our results. However, if this was the case, higher thresholds and lower autonomic responses and anxiety scores would have been seen. Third, we did not perform muscle pressure pain tolerance tests, only thermoalgesic and electrical tests. Muscle nociception is likely to be influenced to a much stronger degree by the descending pain inhibitory control system than skin nociception (Mense, 2000). Therefore, it might be possible that our results would be more consistent if we had used pressure pain assessment in our study.

In conclusion, this study extends the literature that sleep restriction related to a laborious night of medical work in an emergency room was associated with lower heat pain thresholds and higher autonomic activity in healthy subjects. This points to a specificity of the sensory system in reacting to a stressful situation, and to the active role of the autonomic nervous system on pain processing at least in this experimental condition. Future studies with larger samples including both genders with longer follow up are needed before drawing definitive conclusions.

## **Acknowledgements**

This research was supported by grants from the following Brazilian agencies: Committee for the Development of Higher Education Personnel – CAPES - PNPd/CAPES (for W.C and I.C.C.S), National Council for Scientific and Technological Development - CNPq (Dr. I.L.S.Torres, Dr. W.Caumo); Postgraduate Program in Medical Sciences at the School of Medicine of the Federal University of Rio

Grande do Sul, Postgraduate Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and Foundation of Support of Research at Rio Grande do Sul (FAPERGS).

## References

1. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9:463-84.
2. Arima T, Svensson P, Rasmussen C, Nielsen KD, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The relationship between selective sleep deprivation, nocturnal jaw-muscle activity and pain in healthy men. *J Oral Rehabil*. 2001;28:140-8.
3. Asikainen M, Toppila J, Alanko L, Ward DJ, Stenberg D, Porkka-Heiskanen T. Sleep deprivation increases brain serotonin turnover in the rat. *Neuroreport*. 1997;8:1577-82.
4. Baron R, Ewing DJ. Heart rate variability. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:283-6.
5. Benarroch E. Pain-autonomic interactions: a selective review. *Clin Auton Res* 2001;11:343-349
6. Benarroch EE. Brainstem respiratory chemosensitivity: new insights and clinical implications. *Neurology*. 2007;68:2140-3.
7. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003;42:33-84.
8. Bingel U, Herken W, Teutsch S, May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system--a 1-year follow-up of 10 participants. *Pain*. 2008;140:393-4.
9. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213.
10. Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve*. 2004;29:734-47.
11. Claus D, Schondorf R. Sympathetic skin response. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 277-282.
12. Fadda P, Tortorella A, Fratta W. Sleep deprivation decreases mu and delta opioid receptor binding in the rat limbic system. *Neurosci Lett*. 1991;129:315-7.
13. Fechir M, Schlereth T, Purat T, Kritzmann S, Geber C, Eberle T, Gamer M, Birklein F. Patterns of sympathetic responses induced by different stress tasks. *Open Neurol J*. 2008;2:25-31.
14. Haack M, Mullington JM. Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. *Pain*. 2005;119:56-64.
15. Haack M, Lee E, Cohen DA, Mullington JM. Activation of the prostaglandin system in response to sleep loss in healthy humans: potential mediator of increased spontaneous pain. *Pain*. 2009;145:136-41.
16. Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, Yitmen I, Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:563-9.

17. Kaipper MB, Chachamovich E, Hidalgo MP, Torres IL, Caumo W. Evaluation of the structure of Brazilian State-Trait Anxiety Inventory using a Rasch psychometric approach. *J Psychosom Res.* 2010;68:223-33.
18. Kundermann B, Krieg JC, Schreiber W, Lautenbacher S. The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Res Manag.* 2004;9:25-32.
19. Kundermann B, Sernal J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med.* 2004;66:932-7.
20. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev.* 2006;10:357-69.
21. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol.* 1999;26:1586-92.
22. Lenz FA, Rios M, Zirh A, Chau D, Krauss G, Lesser RP. Painful stimuli evoke potentials recorded over the human anterior cingulate gyrus. *J Neurophysiol.* 1998;79:2231-4.
23. Lovick TA. Integrated activity of cardiovascular and pain regulatory systems: role in adaptive behavioural responses. *Prog Neurobiol.* 1993;40:631-44.
24. Macefield VG. Developments in autonomic research: a review of the latest literature. *Clin Auton Res* 2009;19:193-196.
25. Manca D, Valls-Solé J, Callejas MA. Excitability recovery curve of the sympathetic skin response in healthy volunteers and patients with palmar hyperhidrosis. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:1767-70.
26. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev.* 2008;12:197-210.
27. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:678-83.
28. Mense S. Neurobiological concepts of fibromyalgia--the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2000;113:24-9.
29. Older SA, Battafarano DF, Danning CL, Ward JA, Grady EP, Derman S, Russell IJ. The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *J Rheumatol.* 1998;25:1180-6.
30. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res.* 2001;10:35-42.
31. Pagani M, Pizzinelli P, Traon AP, Ferreri C, Beltrami S, Bareille MP, Costes-Salon MC, Béroud S, Blin O, Lucini D, Philip P. Hemodynamic, autonomic and baroreflex changes after one night sleep deprivation in healthy volunteers. *Auton Neurosci.* 2009;145:76-80.

32. Prévot E, Maudhuit C, Le Poul E, Hamon M, Adrien J. Sleep deprivation reduces the citalopram-induced inhibition of serotonergic neuronal firing in the nucleus raphe dorsalis of the rat. *J Sleep Res.* 1996;5:238-45.
33. Rennefeld C, Wiech K, Schoell ED, Lorenz J, Bingel U. Habituation to pain: further support for a central component. *Pain.* 2010;148:503-8.
34. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic.. *Sleep.* 2006;29:145-51.
35. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain.* 2006; 123:231-43.
36. Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain.* 2000;84:65-75.
37. Sayk F, Teckentrup C, Becker C, Heutling D, Wellhöner P, Lehnert H, Dodt C. Effects of selective slow-wave sleep deprivation on nocturnal blood pressure dipping and daytime blood pressure regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298:R191-7.
38. Schestatsky P, Algaba R, Pérez D, Casanova-Molla J, León L, Costa J, Valls-Solé J. Transient decrease of sensory perception after thermoalgesic stimuli for quantitative sensory testing. *Muscle Nerve.* 2007;36:466-70.
39. Schestatsky et al., *JNNP* 2011.
40. Schestatsky P, Stefani LC, Sanches P, Silva D, Balbinot I, Torres IS, Dall-Agnol L, Caumo W. Validation of a Brazilian quantitative sensory testing device for the diagnosis of small fiber neuropathies. *Arq Bras Neur Psiq.* In press, 2011.
41. Schestatsky P, Callejas MA, Valls-Solé J. Abnormal modulation of electrodermal activity by thermoalgesic stimuli in patients with primary palmar hyperhidrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:92-6.
42. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, Szuba MP, Van Dongen HP, Dinges DF. Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:165-70.
43. Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep.* 2007;30:494-505.
44. Tiede W, Magerl W, Baumgärtner U, Durrer B, Ehlert U, Treede RD. Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain.* 2010; 148:36-42.
45. Vaara J, Kyröläinen H, Koivu M, Tulppo M, Finni T. The effect of 60-h sleep deprivation on cardiovascular regulation and body temperature. *Eur J Appl Physiol.* 2009;105:439-44.
46. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res.* 2003;13:256-70.

47. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, Jelic S, Stern Y, Bartels MN, Demeersman RE, Basner RC. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol.* 2005;98:2024-32.

**Table 1. Clinical and demographical baseline characteristics. Mean  $\pm$  standard deviation (n=19)**

Variables	Values
Age (ys)	24.3 $\pm$ 2.1
Hamilton Scale score	3.8 $\pm$ 2.6
Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire Index	3.6 $\pm$ 1.0
STAI-Trait score	16.9 $\pm$ 3.6
Night-shift sleep duration (min)	120 $\pm$ 28

STAI, State-Trait Anxiety Inventory

**Table 2. Psychophysical and neurophysiological data after normal sleep (NS) and sleep restriction (SR)**

	<b>Variables</b>	<b>Normal Sleep</b>	<b>Sleep Restriction</b>	<b>P</b>
<b>Clinical Data</b>	STAI-State score	18.9 ± 3.5	22.9 ± 4.3	<b>0.01*</b>
<b>Psychophysical Data</b>	Electrical Non-painful (mA)	2.8 ± 0.8	2.6 ± 0.6	<b>0.1</b>
	Electrical Painful (mA)	27.1 ± 9.7	28.0 ± 15	<b>0.9</b>
	Electrical-Habituation index	4.1 ± 1.1	1.1 ± 0.7	<b>0.02*</b>
	Warm (°C)	34.5 ± 2.2	32.1 ± 1.3	<b>0.4</b>
	Heat pain (°C)	45.7 ± 1.1	41.1 ± 0.9	<b>0.002*</b>
<b>Autonomic Data</b>	SSR latency (ms)	1.5 ± 0.2	1.4 ± 0.3	<b>0.2</b>
	SSR amplitude (mV)	3.8 ± 2.6	5.2 ± 3.8	<b>0.03*</b>
	Double Electrical Stimuli (ISI 2 s)	2/19	10/19	<b>0.01*</b>
	Excitability Recovery (%)	56.6 ± 32.2	63.7 ± 46.4	<b>0.3</b>
	Expiration :Inspiration	1.4 ± 0.2	1.3 ± 0.2	<b>0.1</b>
	Expiration -Inspiration (ms)	73.8 ± 26.3	70.1 ± 33.5	<b>0.4</b>
	Orthostasis - 30:15	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.1	<b>0.5</b>

STAI, state-trait anxiety inventory

SSR, sympathetic skin response

ISI, Interstimulus interval

**Table 3. Multivariate linear regression of the interaction between heat pain perception, autonomic responses and anxiety after sleep restriction, using “heat pain perception” as a dependent variable. Note the significant correlation between pain perception and autonomic response, but not between pain perception and anxiety.**

Dependent variable: HEAT PAIN THRESHOLD (C°)

	<b>β</b>	<b>T</b>	<b>p</b>	<b>95% CI</b>
<b>STAI score</b>	-0.03	-0.13	0.89	[-0.25 to -0.22]
<b>SSR amplitude (mV)</b>	-0.55	-2.60	0.01*	[-0.65 to -0.07]

STAI, state-trait anxiety inventory

SSR, sympathetic skin response

CI, Confidence Interval

## **8 CONCLUSÕES**

## 8 CONCLUSÕES

O presente estudo apresenta evidências de que, em indivíduos saudáveis, restrição de sono decorrente de atividade laboral está associada à diminuição de limiares de dor associados ao aumento da atividade do sistema nervoso autonômico. Os resultados afirmam também que estas alterações não estão necessariamente vinculadas a modificações em limiares de sensibilidade térmica, uma vez os indivíduos não apresentaram diferença significativa entre limiares de calor pré e pós-restrição de sono. Assim, podemos apontar que o sistema sensorial apresenta especificidades na reação frente aos fatores estressores relacionados à sensação térmica e à dolorosa e que o sistema nervoso autonômico exerce influência determinante no processamento da dor, em condição experimental. No entanto, futuros estudos com amostras de indivíduos de ambos os sexos e com maior tempo de seguimento são necessários para que se possam tecer conclusões sobre o impacto clínico deste efeito tipo cascata que parece permear a relação entre estresse, privação de sono e dor.

## **9 PERSPECTIVAS FUTURAS**

## 9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Alterações no limiar de dor e na atividade do sistema nervoso autonômico foram verificadas concomitantemente à ausência de alterações significativas na percepção sensorial, em indivíduos saudáveis, do sexo masculino, submetidos à restrição de sono decorrente de atividade laboral.

Apesar do tamanho reduzido e de ser a amostra exclusivamente composta por indivíduos do sexo masculino, os resultados do estudo levantam informações relevantes na compreensão da intercessão entre restrição de sono e fatores envolvidos na etiopatogenia da dor crônica. Uma melhor compreensão desta relação pode ter grande impacto nos indivíduos e na sociedade frente ao crescente aumento da demanda laboral atual. Nesta direção, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo investigações complementares com pacientes, avaliando o efeito de intervenções na função do sistema autonômico e do nociceptivo, temática que constitui minha tese de doutorado que será realizada em cooperação na modalidade doutorado sanduíche no Laboratório de Neuromodulação da Harvard Medical School. Especificamente avaliaremos a função do sistema autonômico e do nociceptivo bem como o efeito da estimulação elétrica periférica e da magnética transcraniana e o seu impacto em desfechos clínicos e laboratoriais em pacientes com dor crônica miofascial.

# **10 ANEXOS**

## ANEXO 1

### CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**NOME DO ESTUDO:** Relação entre a função autonômica e limiar nociceptivo a estímulos cutâneos pós restrição de sono

Número do protocolo: \_\_\_\_\_

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Comitê de ética em Ética em Saúde do HCPA: 3359-8304

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

**OBJETIVOS DESTA ESTUDO:** Comparar o limiar nociceptivo a estímulo termo- algésico cutâneo pré e pós-privação de sono em sujeitos saudáveis.

**Limiar térmico:** O limiar de calor ao estímulo térmico é definido como a temperatura na qual é sentida uma modificação da sensação térmica.

**Limiar termo-algésico:** O limiar de dor ao estímulo térmico é definido como a menor temperatura percebida como dolorosa.

Você está convidado a participar de um estudo no qual responderá a um questionário previamente a aplicação dos testes em estudo. Após você sentará em uma poltrona confortável e lerá a descrição dos testes que lhe serão aplicados. Serão aplicados quatro diferentes testes que buscam identificar a resposta ao estímulo térmico aplicado através de uma placa colocada no seu braço. Essa placa estará conectada a um sistema ligado a um computador e todas as suas respostas serão gravadas. Todas as instruções serão dadas no início de cada teste. Estima-se o tempo total do estudo em trinta minutos. A sua participação é voluntária. Se concordar, serão aplicados os questionários e daremos início ao estudo.

Os possíveis desconfortos do presente estudo são: a sensação de dor ou desconforto ao se fazer os testes com a placa que sofrerá aquecimento e estará

sobre o seu braço. Vermelhidão na pele no local que será colocado a placa, normalmente transitória.

Os resultados deste estudo poderão auxiliar na realização de outros estudos sobre dor e o conseqüente uso de medicações.

Você pode desistir de participar a qualquer momento. Suas decisões de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada, não afetarão qualquer desempenho no curso da faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Todas as informações obtidas deste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, preservando os dados de identificação pessoal.

Declaro ter lido - ou me foi lido - as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo sabendo que os pesquisadores responsáveis são: Dr. Wolnei Caumo e Ft. Letizzia Dall’Agnol. Telefones: 9981- 3977 e 9674 – 9601.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_  
Assinatura dos pesquisadores responsáveis

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

## ANEXO 2



### GRUPO DE PESQUISA EM DOR & NEUROMODULAÇÃO

<b>Nome:</b> _____ <b>Data da entrevista:</b> ___/___/___ <b>Data Alta:</b> ___/___/___ <b>Prontuário:</b> _____ <b>Entrevistador:</b> _____	<b>Testagem:</b> _____  <b>Nº Banco:</b> _____
--	--

SELF REPORTING QUESTIONNAIRE (SRQ)		
1. Você tem dores de cabeça com frequência?	( ) SIM	( ) NÃO
2. Tem falta de apetite?	( ) SIM	( ) NÃO
3. Dorme mal?	( ) SIM	( ) NÃO
4. Fica com medo com facilidade?	( ) SIM	( ) NÃO
5. Suas mãos tremem?	( ) SIM	( ) NÃO
6. Se sente nervoso, tenso ou preocupado?	( ) SIM	( ) NÃO
7. Tem problema digestivo?	( ) SIM	( ) NÃO
8. <b>NÃO</b> consegue pensar com clareza?	( ) SIM	( ) NÃO
9. Sente-se infeliz?	( ) SIM	( ) NÃO
10. Chora mais que o comum?	( ) SIM	( ) NÃO
11. Acha difícil gostar de suas atividades diárias?	( ) SIM	( ) NÃO
12. Acha difícil tomar decisões?	( ) SIM	( ) NÃO
13. Seu trabalho diário é um sofrimento? (tormento)	( ) SIM	( ) NÃO
14. <b>NÃO</b> é capaz de ter um papel útil na vida?	( ) SIM	( ) NÃO
15. Perdeu o interesse pelas coisas?	( ) SIM	( ) NÃO
16. Acha que é uma pessoa que não vale nada?	( ) SIM	( ) NÃO
17. O pensamento de acabar com a vida já passou por sua cabeça?	( ) SIM	( ) NÃO
18. Se sente cansado o tempo todo?	( ) SIM	( ) NÃO
19. Tem sensações desagradáveis no estômago?	( ) SIM	( ) NÃO
20. Fica cansado com facilidade?	( ) SIM	( ) NÃO
		Soma total _____

## ANEXO 3

### GRUPO DE PESQUISA EM DOR & NEUROMODULAÇÃO



**Nome:** \_\_\_\_\_

**Data da entrevista:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Data Alta:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Prontuário:** \_\_\_\_\_ **Entrevistador:** \_\_\_\_\_

**Testagem:** \_\_\_\_\_

**Nº Banco:** \_\_\_\_\_

### Hamilton

1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade).

0. Ausente

1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.

2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.

3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.

4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. SENTIMENTOS DE CULPA

0. Ausente

1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.

2. Idéias de culpa ou rumação sobre erros passados ou más ações.

3. A doença atual é um castigo.

4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. SUICÍDIO

0. Ausente.

1. Sente que a vida não vale a pena.

2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.

3. Idéias ou gestos suicidas.

4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).

4. INSÔNIA INICIAL

0. Sem dificuldades para conciliar o sono.

1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.

2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0. Sem dificuldades.

1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.

2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar).

6. INSÔNIA TARDIA

0. Sem dificuldades.

1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir

2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7. TRABALHO E ATIVIDADES

0. Sem dificuldades.

1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.

2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).

3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).

4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

0. Pensamento e fala normais.

1. Leve retardo à entrevista.

2. Retardo óbvio à entrevista.

3. Entrevista difícil.
4. Estupor completo.

#### 9. AGITAÇÃO

0. Nenhuma.
1. Inquietude.
2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.
4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

#### 10. ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Sem dificuldade.
1. Tensão e irritabilidade subjetivas.
2. Preocupação com trivialidades.
3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
4. Medos expressos sem serem inquiridos.

#### 11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

**Gastrointestinais:** boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

**Cardiovasculares:** palpitações, cefaléia;

**Respiratórios:** hiperventilação, suspiros;

**Freqüência urinária;**

**Sudorese**

0. Ausente      1. Leve      2. Moderada

3. Grave      4. Incapacitante

#### 12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS

0. Nenhum
1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen
2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

#### 13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0. Nenhum
1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.
2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

#### 14. SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0. Ausentes

1. Leves

2. Intensos

#### 15. HIPOCONDRIA

0. Ausente

1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2. Preocupação com a saúde

3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.

4. Idéias delirantes hipocondríacas.

#### 16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

A. Quando avaliada pela história clínica

0. Sem perda de peso.

1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.

2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)

3. Não avaliada.

B. Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.

2. Mais de 1 Kg de perda por semana.

3. Não avaliada.

#### 17. CONSCIÊNCIA

0. Reconhece que está deprimido e doente.

1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.

2. Nega estar doente.

#### 18. VARIAÇÃO DIURNA

A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

0. Nenhuma

1. Pior de manhã.

2. Pior à tarde.

## ANEXO 4

### GRUPO DE PESQUISA EM DOR & NEUROMODULAÇÃO



<b>Nome:</b> _____	<b>Entrevistador:</b> _____
<b>Data da entrevista:</b> ___/___/___	<b>Nº Banco:</b> _____

### QUESTIONÁRIO DE PITTSBURGH

As seguintes questões são relacionadas ao seu hábito de sono no **ÚLTIMO MÊS**. Suas respostas devem indicar o mais fielmente o que ocorreu na maioria dos dias e noites do **mês passado**  
**Por favor responda cuidadosamente todas as questões.**

- Durante o último mês, você foi deitar a que horas?  
1. ( ) nenhum episódio no último mês  
2. ( ) menos do que 1 vez na semana  
3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana  
4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- Durante o último mês, a que horas pegou no sono?  
1. ( ) nenhum episódio no último mês  
2. ( ) menos do que 1 vez na semana  
3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana  
4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- Durante o último mês, a que horas você acordou?  
1. ( ) nenhum episódio no último mês  
2. ( ) menos do que 1 vez na semana  
3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana  
4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (diferenciar de quanto tempo ficou deitado).  
**d. não conseguiu respirar direito**
  - ( ) nenhum episódio no último mês
  - ( ) menos do que 1 vez na semana
  - ( ) 1 ou 2 vezes na semana
  - ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- Durante o último mês, quantas vezes você teve problemas com seu sono, **porque:**  
**a. não conseguiu pegar no sono durante 30 min**
  - ( ) nenhum episódio no último mês
  - ( ) menos do que 1 vez na semana
  - ( ) 1 ou 2 vezes na semana
  - ( ) 3 ou 4 vezes na semana  
**b. acordou no meio da noite ou muito cedo pela manhã**
  - ( ) nenhum episódio no último mês
  - ( ) menos do que 1 vez na semana
  - ( ) 1 ou 2 vezes na semana
  - ( ) 3 ou 4 vezes na semana  
**c. teve de ir ao banheiro**
  - ( ) nenhum episódio no último mês
  - ( ) menos do que 1 vez na semana
  - ( ) 1 ou 2 vezes na semana
  - ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- e. tosse ou ronco alto**
  - ( ) nenhum episódio no último mês
  - ( ) menos do que 1 vez na semana
  - ( ) 1 ou 2 vezes na semana
  - ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- f. sentiu muito frio**
  - ( ) nenhum episódio no último mês
  - ( ) menos do que 1 vez na semana
  - ( ) 1 ou 2 vezes na semana
  - ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- g. sentiu muito calor**
  - ( ) nenhum episódio no último mês
  - ( ) menos do que 1 vez na semana
  - ( ) 1 ou 2 vezes na semana
  - ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- h. teve pesadelos**
  - ( ) nenhum episódio no último mês
  - ( ) menos do que 1 vez na semana
  - ( ) 1 ou 2 vezes na semana

## ANEXO 5

### GRUPO DE PESQUISA EM DOR & NEUROMODULAÇÃO



Nome: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Entrevistador: \_\_\_\_\_

Nº Banco: \_\_\_\_\_

### ANEXO F - IDATE - TESTE DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO

PRÉ - EMTr - 1º EMTr

### QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO

#### IDATE (PARTES I E II)

Idade: ___a ___m	Data de nascimento: ___/___/___	Naturalidade: _____
Sexo: _____	Estado Civil: _____	Nível de instrução: _____
Profissão: _____	Ocupação atual: _____	

#### INSTRUÇÕES

Nas páginas seguintes há dois questionários para você responder. Trata-se de algumas afirmações que têm sido usadas para descrever sentimentos pessoais. Não há respostas certas ou erradas. Leia com toda atenção cada uma das perguntas da Parte I e assinale com um círculo um dos números (1, 2, 3 ou 4), à direita de cada pergunta, de acordo com a instrução do alto da página.

**NÃO VIRE A PÁGINA ANTES DE RECEBER ORDEM.**

**TRABALHE RÁPIDO, PORÉM SEM PRECIPITAÇÕES.**

**Direitos reservados - Reprodução proibida CEPA - CENTRO EDITOR DE PSICOLOGIA APLICADA**

### PARTE I – IDATE ESTADO

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você se sente agora, neste momento. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

#### AVALIAÇÃO

	Muitíssimo -----4	Um pouco-----2		
	Bastante-----3	Absolutamente não-----1		
1 - Sinto-me calmo.....			1	2 3 4
2 - Sinto-me seguro.....			1	2 3 4
5 - Sinto-me à vontade.....			1	2 3 4
6 - Sinto-me perturbado.....			1	2 3 4
7 - Estou preocupado com possíveis infortúnios.....			1	2 3 4
8 - Sinto-me descansado.....			1	2 3 4
11 - Sinto-me confiante.....			1	2 3 4
13 - Estou agitado.....			1	2 3 4
14 - Sinto-me uma pilha de nervos.....			1	2 3 4
16 - sinto-me satisfeito.....			1	2 3 4
17 - Estou preocupado.....			1	2 3 4
18 - Sinto-me confuso.....			1	2 3 4
19 - Sinto-me alegre.....			1	2 3 4

\* Os itens demarcados em vermelhos são as perguntas de caráter positivo do IDATE - estado

OBS: Questões 6, 7 e 18 tem apenas 3 respostas possíveis. 1=1, 2 e 3=2, 4=4. Demais perguntas: 4 categorias de resposta.

**PARTE II – IDATE TRAÇO**

Leia cada pergunta e faça um círculo em redor do número à direita que melhor indicar como você geralmente se sente.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

AVALIAÇÃO

	Quase sempre-----4	Às vezes-----2		
	Freqüentemente-----3	Quase nunca-----1		
1 - Sinto-me bem.....			1	2 3 4
2 - Canso-me facilmente.....			1	2 3 4
5 - Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente.....			1	2 3 4
7 - Sou calmo, ponderado e senhor de mim mesmo.....			1	2 3 4
8 - Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as Consigo resolver .....			1	2 3 4
9 -Preocupo-me demais com as coisas sem importância.....			1	2 3 4
10 - Sou feliz.....			1	2 3 4
12 - Não tenho muita confiança em mim mesmo.....			1	2 3 4
16 - Estou satisfeito.....			1	2 3 4
17 - Idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando.....			1	2 3 4
18 - Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça.....			1	2 3 4
20 - Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento.....			1	2 3 4
			1	2 3 4

\* Os itens demarcados em vermelhos são as perguntas de caráter positivo do IDATE – estado

OBS: TODOS ITENS ESCORIADOS EM 3 RESPOSTAS, 2 E 3=2

## ANEXO 6

CRONOFARMACOLOGIA E DOR – HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



**Quantos minutos aproximadamente você dormiu durante o plantão noturno?**

\_\_\_\_\_

## FLUXOGRAMA DO ESTUDO

