



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

MARCIA CLITON BEZERRA

**Acurácia diagnóstica do Inventário de Sensibilização Central para
detecção do comprometimento do sistema inibitório nociceptivo
descendente em pacientes com dor musculoesquelética crônica.**

RIO DE JANEIRO

2020

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

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas e Informação –
SBI – UNISUAM

616.7075 Bezerra, Marcia Cliton.

B574a Acurácia diagnóstica do inventário de sensibilização central para detecção do comprometimento do sistema inibitório nociceptivo descendente em pacientes com dor musculoesquelética crônica / Marcia Cliton Bezerra. – Rio de Janeiro, 2020.
61 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) -
Centro Universitário Augusto Motta, 2020.

1. Dor musculoesquelética. 2. Dor crônica. 3. Sensibilização central.
4. Confiabilidade dos dados. I. Título.

CDD 22.ed.

MARCIA CLITON BEZERRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Abordagem Terapêutica em Reabilitação.

Orientador: Leandro Alberto Calazans Nogueira.

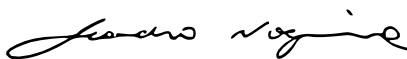
RIO DE JANEIRO

2020

MARCIA CLITON BEZERRA

**Acurácia diagnóstica do Inventário de Sensibilização Central
para detecção do comprometimento do sistema inibitório
nociceptivo descendente em pacientes com dor
musculoesquelética crônica.**

Examinada em: 25/03/2020



LEANDRO ALBERTO CALAZANS NOGUEIRA
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



NEY ARMANDO DE MELLO MEZIAT-FILHO
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



RENATO SANTOS DE ALMEIDA
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



FELIPE JOSÉ JANDRE DOS REIS
Instituto Federal do Rio de Janeiro – IFRJ

RIO DE JANEIRO

2020

DEDICATÓRIA

Para Lucia Bezerra, minha mãe, que me ensinou que o impossível não existe. O que existe são sonhos esperando a hora certa de serem concretizados.

Amo você!

Agradecimentos

Agradeço à minha família, pelo amor incondicional.

Aos amigos que o mestrado meu deu: Ádrea, Allana, Gustavo, Jéssica, Juliana, Lanúcia, Leticia, Maria Alice, Matheus, Mônica, Pedro, e tantos outros, pelo companheirismo.

À Leticia e Juliana, por todo auxílio, apoio e compreensão, e

ao meu orientador Leandro Alberto Calazans Nogueira, por inspirar confiança e demonstrar o quanto é linda a área da pesquisa.

MUITO OBRIGADA!

Resumo

Introdução: O aspecto persistente da dor musculoesquelética tem sido associado com a sensibilização central (SC). A ineficiência do sistema inibitório nociceptivo descendente (DNIS, *descending nociceptive inhibitory system*) é um componente da SC, e o Inventário de Sensibilização Central (CSI, *Central Sensitization Inventory*) é o questionário mais amplamente utilizado para a identificação de pacientes com SC. Entretanto, existe uma lacuna na investigação da validade de critério e da acurácia diagnóstica do CSI em comparação com o teste psicofísico para medir a eficiência do DNIS em pacientes com dor musculoesquelética crônica. **Objetivo:** Analisar a validade concorrente e a acurácia diagnóstica do CSI para detecção do comprometimento do DNIS em pacientes com dor musculoesquelética crônica. **Métodos:** Um estudo de validade concorrente e acurácia diagnóstica foi conduzido em 267 pacientes com dor musculoesquelética crônica recrutados consecutivamente em ambulatorios. A validade concorrente e a acurácia diagnóstica do CSI (método índice) foi comparada com o Teste de Pressão ao Frio (CPT, *Cold Pressor Test*), que foi a medida psicofísica da DNIS (padrão de referência). O coeficiente de correlação de *Spearman* avaliou a validade concorrente do CSI e medidas de acurácia diagnóstica foram realizadas. **Resultados:** Noventa e três (34,83%) participantes apresentaram valores no CSI ≥ 40 , enquanto 204 (76,40%) participantes apresentaram valores no CSI ≥ 22 . Uma correlação negativa, mas não significativa foi observada entre os resultados do CSI e o CPT na região dorsal do antebraço ($r_s = -0,009$, $p = 0,886$) e no músculo tibial anterior ($r_s = -0,119$, $p = 0,052$). O ponto de corte de 22 no CSI demonstrou alta sensibilidade (70,37%, 95%IC 56,39, 82,02), alto valor preditivo negativo (74,60%, 95%IC 64,46, 82,63) e baixa acurácia (31,84%, 95%IC, 26,29, 37,79). O ponto de corte de 40 no CSI demonstrou baixa sensibilidade (35,19%, 95%IC 22,68, 49,38), moderada especificidade (65,26%, 95%IC 58,45, 71,63) e alto valor preditivo negativo (79,89%, 95%IC 76,12, 83,18) quando comparado com o CPT. A análise da curva ROC identificou uma área abaixo da curva de 0,54 (95% IC 0,45 – 0,63, $p = 0,395$). **Conclusões:** O CSI é um instrumento inútil para a detecção do comprometimento do DNIS em pacientes com dor musculoesquelética crônica devido à ausência de correlação com o CPT e à acurácia diagnóstica insuficiente.

Palavras-Chave: Dor Musculoesquelética; Dor crônica; Sensibilização Central.

Abstract

Introduction: The persistent aspect of musculoskeletal pain has been associated with central sensitization (CS). The inefficiency of descending nociceptive inhibitory system (DNIS) is a component of CS, and the Central Sensitization Inventory (CSI) is the most widely used questionnaire for the clinical identification of patients with CS. However, an investigation of the criterion validity and the diagnostic accuracy of the CSI against a psychophysical test to measure the efficiency of DNIS in patients with chronic musculoskeletal pain is lacking. **Objective:** To evaluate the concurrent validity and the diagnostic accuracy of the CSI for the detection of the impairment of the DNIS in patients with chronic musculoskeletal pain. **Methods:** Concurrent validity and diagnostic accuracy study were conducted in 267 consecutive patients with chronic musculoskeletal pain enrolled prospectively in an outpatient department. The concurrent validity and diagnostic accuracy of the CSI (index method) were compared with the cold pressor test, which was the psychophysical measure of the DNIS (reference standard). Spearman's correlations assessed the concurrent validity of the CSI, and measurements of the diagnostic accuracy were performed. **Results:** Ninety-three (34.83%) patients had CSI scores ≥ 40 , while 204 (76.40%) patients had CSI scores ≥ 22 . A negative but non-significant correlation between CSI findings and the results of the CPT for the dorsal forearm site ($r_s = -0.009$, $p = .886$) and tibialis anterior site ($r_s = -0.119$, $p = .0518$) were found. The cutoff point of 22 of the CSI showed high sensitivity (70.37%, 95%IC 56.39, 82.02), high negative predictive value (74.60%, 95%IC 64.46, 82.63), and low accuracy (31.84%, 95%IC, 26.29, 37.79). The cutoff point of 40 of the CSI showed values of sensitivity (35.19%, 95%IC 22.68, 49.38) and specificity (65.26%, 95%IC 58.45, 71.63) below 70%, and high negative predictive value (79.89%, 95%IC 76.12, 83.18) when compared to the CPT. The ROC curve analysis yielded an area under the curve of 0.54 (95% CI 0.45 – 0.63, $p = .395$). **Conclusions:** The CSI is a useless instrument for detection of the impairment in the DNIS in patients with chronic musculoskeletal pain due to the absence of correlation with the cold pressor test result and the insufficient measurements of diagnostic accuracy.

Key-words: Musculoskeletal Pain; Chronic Pain; Central Sensitization.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos participantes incluídos no estudo (n=267).

Tabela 2 – Limiar de dor à pressão na região dorsal do antebraço e na tibial anterior dos pacientes com dor musculoesquelética (n= 267).

Tabela 3 – Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, prevalência da doença e razão de verossimilhança (positiva e negativa) do questionário CSI na deficiência do sistema inibitório descendente.

Lista de Abreviaturas e Siglas

BNDF – *Brain-Derived Neurotrophic Factor*
CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CPM – *Conditioned Pain Modulation*
CPT – *Cold Pressor Test*
CS-BP – Central Sensitization Brazilian Portuguese
CS – *Central Sensitization*
CSI – *Central Sensitization Inventory*
CSS - Síndromes de Sensibilização Central
DMEs – Dores Musculoesqueléticas
DNIS – Sistema Descendente Inibitório da Dor
DNIS – *Descending Nociceptive Inhibitory System*
FM – Fibromialgia
FS – Escala de gravidade de Fibromialgia
IASP – Associação Internacional para o Estudo da Dor
IC – Intervalo de Confiança
IMC - Índice de Massa Corpórea
Kg/m² - Quilograma por metro quadrado
LDP – Limiar de Dor à Pressão
MSD – *Musculoskeletal Pain*
NPRS – *Numeric Pain Rating Scale*
NPV – *Negative Predictive Value*
OR – *Odds Ratio*
PPT – *Pressure Pain Threshold*
PPV – *Positive Predictive Value*
SC – Sensibilização Central
SSS – Síndromes de Sensibilização Central
STARD – *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSQ - Teste Sensorial Quantitativo
VPP – Valor Preditivo Positivo
VPN – Valor Preditivo Negativo
WPI – Índice de Dor Generalizada
SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

Sumário

<u>AGRADECIMENTOS</u>	<u>VI</u>
<u>RESUMO</u>	<u>VII</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>VIII</u>
<u>LISTA DE TABELAS</u>	<u>IX</u>
<u>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</u>	<u>X</u>
<u>CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA</u>	<u>13</u>
1.1 DOR MUSCULOESQUELÉTICA	13
1.2 SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL	14
1.2.1 AVALIAÇÃO DA SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL	16
1.3 JUSTIFICATIVAS	19
1.3.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	19
1.3.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	19
1.3.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	20
1.4 OBJETIVOS	20
1.5 HIPÓTESES	20
<u>CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS</u>	<u>21</u>
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	21
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	21
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	21
2.3 AMOSTRA	21
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	21
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	22
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	22
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	22
2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	22
2.4.2 INSTRUMENTOS DE MEDIDA	23
2.5 DESFECHOS	25
2.5.1 DESFECHO PRIMÁRIO	25
2.6.1 TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)	26
<u>CAPÍTULO 3 PRODUÇÃO INTELECTUAL</u>	<u>27</u>
3.1.1 METADADOS DO MANUSCRITO #1	27

3.2	PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS	41
3.2.1	METADADOS DA PARTICIPAÇÃO EM EVENTO CIENTÍFICO	41
3.2.2	METADADOS DA PARTICIPAÇÃO EM EVENTO CIENTÍFICO	42
<u>CAPÍTULO 4</u>	<u>CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>	<u>43</u>
4.1	SÍNTESE.....	43
4.2	PERSPECTIVAS PARA PESQUISA	43
<u>REFERÊNCIAS</u>	<u>.....</u>	<u>44</u>

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Dor Musculoesquelética

A dor é o principal motivo do acesso aos serviços de saúde pública e gera, na América, um gasto maior do que o gasto com doenças cardiovasculares, câncer e diabetes combinadas (VARDEH *et al.*, 2016; CHIMENTI *et al.*, 2018). Dentre as condições de dor clinicamente relevantes, as dores musculoesqueléticas são atualmente as principais causas de incapacidade em todo o mundo (KENNEDY *et al.*, 2018). A dor musculoesquelética é definida como dor percebida em uma região do corpo com origem muscular, ligamentar, óssea ou articular (MARTELLI *et al.*, 2014), tem maior prevalência em pessoas entre 30 e 50 anos e afeta mais frequentemente a região lombar, pescoço, ombro e joelho (NAKAMURA *et al.*, 2014). As dores musculoesqueléticas (DMEs) são de difícil diagnóstico e estão entre as principais causas de incapacidade funcional, ausência de atividades ocupacionais e aposentadoria precoce, resultando em impactos sobre os indivíduos e a sociedade. Em estudo realizado recentemente, um a cada cinco adultos brasileiros são afetados pelas DMEs, cuja prevalência é 40% maior em mulheres.

A DME é uma condição que impacta a vida do indivíduo tanto pela restrição de atividade social quanto pelo aumento no grau de assistência necessária na vida diária (NAKAMURA *et al.*, 2014) e sua prevalência e impacto tendem a aumentar com o envelhecimento (BRIGGS *et al.*, 2016). Além dos fatores biológicos e fisiopatológicos, pode haver a contribuição do contexto socioeconômico, fatores comportamentais e ambientais (ALONSO MONTEIRO BEZERRA *et al.*, 2018). Os fatores de risco para desenvolvimento de dor crônica são o sexo feminino, ocupação profissional, Índice de Massa Corporal maior ou igual a 25 Kg/m², consumo de álcool, tabagismo e níveis mais altos de escolaridade (NAKAMURA *et al.*, 2014). A região lombar, o ombro e o pescoço são os locais onde a dor persiste por períodos mais longos (NAKAMURA *et al.*, 2011). Em geral a DME é relatada na ausência de patologia ou é desproporcional a esta, persiste após a resolução da lesão e difere entre pacientes com lesões ou patologias similares (SMART *et al.*, 2011). Acredita-se que a DME possa ser

decorrente da sensibilização das vias centrais da dor, onde a dor aguda sustentada pode amplificar as respostas a estímulos nocivos e prejudicar a função das vias inibitória e facilitatória da dor (VAN WIJK e VELDHUIJZEN, 2010).

1.2 Sensibilização Central

A sensibilização central reflete uma alteração nas propriedades dos neurônios centrais que regulam a percepção da dor (AKINCI *et al.*, 2016). Os neurônios do corno dorsal da medula espinhal tornam-se hiperexcitáveis e passam a exibir redução do limiar de ativação e aumento de seus campos receptivos (CAUMO *et al.*, 2017), resultando em inibição reduzida das vias descendentes e processamento sensorial alterado no cérebro (AKINCI *et al.*, 2016).

O termo sensibilização significa uma relação desproporcional entre estímulo provocado e a dor percebida, onde a gravidade da dor e a deficiência relatada são desproporcionais à natureza e extensão da lesão (NIJS *et al.*, 2014). Os pacientes com sensibilização central apresentam hiperalgesia, alodinia e expansão do campo receptivo, além de pior qualidade de vida relacionada à saúde geral e maiores níveis de incapacidade, depressão e ansiedade relacionadas à dor (NIJS *et al.*, 2014). A hiperalgesia se dá por estímulos mecânicos e térmicos em regiões distantes da região dolorosa primária, que não podem ser explicados por uma fonte nociceptiva local. A sensibilização central (SC) está presente na maioria dos casos de dor crônica neuropática, musculoesquelética, articular e visceral (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2018), onde os sintomas se fazem presentes em uma ampla gama de distúrbios, como fibromialgia, distúrbios associados ao efeito da síndrome do chicote, síndrome do intestino irritável, e síndrome da fadiga crônica (NIJS *et al.*, 2014). A SC contribui tanto para o processo de transição da dor aguda para crônica, como para a amplificação da dor em casos de dor preexistente. Acredita-se que a SC possa ser um processo que cronifica a dor musculoesquelética (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2018) e a dor musculoesquelética, por sua vez, possa ser decorrente da sensibilização das vias centrais da dor. A dor aguda sustentada pode amplificar as respostas a estímulos nocivos e prejudicar a função das vias descendentes inibitória e facilitatória da dor (VAN WIJK e VELDHUIJZEN, 2010).

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a SC é definida como "aumento da capacidade de resposta dos neurônios nociceptivos no sistema nervoso central ao seu input aferente normal ou subliminar" (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2018). Além de alodinia e hiperalgesia, outros sinais e sintomas sugestivos de um predomínio de SC são persistência da dor além do tempo esperado de cicatrização tecidual, respostas inconsistentes e desproporcionais ao exame clínico, dor associada a disfunção cognitiva, afetiva e comportamental e hipersensibilidade a vários estímulos sensoriais (por exemplo luz, som e temperatura) (SMART *et al.*, 2012).

A SC apresenta processos fisiopatológicos nos quais há insuficiente inibição do sinal nociceptivo aferente e amplificação da resposta eferente do sistema nervoso central e periférico (NEBLETT *et al.*, 2013). A dor de origem central é denominada nociplástica e considerada como tal apenas quando não há evidência clara de dano tissular gerando a ativação dos nociceptores periféricos, ou quando não há evidência de doença ou lesão do sistema somatossensorial (AYDEDE e SHRIVER, 2018; CHIMENTI *et al.*, 2018). Áreas como a ínsula, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal, conhecidos por estarem envolvidos em sensações de dor aguda e representações emocionais, tem suas funções exacerbadas (NIJS *et al.*, 2014), assim como outras regiões do cérebro, incluindo diferentes núcleos do tronco cerebral, córtex frontal dorsolateral e córtex parietal (HUYSMANS *et al.*, 2018). Alguns mecanismos adicionais também contribuem para o aumento da transmissão nociceptiva, incluindo a perda de inter-neurônios inibitórios da medula espinhal, a facilitação dos mecanismos cognitivo-afetivos e alteração do processamento de estímulos nociceptivos ao nível cortical (LATREMOLIERE e WOOLF, 2009; SMART *et al.*, 2012).

Dados pré-clínicos indicam que não apenas a inibição nociceptiva, mas também a facilitação descendente é importante para a manutenção de estágios neuropáticos e hiperexcitáveis inflamatórios. Sabe-se que o déficit das vias descendentes moduladoras da dor e as vias facilitadoras podem contribuir para o desenvolvimento e manutenção da SC e para condições de dor clínica. A quantificação do equilíbrio entre a inibição e a facilitação é realizada utilizando o paradigma de avaliação das vias descendentes, denominada modulação

condicionada da dor (CPM) (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2018). A CPM é um mecanismo endógeno com capacidade de diminuir a magnitude percebida dos estímulos nocivos aferentes, num modelo de “dor inibe dor”, em que um estímulo nocivo, o estímulo condicionador, modula outro, o estímulo do teste. A ativação do CPM reduz a atividade neuronal do corno dorsal da medula espinhal, diminuindo a dor e a hiperalgesia. O efeito do CPM ocorre quando um estímulo doloroso é inibido por um estímulo condicionante (NIR e YARNITSKY, 2015).

Alguns pacientes com dor apresentam comprometimento da CPM e podem apresentar redução da inibição da dor ou aumento da facilitação, mas tem sido demonstrado em pacientes com dor crônica que o grau de hiperalgesia disseminada está associado à redução da CPM (SCHLIESSBACH *et al.*, 2013). Além disso, a CPM é menos eficiente em pacientes com várias síndromes de dor quando comparados à controles saudáveis. Portanto, utilizar a modulação da dor em pacientes com DMEs parece ser um caminho para uma abordagem mais individualizada no tratamento da dor (COLLOCA *et al.*, 2017).

1.2.1 Avaliação da Sensibilização Central

Classificar a dor relacionada à SC é um desafio clínico uma vez que não há um método de avaliação padrão-ouro para este fim (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2018). Várias diretrizes para o reconhecimento da SC em pacientes com DME têm sido propostas e, embora úteis, são incapazes de guiar os clínicos para decisões claras de classificação na prática clínica (NIJS *et al.*, 2014). Atualmente o diagnóstico da SC é baseado em análise sensorial quantitativa mecanicista, ou seja, é baseado em critérios clínicos e no mecanismo da dor, pois fornece confirmações mais concisas. A história clínica e uma variedade de marcadores diagnósticos são clinicamente usados para avaliação da SC, incluindo questionários, teste sensorial simples e mapeamento de áreas com anormalidades sensoriais (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2018). A combinação de critérios clínicos foi descrita como ferramenta de identificação da SC, sendo descritos como: (1) dor desproporcional, onde a gravidade da dor e deficiência relatada ou percebida são desproporcionais à natureza e extensão da lesão ou patologia; (2) distribuição difusa da dor, alodinia e hiperalgesia; e (3)

hipersensibilidade sensorial não relacionados ao sistema musculoesquelético (NIJS *et al.*, 2014; ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2018) como luz, som e temperatura (SMART *et al.*, 2012).

A apresentação clínica do paciente com SC também tem sido sugerida com um número menor de indicadores clínicos. A distribuição difusa da dor, alodinia e hiperalgesia, são critérios que não podem ser explicados por uma fonte nociceptiva local. Na SC a dor se apresenta em padrão simétrico (bilateral), varia na sua localização e se desloca, incluindo regiões anatômicas não relacionadas com a fonte presumida de nocicepção, é generalizada e definida como dor localizada de forma axial, no lado esquerdo e direito do corpo e acima e abaixo da cintura, e com alodinia e/ou hiperalgesia fora da área segmentar da nocicepção primária (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2018). Estes dados podem ser constatados pelo mapeamento da dor, que permite distinguir sensibilização periférica da SC. A sensibilização periférica pode ser descartada quando avaliamos um mínimo de dois locais, incluindo dois níveis segmentares diferentes. Se houver sensibilização generalizada em um determinado paciente, todos os limiares ou classificações de dor (avaliadas localmente e distantemente à lesão) serão afetados (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2018).

Alguns autores têm se esforçado para desenvolver instrumentos para a identificação do quadro clínico da SC (SMART *et al.*, 2010; 2011; MAYER *et al.*, 2012; NIJS *et al.*, 2015). O Inventário de Sensibilização Central (CSI) é o instrumento clínicos mais comumente utilizado para a identificação de SC e tem como objetivo alertar os profissionais de saúde de que os sintomas apresentados podem estar relacionados com a SC e, portanto, a possibilidade de uma síndrome de sensibilidade central (CSS) deve ser considerada (NEBLETT *et al.*, 2013). A versão original em inglês do CSI foi adaptada culturalmente e traduzida em vários idiomas (SCERBO *et al.*, 2018), inclusive para o português do Brasil (CSI-PB) (CAUMO *et al.*, 2017). Originalmente, o de valor de 40 pontos foi definido como o ponto de corte mais adequado para a distinção entre os indivíduos com síndromes de sensibilização central (CSSs) e uma população assintomática (NEBLETT *et al.*, 2013). Recentemente, o ponto de corte de 22 pontos foi identificado como o valor de maior sensibilidade (87,2%) na identificação de sensibilização central quando comparado ao resultado do CPM em pacientes com osteoatrose de joelho (GERVAIS-HUPÉ *et al.*, 2018). Portanto, a identificação do

melhor ponto de corte do CSI para identificar pacientes com sintomas de sensibilização central ainda não é totalmente conhecido, sobretudo quando o CSI é comparado a um teste psicofísico.

O teste psicofísico *Cold Pressor Test* (CPT) é usado para avaliar a eficiência das vias descendentes inibitórias da dor através do paradigma da modulação condicionada da dor (CPM) (LEWIS, RICE, *et al.*, 2012a). O CPT é um método de indução de dor confiável e válido que produz respostas de estresse psicofisiológico e neuroendócrino amplamente empregado para a avaliação da função autonômica humana, que exige que os participantes mergulhem suas mãos em um recipiente com água gelada a uma temperatura entre 4° e 8°C (FLÜCK *et al.*, 2017). O tipo de dor gerada pelo CPT contribui para uma ativação mais consistente das vias descendentes inibitórias da dor.

1.3 Justificativas

1.3.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

As DMEs afetam uma parcela considerável da população e cursa com incapacidade funcional, absenteísmo e aposentadoria precoce. Alguns pacientes com DME apresentam sinais e sintomas característicos de alterações neuroplásticas centrais, com provável ineficiência do sistema inibitório nociceptivo descendente (DNIS), o que é compatível com SC. O comprometimento da DNIS é observado em pacientes com hiperalgesia, no entanto, hiperalgesia generalizada e fenótipos de SC não estão presentes em todos os pacientes com dor crônica (NIJS *et al.*, 2014). Assim, a identificação de subgrupos de pacientes com DME e comprometimento da DNIS podem representar um subgrupo potencial para um tratamento individualizado baseado em mecanismo. Ter em mãos um instrumento clínico validado que identifique o processo de SC em pacientes com DME pode auxiliar na seleção de intervenções terapêuticas e ser um passo em direção a um tratamento assertivo e preciso. Tendo em vista que até o momento não existe um método de avaliação padrão ouro para a identificação da SC, percebeu-se a necessidade de validar instrumentos clínicos que facilitem seu diagnóstico.

1.3.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

O presente estudo se enquadra na linha temática de diagnóstico e tratamento das doenças crônicas não-transmissíveis do Plano de Ação em Ciência, Tecnologia e Inovação para Saúde elaborado pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, o Ministério da Saúde e as agências de fomento CNPq e Finep. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde, as doenças crônicas não-transmissíveis representam as principais causas de mortalidade e de incapacidade prematura na maioria dos países de nosso continente, incluindo o Brasil. Importa notar que o tratamento e a assistência associados às doenças crônicas não-transmissíveis têm alto impacto para o Sistema Único de Saúde.

1.3.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

O presente estudo está aderido aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) por meio da ODS 3 (Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades) e das metas 3.8 (Assegurar o acesso a serviços essenciais de saúde de qualidade em todos os níveis de atenção e 3.b (Apoiar a pesquisa e o desenvolvimento de tecnologias e inovações em saúde para as doenças não-transmissíveis e proporcionar o acesso a essas inovações incorporadas ao Sistema Único de Saúde).

1.4 Objetivos

Analisar a acurácia diagnóstica de dois pontos de corte do CSI para detecção do comprometimento do sistema inibitório nociceptivo descendente em pacientes com dor musculoesquelética crônica.

1.5 Hipóteses

O CSI é um instrumento válido para identificar o comprometimento da via descendente inibitória em pacientes com dores musculoesqueléticas crônicas.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Este protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética antes da execução do estudo, em consonância com a resolução 466/2012. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; Apêndice 1) após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo a ser realizado. O presente estudo foi aprovado pelo CEP-UNISUAM sob o número CAAE: 03870618.5.0000.5235.

2.2 Delineamento do estudo

Estudo de acurácia diagnóstica.

2.2.1 Local de realização do estudo

Clínica-Escola do Centro Universitário Augusto Motta, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Clínica Fisiofit, Clínica Saúdeclin-Miraí MG, Centro Municipal de Reabilitação- Cabo Frio RJ, e Primeira Companhia de Engenharia de Combate Paraquedista –RJ.

2.3 Amostra

Foram incluídos pacientes com DME crônica no presente estudo.

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

Clínica-Escola do Centro Universitário Augusto Motta, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Clínica Fisiofit, Clínica Saúdeclin-Miraí MG, Centro Municipal de Reabilitação- Cabo Frio RJ, e Primeira Companhia de Engenharia de Combate Paraquedista –RJ.

2.3.2 Critérios de inclusão

O estudo incluiu participantes que atendessem simultaneamente aos seguintes critérios: ter DME crônica em algum segmento corporal e idade acima de 18 anos, independentemente do sexo e do diagnóstico clínico. A DME foi definida como a dor percebida em alguma região do corpo com origem muscular, ligamentar, óssea ou articular (MURRAY *et al.*, 2013).

2.3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que realizaram procedimentos cirúrgicos na coluna vertebral, gestantes, pacientes com diagnóstico reumatológico em fase inflamatória aguda, tumores, analfabetos ou que não conseguiram preencher os questionários autorreferidos.

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Avaliação clínica

Os participantes foram encaminhados para a avaliação inicial, que consistiu de história clínica, exame físico e mensuração de peso e altura. A aquisição de informações clínicas e sociodemográficas foi realizada pelo instrumento contendo dados demográficos (nome completo, sexo, idade, endereço, nível educacional, ocupacional, estado civil) e características de DME (localização da dor, intensidade da dor, duração da dor). O instrumento clínico utilizado foi o CSI. O instrumento psicofísico usado foi o Teste Pressor ao frio (Cold Pressor Test – CPT). O CPT foi aplicado para avaliar a função das vias inibitórias endógenas da dor que utilizou a ativação da modulação condicionada da dor (LEWIS, RICE, *et al.*, 2012b). O preenchimento dos questionários foi supervisionado por um examinador para esclarecimento em caso de incertezas e os testes laboratoriais foram precedidos por demonstração do que seria realizado.

O peso e a altura de cada participante foram mensurados para a obtenção do Índice de Massa Corpórea (IMC). O IMC foi calculado como peso em quilogramas

dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2). A obtenção deste índice se fez necessária pois evidências indicam que a inflamação sistêmica causada pelo tecido adiposo pode estar associada à dor crônica, bem como influenciar nos limiares de dor (SKOVBJERG *et al.*, 2017).

2.4.2 Instrumentos de Medida

O CSI é um instrumento desenvolvido para identificar pacientes cujos sintomas de apresentação podem estar relacionados com a sensibilização central (SC) (CAUMO *et al.*, 2017). A Parte A do CSI mede uma gama completa de 25 sintomas somáticos e 30 emocionais associados com SC. A parte B (que não é pontuada) pergunta se o indivíduo já foi diagnosticado com um ou mais distúrbios específicos, incluindo 7 síndromes de sensibilidade central (CSSs) separados (dores de cabeça tensionais / enxaquecas, fibromialgia, síndrome do intestino irritável, síndrome das pernas inquietas, disfunção temporomandibular, síndrome da fadiga crônica e múltiplas sensibilidades químicas) e 3 transtornos relacionados (depressão, ansiedade / ataques de pânico e lesão no pescoço) (NEBLETT, HARTZELL, WILLIAMS, *et al.*, 2017). O CSI consiste em 2 partes, das quais a parte A inclui 25 itens sobre sintomas relacionados à SC, pontuados em uma escala Likert de 5 pontos, de 0 a 4. A maior pontuação total reflete maior sintomatologia da SC, enquanto uma pontuação de 40 pontos em 100 foi descrita como o valor de corte indicativo para SC (KREGEL *et al.*, 2018). A versão holandesa do CSI mostrou bom poder discriminativo e excelente confiabilidade teste-reteste (KREGEL *et al.*, 2018).

Cold Pressor Test (CPT) – O participante foi orientado a mergulhar a mão não dominante em um recipiente com água fria, com temperatura entre 1°C e 4°C, monitorado por termômetro (modelo 5130, Incoterm), por até 1 minuto. O voluntário foi orientado a permanecer com a mão imersa na água sem fazer contrações musculares com o segmento ou mudanças de decúbito. A retirada da mão da água foi permitida quando o participante não pudesse mais tolerar o estímulo doloroso. A temperatura ambiente, a umidade, a iluminação e o ruído foram mantidos constantes durante todo o procedimento. Em caso remoto de possíveis danos gerados pela água fria, o participante seria imediatamente conduzido ao pronto atendimento médico do setor.

Conditioned Pain Modulation (CPM) – O CPM foi medido pelo estímulo condicionante da dor durante o CPT. O CPM é um método adequado para avaliar o controle descendente inibitório da dor (LEWIS, HEALES, *et al.*, 2012). O estímulo condicionante foi a imersão da mão e do antebraço em um balde de água gelada. O limiar de dor à pressão (LDP) foi medido com um algômetro de pressão digital (modelo Force Ten FDX, Wagner Instruments, Greenwich, EUA). A algometria de pressão tem sido amplamente utilizada em indivíduos saudáveis e pacientes com diferentes condições médicas, sendo recomendada para a prática clínica por seu baixo custo, alta confiabilidade e boa reprodutibilidade (YUNUS, 2008; SMART *et al.*, 2010; SANZARELLO *et al.*, 2016). Estudos prévios demonstraram propriedades clinimétricas adequadas para avaliar os músculos do pescoço (YUNUS, 2008; WOOLF, 2011), primeiro músculo interósseo dorsal da mão (SANZARELLO *et al.*, 2016), músculo tibial anterior (YUNUS, 2008) e pacientes com dor miofascial (SMART *et al.*, 2011). Este teste foi realizado antes e após um minuto do CPT, e os LDPs foram comparados. O músculo tibial anterior e a porção distal do antebraço dorsal, que não foram imersos na água, foram escolhidos para serem avaliados devido à falta de relação com as queixas musculoesqueléticas dos participantes. O funcionamento do algômetro de pressão e a medição do LDP foram explicados previamente à avaliação do participante. Além disso, um procedimento de familiarização foi realizado com o algômetro de pressão aplicando pressão no antebraço dominante para garantir que o teste fosse compreendido. A força foi gradualmente aumentada (taxa de 1 quilograma-força / s) até que a sensação de pressão do sujeito fosse alterada para dor. O LDP foi registrado em quilogramas-força (Kgf) quando o participante fornecesse o comando verbal da dor.

Classificação da SC – A SC foi classificada a partir da eficiência do sistema descendente inibitório da dor. Devido à ausência de protocolos uniformes para a realização de CPM (YARNITSKY *et al.*, 2015) e a falta de padrões para o cálculo do sistema descendente inibitório da dor (PUD *et al.*, 2009), foi utilizado como estratégia a evidência de comprometimento sistema descendente inibitório da dor em dois locais, para refinar a identificação da eficiência do sistema descendente inibitório da dor. Então, apenas os pacientes com a ineficiência do sistema descendente inibitório da dor em ambos os locais (o músculo tibial anterior e a parte distal do antebraço dorsal) foram classificados como respondedores apresentando déficit do sistema modulatório

descendente, enquanto os outros pacientes foram classificados como respondedores apresentando integridade do sistema modulatório descendente. Um local nos membros superiores e outro local nos membros inferiores foram utilizados para evitar a inclusão dos pacientes com sensibilização periférica de acordo com recomendações recentes para CPM (YARNITSKY *et al.*, 2015). Além disso, a eficiência do sistema descendente inibitório da dor foi avaliada calculando a diferença entre os valores de limiares de dor à pressão (LDP) em CPT (valor final - valor inicial). Valores negativos representam uma ineficiência das vias descendentes inibitórias da dor e valores positivos foram considerados uma resposta normal destas vias.

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

Acurácia diagnóstica do CSI na detecção do comprometimento do DNIS medido pelo teste psicofísico.

2.6 Análise dos dados

A acurácia diagnóstica do CSI na detecção do comprometimento do DNIS foi calculada por meio da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e a acurácia pelo método quadrático de Fleiss. A sensibilidade é a “proporção de indivíduos doentes que apresentam um teste positivo ou a probabilidade de, estando doente, ter um teste positivo”. A especificidade é a “proporção de indivíduos não doentes que têm um teste negativo ou a probabilidade de, não estando doente, ter um teste negativo”. A acurácia tem a capacidade de indicar a validade de determinado instrumento àquilo que se pretende medir. O valor preditivo positivo (VPP) é a “proporção de indivíduos com o teste positivo que está doente ou a probabilidade de, tendo um teste positivo, estar doente (probabilidade pós-teste)”. O valor preditivo negativo (VPN) é a “proporção de indivíduos com o teste negativo que não são doentes ou a probabilidade de, tendo um teste negativo, não estar doente”. O comprometimento do sistema inibitório descendente foi utilizado

como teste de referência para a validação dos instrumentos clínicos. Um modelo de regressão logística univariada binominal foi utilizado para avaliar a probabilidade de os instrumentos clínicos identificarem os pacientes com sensibilização central de acordo com o comprometimento do sistema inibitório descendente. A razão de chances (*odds ratios*, OR), com o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e o valor de *p* foram calculados. Todos os testes foram bicaudais e o nível de significância adotado foi de 5%. A análise estatística foi realizada no programa estatístico JASP versão 0.9.0.1 e no programa SPSS versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York).

2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

O cálculo de amostra foi baseado nos valores obtidos a partir do estudo de Gervais-Hupé et al. (GERVAIS-HUPE *et al.*, 2018). Os autores observaram uma sensibilidade de 87,2% na identificação de sensibilização central com a utilização do ponto de corte de 22 pontos no CSI quando comparado ao resultado do CPM em pacientes com osteoartrose de joelho. A estimativa foi calculada considerando a sensibilidade reportada previamente na literatura (GERVAIS-HUPE *et al.*, 2018), a prevalência de sensibilização central de 21,43% em pacientes com dores musculoesqueléticas observada pelo nosso grupo de pesquisa (NOGUEIRA *et al.*, 2016), o valor de alfa de 5% e a precisão da estimativa de 10%. Com isso, foi necessário incluir 37 pacientes com sensibilização central de um total de 200 pacientes com DME avaliados.

Capítulo 3 Produção Intelectual

Manuscrito #1 – Concurrent validity and diagnostic accuracy of the Central Sensitization Inventory for detection of the impairment of the descending nociceptive inhibitory system in patients with chronic musculoskeletal pain.

3.1.1 Metadados do manuscrito #1.

Journal:	
Two-year Impact Factor (YEAR)¹:	
Classificação Qualis (ANO)²:	
Submetido/Revisado/Aceito em:	

Introduction

Musculoskeletal health conditions are a common cause of pain and disability globally. Musculoskeletal pain is present in approximately half of the population in Europe (HAGEN *et al.*, 2000), the United States of America (MURRAY *et al.*, 2013), and Brazil (ALONSO MONTEIRO BEZERRA *et al.*, 2018). The persistent aspect of pain has been associated with central sensitization (CS) (SANZARELLO *et al.*, 2016). Many studies in patients with chronic musculoskeletal pain revealed the implication of the CS mechanism in the perception of pain (WOOLF, 2011). The inefficiency of descending nociceptive inhibitory system (DNIS) is a component of CS, which is involved with patients with musculoskeletal pain. Our group showed that 25% of patients with musculoskeletal pain admitted in a physiotherapy outpatient department had impaired DNIS (RODRIGUES *et al.*, 2018), and 21% had the clinical presentation of CS (NOGUEIRA *et al.*, 2016).

In clinical practice, pain associated with CS has more unfavorable results (BAERT *et al.*, 2016). For instance, patients with CS undergoing knee arthroplasty reported more severe post-surgical pain, required a higher dosage of post-surgical

analgesics, and were at a higher risk of persistent pain after three months (KIM *et al.*, 2015). Besides, Bennett *et al.* found that preoperative deficiency related to pain and quality of life were significantly worse in patients with CS phenotype when undergoing spinal fusion (BENNETT *et al.*, 2017). Indeed, baseline results of quantitative sensory testing advised as an index of sensitization, predicted musculoskeletal pain, and disability (GEORGOPOULOS *et al.*, 2019). Clinical instruments for the identification of CS are available in the literature, but there is no gold-standard (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2018). Therefore, identifying the CS condition is a challenge from the clinical point of view (MIBU *et al.*, 2019).

The Central Sensitization Inventory (CSI) is the most widely used questionnaire for the clinical identification of patients with CS (DEN BOER *et al.*, 2019). CSI was designed to screen patients at high risk of presenting CS and to quantifying symptoms related to CS (MAYER *et al.*, 2012). The initial psychometric assessment of the CSI demonstrated robust findings for the discriminative validity between patients with central sensitivity syndrome and healthy individuals (MAYER *et al.*, 2012). The discriminative validity of the CSI in identifying extreme groups (i.e., patients with chronic conditions and healthy participants) has been confirmed in recent studies (NEBLETT *et al.*, 2013; CAUMO *et al.*, 2017; NEBLETT, HARTZELL, MAYER, *et al.*, 2017). A systematic review found that CSI results are reliable and valid to quantify the severity of symptoms related to CS (SCERBO *et al.*, 2018). However, the previous validation data compared self-reported questionnaires (NEBLETT, HARTZELL, MAYER, *et al.*, 2017) or patient's characteristics using a clinical criterion as a reference standard (NEBLETT *et al.*, 2015). Thus, an investigation of the criterion validity of the CSI against a marker of CS in a sample of patients with musculoskeletal pain is lacking.

Two previous studies compared the CSI scores with biomarkers of CS (AGUILA *et al.*, 2016; CAUMO *et al.*, 2017), and a psychophysical test was also used in two studies (CAUMO *et al.*, 2017; GERVAIS-HUPÉ *et al.*, 2018). Both studies using biomarkers of CS found a significant correlation between the values in CSI and the brain levels of gamma-aminobutyric acid (GABA) in patients with migraine (AGUILA *et al.*, 2016) or brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with central sensitivity syndrome (CAUMO *et al.*, 2017). Likewise, the psychophysical test (i.e., cold pressor test) showed a mild but significant correlation with the CSI scores in patients with knee

osteoarthritis (GERVAIS-HUPÉ *et al.*, 2018). Patients with central sensitivity syndrome and impaired DNIS had higher values in CSI (CAUMO *et al.*, 2017). Gervais-Hupé *et al.* (GERVAIS-HUPÉ *et al.*, 2018) found high value of sensitivity (87.2%) with a cutoff point of 22 compared to the cold pressor test as a reference standard, whereas a cutoff score of 40 has been recommended for screening purposes (NEBLETT *et al.*, 2013; NEBLETT *et al.*, 2015; NEBLETT, HARTZELL, MAYER, *et al.*, 2017). Taken together, the optimal cutoff of the CSI to detect the impairment of the DNIS in patients of musculoskeletal pain is unclear. Therefore, the present study aimed to evaluate the concurrent validity and the diagnostic accuracy of the CSI for the detection of the impairment of the DNIS in patients with chronic musculoskeletal pain. We hypothesized that patients who were clinically classified with CS would present impairment of the DNIS.

Methods

Study Design and Ethical Considerations

Concurrent validity and diagnostic accuracy study was conducted and reported following the Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) (MOKKINK *et al.*, 2010) and Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies (STARD) (BOSSUYT *et al.*, 2015) guidelines, respectively. This study was approved by the Research Ethics Committee of Augusto Motta University Centre (CAAE number: 03870618.5.0000.5235), in accordance with the Helsinki Declaration for research in humans. All patients who met the eligibility criteria signed the informed consent form before the study procedures.

Study Patients

Consecutive patients with musculoskeletal pain (aged 18 years and over) from two outpatient Physical Therapy departments (Gaffrée and Guinle University Hospital and Augusto Motta University Center), two private clinics, and an outpatient multidisciplinary rehabilitation department (Cabo Frio Rehabilitation Center) in Rio de Janeiro State, Brazil, were enrolled when they sought treatment between March and

September 2019. Musculoskeletal pain was defined as pain perceived in a region of the body with muscular, ligament, bone, or joint origin (3). The study excluded patients who had a surgical procedure in the spine, pregnant women, and patients with rheumatologic diagnosis in the acute inflammatory phase, tumors, being illiterate, or could not complete the self-reported questionnaires.

Procedures

Patients were referred for an initial evaluation consisting of the clinical history and physical examination. The acquisition of sociodemographic and clinical information was performed by an instrument containing demographic data and characteristics of musculoskeletal pain (pain intensity, pain duration). Pain intensity was measured using the Numeric Pain Rating Scale (NPRS) from 0 to 10 (i.e., 0 is no pain, and 10 is the worst pain possible). The duration of pain was recorded in months, and patients were classified with chronic musculoskeletal pain if they had pain for more than three months, according to the International Association for the Study of Pain (20). The completion of the questionnaires lasted approximately 10 minutes per participant and was supervised by an examiner for clarification in case of uncertainties. Then, the participants were instructed to perform the psychophysical test on the same day.

Central Sensitivity Syndrome

Central Sensitization Inventory (CSI) – CSI is an instrument developed to identify patients with symptoms associated with CS (MAYER *et al.*, 2012). Part A assesses 25 health-related symptoms commonly observed in patients with central sensitivity syndrome. Part A is scored on a 5-point Likert scale from 0 (never) to 4 (always), with a total of 100 points, and higher scores represent an increase in the severity of symptoms. Part B is not scored and encompasses ten previous diagnoses of an individual, including seven central sensitivity syndromes and three disorders related to central sensitization syndrome. The optimal cutoff point was established at 40/100 in patients with central sensitivity syndrome (NEBLETT *et al.*, 2013; NEBLETT *et al.*, 2015; NEBLETT, HARTZELL, MAYER, *et al.*, 2017). Recently, Gervais-Hupé *et al.* suggested a cutoff point of 22 points in the CSI (sensitivity of 87.2%) when compared to the score of the CSI against the CPM in patients with knee osteoarthritis (GERVAIS-HUPÉ *et al.*, 2018). Also, the severity of symptoms related to CS has been

classified into sub-clinical (0–29), mild (30–39), moderate (40–49), severe (50–59) and extreme (60–100) (NEBLETT, HARTZELL, MAYER, *et al.*, 2017; TANAKA *et al.*, 2019), where higher scores indicate an increase in the severity of symptoms (SCERBO *et al.*, 2018). The Brazilian version of the CSI demonstrated strong psychometric properties (CAUMO *et al.*, 2017).

Psychophysical measure of the descending nociceptive inhibitory system

Conditioned Pain Modulation – The cold pressor test (CPT) was the psychophysical test used to measure the conditioned pain modulation of the CS. The CPT uses the conditioning stimulus of pain to measure the conditioned pain modulation, which is an appropriate method to assess the descending nociceptive inhibitory system (6). The conditioning stimulus was the immersion of the participants' hand in a bucket with temperature-controlled cold water (1°C – 4°C) monitored by a thermometer (5130 model, Incoterm), for up to one minute. The participant was instructed to remain with the hand immersed in water without making muscle contractions or changes in position. The withdrawal of the side from the water was allowed when the patient could no longer tolerate the painful stimulus. Room temperature, humidity, lighting, and noise were maintained constant during the entire procedure.

Pressure pain threshold (PPT) – The PPT was performed before and after one minute of the CPT, using a digital pressure algometer (model Force Ten FDX, Wagner Instruments, Greenwich, USA). Tibialis anterior muscle and the distal part of the dorsal forearm, which had not been immersed in water, were chosen to be evaluated due to the lack of relationship with participants' musculoskeletal complaints. The operation of the pressure algometer and measurement of PPT were explained to patients before the assessment. Besides, a familiarization procedure was carried out with the pressure algometer by applying pressure to the dominant forearm to ensure that the test had been understood. The force was gradually increased (1 kilograms-force/s) until the feeling of pressure from the primary subject was changed to pain. The PPT was recorded in kilograms-force (Kgf) when the patient gave the verbal command "pain". The classification of the efficiency of the DNIS was based on the following strategy: evidence of impaired DNIS in 2 sites. Only patients with the inefficiency of the DNIS in

both locations (the anterior tibialis muscle and the distal part of the dorsal forearm) were classified as impaired DNIS. Upper and lower limb sites were used to avoid the inclusion of the patients with peripheral sensitization according to recommendations for conditioned pain modulation (16). Also, the efficiency of the DNIS was assessed by calculating the difference between the PPT values in CPT (final cost – initial value). Negative values represented an inefficiency of the DNIS, and null or positive values were considered a typical response of the DNIS.

Statistical analysis

The sample calculation was based on the values obtained from the study by Gervais-Hupé et al. (GERVAIS-HUPÉ *et al.*, 2018). The authors observed sensitivity of 87.2% in the identification of central sensitization with the use of the cutoff point of 22 points in the CSI when compared to the result of CPT in patients with knee osteoarthritis. The estimate was calculated considering the sensitivity previously reported in the literature (GERVAIS-HUPÉ *et al.*, 2018), the prevalence of central sensitization of 21.43% in patients with musculoskeletal pain (NOGUEIRA *et al.*, 2016), the alpha value of 5%, and the precision of the estimate of 10%. Thus, it was necessary to include 37 patients with CS out of a total of 200 patients with musculoskeletal pain assessed.

The demographic and clinical variables of the study population were presented as mean and standard deviation for continuous variables. Categorical variables were presented as absolute values and frequencies. Given the non-normal distribution of the data, Spearman's correlations assessed the concurrent validity of the CSI and the cold pressor test. The correlation coefficient above 0.90 was interpreted as very high, from 0.70 to 0.89 as high, from 0.50 to 0.69 as moderate, from 0.30 to 0.49 as low and below 0.29 as mild (HINKLE *et al.*, 2003). The diagnostic accuracy of the CSI (index method) was compared with the psychophysical measure of the DNIS (reference standard). We calculated sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, diagnostic accuracy, positive likelihood ratio, and negative likelihood ratio with corresponding exact 95% binomial confidence intervals (CIs) for two predefined cutoff points (22 and 40).

Additionally, the receiver operating characteristics (ROC) curve was constructed, and the areas under the curve with 95% confidence interval were calculated (AUC, 95% CI; thresholds with sensitivity and specificity) to determine the optimal CSI score cutoff point in predicting the inefficiency of the DNIS in the participants of the present study. All tests were two-tailed, and the level of significance was set at 5%. Statistical analysis was performed using JASP version 0.10.2.0 and Prism for Macintosh, Version 8 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).

Results

Characteristics of the participants

The study consisted of 267 patients with chronic musculoskeletal pain, 194 (72.7%) women. The sample had a mean age of 52.45 (± 14.82) years and an average body mass index of 27.79 (± 13.85) kg. The participants included had an average pain intensity of 5.91 (± 2.50) out of 10, and the mean pain duration was 74.63 (± 103.9) months (Table 1). Ninety-three (34.83%) patients had CSI scores ≥ 40 , while 204 (76.40%) patients had CSI scores ≥ 22 . All participants completed the CSI and the CPT test. Then, there were no missing values for the CSI scores and the CPT results. There were no adverse events associated with the questionnaires and the psychophysical test.

Table 1 – Sociodemographic and clinical characteristics of the participants included in the study (n = 267)

Characteristics	Values (n= 267)
Sex (female), n (%)	194 (72.7)
Age (years), mean (SD)	52.45 (14.82)
Weight (kg), mean (SD)	72.52 (15.32)
Height (meters), mean (SD)	1.63 (0.12)
Body Mass Index (Kg/m ²), mean (SD)	27.79 (13.85)
Monthly Family Income (R\$), average (SD)	3,652.00 (9,268.00)
Private Health Insurance, yes, n (%)	54 (20.23)
Physical Activity, yes, n (%)	137 (51.31)
Pain characteristics	
Pain intensity at the moment, mean (SD)	5.91 (2.50)
Strongest pain level in the last 4 weeks, mean	8.06 (2.09)
Pain level on average in the last 4 weeks,	6.62 (2.23)
Pain duration (months), mean (SD)	74.63 (103.9)
Central Sensitization Inventory (CSI)	
Final CSI score - part 1, mean (SD)	34.73 (16.87)
Subclinical CSI (0-29), n (%)	107 (40.08)
Mild CSI (30-39), n (%)	67 (25.09)
Moderate CSI (40-49), n (%)	46 (17.23)
Severe CSI (50-59), n (%)	19 (7.12)
Extreme CSI (60-100), n (%)	28 (10.49)
<i>Cold Pressor Test, yes, n (%)</i>	54 (20.23)

Note: Continuous variables are expressed in mean (standard deviation) and categorical variables in absolute (frequency).

Table 2 shows the values of the pressure pain threshold for the dorsal forearm and anterior tibial region of the participants. There was no statistically significant difference in the comparison within the group (Table 2).

Table 2 - Pressure pain threshold in the dorsal region of the forearm and in the anterior tibialis of patients with musculoskeletal pain (n = 267)

Characteristics	CSI 22	CSI 40
<i>Baseline</i>		
Dorsal forearm region (kgf)	4.46 (1.58)	3.59 (1.29)
Anterior tibial region (kgf)	4.95 (1.95)	3.88 (1.67)
After the Cold Pressor Test		
Dorsal forearm region (kgf)	4.61 (1.57)	3.84 (1.47)
Anterior tibial region (kgf)	5.08 (2.21)	4.38 (1.78)
Difference within the group		
Dorsal forearm region (kgf)	0.15 (1.26)	0.25 (1.01)
Anterior tibial region (kgf)	0.14 (1.19)	0.45 (1.05)

Concurrent Validity of the CSI

A Spearman's correlation coefficient analysis showed negative but non-significant correlation between CSI findings and the results of the CPT for the dorsal forearm site ($r_s = -0.009$, $p = .886$) and tibialis anterior site ($r_s = -0.119$, $p = .0518$).

Diagnostic accuracy of the CSI

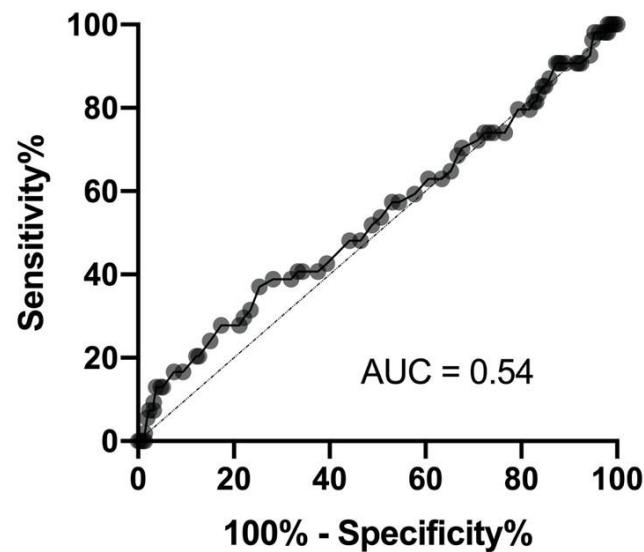
The cutoff point of 22 of the CSI showed high sensitivity (70.37%), high negative predictive value (74.60%), and low accuracy (31.84%). The cutoff point of 40 of the CSI showed values of sensitivity (35.19%) and specificity (65.26%) below 70%, and high negative predictive value (79.89%) when compared to the CPT. The measures of sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy regarding the two predefined cutoff points for the detection of impairment of the DNIS are shown in Table 3. The ROC curve analysis yielded an area under the curve of 0.54 (95% CI 0.45 – 0.63, $p = .395$) (Figure 1).

Table 3. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy, disease prevalence and likelihood ratio (positive and negative) of two predefined cutoff points the CSI questionnaire in identifying the impairment of the descending inhibitory system of patients with chronic musculoskeletal pain (n=267).

	CSI 22	CSI 40
Sensitivity %, (95% IC)	70.37 (56.39 – 82.02)	35.19 (22.68 – 49.38)
Specificity %, (95% IC)	22.07 (16.69 – 28.24)	65.26 (58.45 – 71.63)
Positive Predictive Value (PPV) %, (95% IC)	18.63 (15.95 – 21.63)	20.43 (14.61 – 27.82)
Negative Predictive Value (VPN) %, (95% IC)	74.60 (64.46 – 82.63)	79.89 (76.12 – 83.18)
Accuracy %, (95% IC)	31.84 (26.29 – 37.79)	59.18 (53.02 – 65.13)
Impaired DNIS Prevalence %, (95% IC)	20.22 (15.57 – 25.55)	20.22 (15.57 – 25.55)
Positive Likelihood Ratio (RV+) (95% IC)	0.90 (0.75 – 1.09)	1.01 (0.67 – 1.52)
Negative Likelihood Ratio (RV-) (95% IC)	1.34 (0.83 – 2.18)	0.99 (0.80 – 1.24)

Abbreviation: DNIS, Descending Nociceptive Inhibitory System.

Figure 1 – Receiver Operating Characteristics curves between CSI scores and impairment of the descending nociceptive inhibitory system measured by psychophysical test.



Discussion

This study investigated the concurrent validity and diagnostic accuracy of the CSI in identifying the deficit of the DNIS in patients with chronic musculoskeletal pain. The lack of correlation between the CSI and the CPT along the low values of accuracy suggests that the CSI is worthless to detect de impairment of the DNIS in patients with chronic musculoskeletal pain. Besides, the likelihood ratios revealed a small probability of the CSI corrected identify patients with impaired DNIS. Although our findings demonstrated limited diagnostic accuracy, a meaningful proportion of participants classified without CS phenotype in the CSI were corrected diagnosed with the preserved DNIS on both cutoff points (i.e., high negative predictive values). However, this finding is likely to be of low clinical relevance due to low diagnostic accuracy.

We recognize the strengths and limitations of the present study. To the best of our knowledge, this is the first study that investigated the CSI as a tool to identify the deficit of the DNIS in patients with chronic musculoskeletal pain. Second, we used a psychophysical test to detect the impairment of the DNIS using two different anatomical regions to ensure the appropriate classification of the participants. Third, the study design implemented many methods to minimize the risk of bias following current guidelines for this type of study (MOKKINK *et al.*, 2010; BOSSUYT *et al.*, 2015). In contrast, CPT is not the gold-standard for the identification of the CS. Nevertheless, CPT is the most common method used for conditioned pain modulation assessment

(LEWIS, RICE, *et al.*, 2012a), which is an appropriate method to assess the DNIS (LEWIS, HEALES, *et al.*, 2012) and a component of CS. Finally, the validation studies are representative of the sample studied, and our results must be tested in different populations to generalizability of the findings.

The current study revealed an absence of correlation between the CSI scores and the CPT scores. Coronado *et al.* (CORONADO e GEORGE, 2018) found nonsignificant correlations between CSI and quantitative sensory tests in patients with shoulder pain, corroborating our results. Gervais-Hupé *et al.* (GERVAIS-HUPÉ *et al.*, 2018) described a mild relationship ($r_s = 0.187$) between the CSI scores and the CPT in patients with knee osteoarthritis. Caumo *et al.* (CAUMO *et al.*, 2017) found higher values of CSI in nonresponders patients to the CPT when compared to responders patients, but the authors did not report the correlation between CSI and CPT. Gervais-Hupé *et al.* (GERVAIS-HUPÉ *et al.*, 2018) and Caumo *et al.* (CAUMO *et al.*, 2017) used only one site to measure the pressure pain threshold in the conditioned pain modulation, which has been criticized due to the contribution of the peripheral sensitization (ARENDT-NIELSEN *et al.*, 2018). The impairment of the pain threshold of a minimum of two locations, being one locally and other distant to the injury, is required to ensure a generalized sensitization. Future studies involving CSI and the evaluation of the conditioned pain modulation should assess the pain threshold in two locations to diagnosis correct the generalized sensitization.

CSI was a useless instrument to detect the impairment of the DNIS in patients with chronic musculoskeletal pain according to our findings. The different thresholds of the test accuracy evidenced inadequate values for the detection of the impaired DNIS by the CSI in our study. Previous study comparing the CSI with the CPT found high value of sensitivity (87.2%) and a low value of specificity (34.2%) with a cutoff point of 22 (GERVAIS-HUPÉ *et al.*, 2018). Sensitivity and specificity do not provide the information regarding the probability of a test give a correct diagnosis, and the predictive values should be used for this purpose (ALTMAN e BLAND, 1994). High negative predictive values observed in the current study suggest that CSI may be used to rule out patients with impaired DNIS despite the low accuracy. Thus, our study highlights the limited applicability of the CSI in distinguish patients with chronic musculoskeletal pain and impaired DNIS. On the other hand, CSI had an appropriate accuracy in identify patients with migraine (AGUILA *et al.*, 2016) and patients with

central sensitivity syndrome (MAYER *et al.*, 2012; NEBLETT *et al.*, 2013) when compared to healthy individuals. The use of extreme groups design is a necessary step for a new instrument but is not sufficient (STREINER DL *et al.*, 2015). Therefore, we enrolled target-positive and target-negative patients (i.e., patients with chronic musculoskeletal pain with and without impaired DNIS) from the same population in a consecutive patient sampling to investigate the accuracy of the CSI in a pragmatically setting.

CSI may identify a particular phenotype of patients with chronic conditions rather than distinguish patients with a central sensitization mechanism. CSI has been considered a valid instrument when compared to psychosocial measures in patients with chronic pain (NEBLETT, HARTZELL, MAYER, *et al.*, 2017), patients with knee osteoarthritis (GERVAIS-HUPÉ *et al.*, 2018), patients with shoulder pain (CORONADO e GEORGE, 2018), and a group of patients from a psychiatric medical practice (NEBLETT *et al.*, 2015). Likewise, Caumo *et al.* (CAUMO *et al.*, 2017) demonstrated good discriminative properties using an adjusted index in a regression model because of the imbalance between the covariates. Arguably, the adjustments in the model may contribute to the positive accuracy of the CSI when compared to a biological marker of neuroplasticity (i.e., serum levels of brain-derived neurotrophic factor). Besides, patients with high values on CSI present an unfavorable outcome with interventions (KIM *et al.*, 2015; BENNETT *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2019). Therefore, CSI is a useful instrument to identify a phenotype of patients with particular features but fails to detect patients with central sensitization component.

The divergences between clinical presentation and neurophysiological mechanisms compromise the early detection of CS as well as the selection of appropriate therapeutic interventions for an assertive and accurate treatment. Future research in CS must emphasize the need to validate clinical instruments that facilitate its diagnosis. CSI and the CPT may be used to identify patients who were likely to have unfavorable outcomes. Nonetheless, clinicians must be aware that these instruments do not recognize the same population.

Conclusion

The CSI is a useless instrument for detection of the impairment in the descending inhibitory system in patients with chronic musculoskeletal pain due to the absence of correlation with the cold pressor test result and the insufficient measurements of diagnostic accuracy.

3.2 Participação em Eventos Científicos

3.2.1 Metadados da participação em evento científico.

Natureza do trabalho	Resumo
Título	VALIDAÇÃO DO INVENTÁRIO DE SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL COMO MÉTODO PADRÃO OURO PARA A IDENTIFICAÇÃO DA SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL EM PACIENTES COM DORES MUSCULOESQUELÉTICAS
Ano	2020
País	BRASIL
Classificação do evento	Nacional
Nome do evento:	XXIII CONGRESSO BRASILEIRO DE FISIOTERAPIA – COBRAF
Cidade do evento:	RIO DE JANEIRO
Título dos anais do evento	
Volume, Fascículo, Série	
Página inicial-final	
Nome da editora:	
Cidade da editora:	

3.2.2 Metadados da participação em evento científico.

Natureza do trabalho	Resumo
Título	Validity of the Central Sensitization Inventory as a Gold Standard Method for the Identification of Central Sensitization in Patients with Musculoskeletal Pain
Ano	2020
País	Holanda
Classificação do evento	Internacional
Nome do evento:	IASP 2020 World Congress on Pain
Cidade do evento:	Amsterdam, Netherlands (4-8 August 2020)
Título dos anais do evento	
Volume, Fascículo, Série	
Página inicial-final	
Nome da editora:	
Cidade da editora:	

Capítulo 4 Considerações Finais

4.1 Síntese

A dor por SC é uma condição de grande impacto na vida do indivíduo e requer diagnóstico preciso e tratamento assertivo. Não existe até o momento um método de avaliação padrão ouro para o diagnóstico da SC. Esse estudo demonstrou que o CSI pode ser usado para confirmar a SC de pacientes com dor musculoesquelética crônica, mas não deve ser considerado como a medida padrão para a detecção do comprometimento no sistema inibitório descendente. Portanto, sugerimos que o CSI seja usado como método de diagnóstico da SC na dor e que sua utilização seja acompanhada de testes laboratoriais para detecção de déficit na modulação endógena da dor.

4.2 Perspectivas para pesquisa

Considerando o fato que a SC na dor musculoesquelética reflete um comprometimento do indivíduo em sua condição biopsicossocial, é necessário que outros instrumentos capazes de detectar a SC de forma válida e confiável sejam implementados na prática clínica.

Referências

AGUILA, M. R.; REBBECK, T.; LEAVER, A. M.; LAGOPOULOS, J.; BRENNAN, P. C.; HUBSCHER, M.; REFSHAUGE, K. M. **The Association Between Clinical Characteristics of Migraine and Brain GABA Levels: An Exploratory Study.** J Pain, v. 17, n. 10, p. 1058-1067, Oct 2016.

AKINCI, A.; AL SHAKER, M.; CHANG, M. H.; CHEUNG, C. W.; DANILOV, A.; JOSE DUENAS, H.; KIM, Y. C.; GUILLEN, R.; TASSANAWIPAS, W.; TREUER, T.; WANG, Y. **Predictive factors and clinical biomarkers for treatment in patients with chronic pain caused by osteoarthritis with a central sensitisation component.** Int J Clin Pract, v. 70, n. 1, p. 31-44, Jan 2016.

ALONSO MONTEIRO BEZERRA, M.; HELLWIG, N.; DA ROCHA CASTELAR PINHEIRO, G.; SOUZA LOPES, C. **Prevalence of chronic musculoskeletal conditions and associated factors in Brazilian adults - National Health Survey.** BMC Public Health, v. 18, n. 1, p. 287, 02 2018.

ALTMAN, D. G.; BLAND, J. M. **Diagnostic tests 2: Predictive values.** BMJ, v. 309, n. 6947, p. 102, Jul 9 1994.

ARENDT-NIELSEN, L.; MORLION, B.; PERROT, S.; DAHAN, A.; DICKENSON, A.; KRESS, H. G.; WELLS, C.; BOUHASSIRA, D.; MOHR DREWES, A. **Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions.** Eur J Pain, v. 22, n. 2, p. 216-241, Feb 2018.

AYDEDE, M.; SHRIVER, A. **Recently introduced definition of "nociplastic pain" by the International Association for the Study of Pain needs better formulation.** Pain, v. 159, n. 6, p. 1176-1177, Jun 2018.

BAERT, I. A.; LLUCH, E.; MULDER, T.; NIJS, J.; NOTEN, S.; MEEUS, M. **Does pre-surgical central modulation of pain influence outcome after total knee replacement? A systematic review.** Osteoarthritis Cartilage, v. 24, n. 2, p. 213-23, Feb 2016.

BENNETT, E. E.; WALSH, K. M.; THOMPSON, N. R.; KRISHNANEY, A. A. **Central Sensitization Inventory as a Predictor of Worse Quality of Life Measures and Increased Length of Stay Following Spinal Fusion.** World Neurosurg, v. 104, p. 594-600, Aug 2017.

BOSSUYT, P. M.; REITSMA, J. B.; BRUNS, D. E.; GATSONIS, C. A.; GLASZIOU, P. P.; IRWIG, L.; LIJMER, J. G.; MOHER, D.; RENNIE, D.; DE VET, H. C.; KRESSEL, H.

Y.; RIFAI, N.; GOLUB, R. M.; ALTMAN, D. G.; HOOFT, L.; KOREVAAR, D. A.; COHEN, J. F.; GROUP, S. **STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies**. *BMJ*, v. 351, p. h5527, Oct 28 2015.

BRIGGS, A. M.; CROSS, M. J.; HOY, D. G.; SÀNCHEZ-RIERA, L.; BLYTH, F. M.; WOOLF, A. D.; MARCH, L. **Musculoskeletal Health Conditions Represent a Global Threat to Healthy Aging: A Report for the 2015 World Health Organization World Report on Ageing and Health**. *Gerontologist*, v. 56 Suppl 2, p. S243-55, Apr 2016.

CAUMO, W.; ANTUNES, L. C.; ELKFURY, J. L.; HERBSTTRITH, E. G.; BUSANELLO SIPMANN, R.; SOUZA, A.; TORRES, I. L.; SOUZA DOS SANTOS, V.; NEBLETT, R. **The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor**. *J Pain Res*, v. 10, p. 2109-2122, 2017.

CHIMENTI, R. L.; FREY-LAW, L. A.; SLUKA, K. A. **A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain**. *Phys Ther*, v. 98, n. 5, p. 302-314, 05 2018.

CLARK, J.; NIJS, J.; YEOWELL, G.; GOODWIN, P. C. **What Are the Predictors of Altered Central Pain Modulation in Chronic Musculoskeletal Pain Populations? A Systematic Review**. *Pain Physician*, v. 20, n. 6, p. 487-500, 09 2017.

COLLOCA, L.; LUDMAN, T.; BOUHASSIRA, D.; BARON, R.; DICKENSON, A. H.; YARNITSKY, D.; FREEMAN, R.; TRUINI, A.; ATTAL, N.; FINNERUP, N. B.; ECCLESTON, C.; KALSO, E.; BENNETT, D. L.; DWORKIN, R. H.; RAJA, S. N. **Neuropathic pain**. *Nat Rev Dis Primers*, v. 3, p. 17002, Feb 2017.

CORONADO, R. A.; GEORGE, S. Z. **The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain**. *Musculoskelet Sci Pract*, v. 36, p. 61-67, 08 2018.

CUESTA-VARGAS, A. I.; NEBLETT, R.; CHIAROTTO, A.; KREGEL, J.; NIJS, J.; VAN WILGEN, C. P.; PITANCE, L.; KNEZEVIC, A.; GATCHEL, R. J.; MAYER, T. G.; VITI, C.; ROLDAN-JIMÉNEZ, C.; TESTA, M.; CAUMO, W.; JEREMIC-KNEZEVIC, M.; LUCIANO, J. V. **Dimensionality and Reliability of the Central Sensitization Inventory in a Pooled Multicountry Sample**. *J Pain*, v. 19, n. 3, p. 317-329, 03 2018.

DEN BOER, C.; DRIES, L.; TERLUIN, B.; VAN DER WOUDE, J. C.; BLANKENSTEIN, A. H.; VAN WILGEN, C. P.; LUCASSEN, P.; VAN DER HORST, H. E. **Central sensitization in chronic pain and medically unexplained symptom research: A systematic review of definitions, operationalizations and measurement instruments**. *J Psychosom Res*, v. 117, p. 32-40, Feb 2019.

FLÜCK, D.; AINSLIE, P. N.; BAIN, A. R.; WILDFONG, K. W.; MORRIS, L. E.; FISHER, J. P. **Extra- and intracranial blood flow regulation during the cold pressor test: influence of age.** J Appl Physiol (1985), v. 123, n. 5, p. 1071-1080, Nov 2017.

GEORGOPOULOS, V.; AKIN-AKINYOSOYE, K.; ZHANG, W.; MCWILLIAMS, D. F.; HENDRICK, P.; WALSH, D. A. **Quantitative sensory testing and predicting outcomes for musculoskeletal pain, disability, and negative affect: a systematic review and meta-analysis.** Pain, v. 160, n. 9, p. 1920-1932, Sep 2019.

GERVAIS-HUPE, J.; POLLICE, J.; SADI, J.; CARLESSO, L. C. **Validity of the central sensitization inventory with measures of sensitization in people with knee osteoarthritis.** Clin Rheumatol, v. 37, n. 11, p. 3125-3132, Nov 2018.

HAGEN, K. B.; BJØRNDAL, A.; UHLIG, T.; KVIEN, T. K. **A population study of factors associated with general practitioner consultation for non-inflammatory musculoskeletal pain.** Ann Rheum Dis, v. 59, n. 10, p. 788-93, Oct 2000.

HINKLE, D. E.; WIERSMA, W.; JURIS, S. G. **Applied Statistics for the Behavioral Sciences.** Houghton Mifflin, 2003.

HUYSMANS, E.; ICKMANS, K.; VAN DYCK, D.; NIJS, J.; GIDRON, Y.; ROUSSEL, N.; POLLI, A.; MOENS, M.; GOUDMAN, L.; DE KOONING, M. **Association Between Symptoms of Central Sensitization and Cognitive Behavioral Factors in People With Chronic Nonspecific Low Back Pain: A Cross-sectional Study.** J Manipulative Physiol Ther, v. 41, n. 2, p. 92-101, 02 2018.

KENNEDY, P. C.; PURTILL, H.; O'SULLIVAN, K. **Musculoskeletal pain in Primary Care Physiotherapy: Associations with demographic and general health characteristics.** Musculoskelet Sci Pract, v. 35, p. 61-66, 06 2018.

KIM, M. S.; KOH, I. J.; SOHN, S.; KANG, B. M.; KWAK, D. H.; IN, Y. **Central Sensitization Is a Risk Factor for Persistent Postoperative Pain and Dissatisfaction in Patients Undergoing Revision Total Knee Arthroplasty.** J Arthroplasty, v. 34, n. 8, p. 1740-1748, Aug 2019.

KIM, S. H.; YOON, K. B.; YOON, D. M.; YOO, J. H.; AHN, K. R. **Influence of Centrally Mediated Symptoms on Postoperative Pain in Osteoarthritis Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Prospective Observational Evaluation.** Pain Pract, v. 15, n. 6, p. E46-53, Jul 2015.

KREGEL, J.; SCHUMACHER, C.; DOLPHENS, M.; MALFLIET, A.; GOUBERT, D.; LENOIR, D.; CAGNIE, B.; MEEUS, M.; COPPIETERS, I. **Convergent Validity of the Dutch Central Sensitization Inventory: Associations with Psychophysical Pain Measures, Quality of Life, Disability, and Pain Cognitions in Patients with Chronic Spinal Pain.** Pain Pract, v. 18, n. 6, p. 777-787, Jul 2018.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. **Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity.** J Pain, v. 10, n. 9, p. 895-926, Sep 2009.

LEWIS, G. N.; HEALES, L.; RICE, D. A.; ROME, K.; MCNAIR, P. J. **Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways.** Pain Research and Management, v. 17, n. 2, p. 98-102, 2012.

LEWIS, G. N.; RICE, D. A.; MCNAIR, P. J. **Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis.** The Journal of Pain, v. 13, n. 10, p. 936-44, 2012.

MARTELLI, D.; YAO, S. T.; MCKINLEY, M. J.; MCALLEN, R. M. **Reflex control of inflammation by sympathetic nerves, not the vagus.** J Physiol, v. 592, n. 7, p. 1677-86, Apr 2014.

MAYER, T. G.; NEBLETT, R.; COHEN, H.; HOWARD, K. J.; CHOI, Y. H.; WILLIAMS, M. J.; PEREZ, Y.; GATCHEL, R. J. **The development and psychometric validation of the central sensitization inventory.** Pain Pract, v. 12, n. 4, p. 276-85, Apr 2012.

MIBU, A.; NISHIGAMI, T.; TANAKA, K.; MANFUKU, M.; YONO, S. **Difference in the impact of central sensitization on pain-related symptoms between patients with chronic low back pain and knee osteoarthritis.** J Pain Res, v. 12, p. 1757-1765, 2019.

MOKKINK, L. B.; TERWEE, C. B.; PATRICK, D. L.; ALONSO, J.; STRATFORD, P. W.; KNOL, D. L.; BOUTER, L. M.; DE VET, H. C. **The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study.** Qual Life Res, v. 19, n. 4, p. 539-49, May 2010.

MURRAY, C. J.; ATKINSON, C.; BHALLA, K.; BIRBECK, G.; BURSTEIN, R.; CHOU, D.; DELLAVALLE, R.; DANAEI, G.; EZZATI, M.; FAHIMI, A.; FLAXMAN, D.; FOREMAN; GABRIEL, S.; GAKIDOU, E.; KASSEBAUM, N.; KHATIBZADEH, S.; LIM, S.; LIPSHULTZ, S. E.; LONDON, S.; LOPEZ; MACINTYRE, M. F.; MOKDAD, A. H.; MORAN, A.; MORAN, A. E.; MOZAFFARIAN, D.; MURPHY, T.; NAGHAVI, M.; POPE, C.; ROBERTS, T.; SALOMON, J.; SCHWEBEL, D. C.; SHAHRAZ, S.; SLEET, D. A.; MURRAY; ABRAHAM, J.; ALI, M. K.; ATKINSON, C.; BARTELS, D. H.; BHALLA, K.;

BIRBECK, G.; BURSTEIN, R.; CHEN, H.; CRIQUI, M. H.; DAHODWALA; JARLAIS; DING, E. L.; DORSEY, E. R.; EBEL, B. E.; EZZATI, M.; FAHAMI; FLAXMAN, S.; FLAXMAN, A. D.; GONZALEZ-MEDINA, D.; GRANT, B.; HAGAN, H.; HOFFMAN, H.; KASSEBAUM, N.; KHATIBZADEH, S.; LEASHER, J. L.; LIN, J.; LIPSHULTZ, S. E.; LOZANO, R.; LU, Y.; MALLINGER, L.; MCDERMOTT, M. M.; MICHA, R.; MILLER, T. R.; MOKDAD, A. A.; MOKDAD, A. H.; MOZAFFARIAN, D.; NAGHAVI, M.; NARAYAN, K. M.; OMER, S. B.; PELIZZARI, P. M.; PHILLIPS, D.; RANGANATHAN, D.; RIVARA, F. P.; ROBERTS, T.; SAMPSON, U.; SANMAN, E.; SAPKOTA, A.; SCHWEBEL, D. C.; SHARAZ, S.; SHIVAKOTI, R.; SINGH, G. M.; SINGH, D.; TAVAKKOLI, M.; TOWBIN, J. A.; WILKINSON, J. D.; ZABETIAN, A.; MURRAY; ABRAHAM, J.; ALI, M. K.; ALVARDO, M.; ATKINSON, C.; BADDOUR, L. M.; BENJAMIN, E. J.; BHALLA, K.; BIRBECK, G.; BOLLIGER, I.; BURSTEIN, R.; CARNAHAN, E.; CHOU, D.; CHUGH, S. S.; COHEN, A.; COLSON, K. E.; COOPER, L. T.; COUSER, W.; CRIQUI, M. H.; DABHADKAR, K. C.; DELLAVALLE, R. P.; JARLAIS; DICKER, D.; DORSEY, E. R.; DUBER, H.; EBEL, B. E.; ENGELL, R. E.; EZZATI, M.; FELSON, D. T.; FINUCANE, M. M.; FLAXMAN, S.; FLAXMAN, A. D.; FLEMING, T.; FOREMAN; FOROUZANFAR, M. H.; FREEDMAN, G.; FREEMAN, M. K.; GAKIDOU, E.; GILLUM, R. F.; GONZALEZ-MEDINA, D.; GOSSELIN, R.; GUTIERREZ, H. R.; HAGAN, H.; HAVMOELLER, R.; HOFFMAN, H.; JACOBSEN, K. H.; JAMES, S. L.; JASRASARIA, R.; JAYARMAN, S.; JOHNS, N.; KASSEBAUM, N.; KHATIBZADEH, S.; LAN, Q.; LEASHER, J. L.; LIM, S.; LIPSHULTZ, S. E.; LONDON, S.; LOPEZ; LOZANO, R.; LU, Y.; MALLINGER, L.; MELTZER, M.; MENSAH, G. A.; MICHAUD, C.; MILLER, T. R.; MOCK, C.; MOFFITT, T. E.; MOKDAD, A. A.; MOKDAD, A. H.; MORAN, A.; NAGHAVI, M.; NARAYAN, K. M.; NELSON, R. G.; OLIVES, C.; OMER, S. B.; ORTBLAD, K.; OSTRO, B.; PELIZZARI, P. M.; PHILLIPS, D.; RAJU, M.; RAZAVI, H.; RITZ, B.; ROBERTS, T.; SACCO, R. L.; SALOMON, J.; SAMPSON, U.; SCHWEBEL, D. C.; SHAHRAZ, S.; SHIBUYA, K.; SILBERBERG, D.; SINGH, J. A.; STEENLAND, K.; TAYLOR, J. A.; THURSTON, G. D.; VAVILALA, M. S.; VOS, T.; WAGNER, G. R.; WEINSTOCK, M. A.; WEISSKOPF, M. G.; WULF, S.; MURRAY; COLLABORATORS, U. S. B. O. D. **The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors.** JAMA, v. 310, n. 6, p. 591-608, Aug 14 2013.

NAKAMURA, M.; NISHIWAKI, Y.; USHIDA, T.; TOYAMA, Y. **Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan.** J Orthop Sci, v. 16, n. 4, p. 424-32, Jul 2011.

NAKAMURA, M.; TOYAMA, Y.; NISHIWAKI, Y.; USHIDA, T. **Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan: a second survey of people with or without chronic pain.** J Orthop Sci, v. 19, n. 2, p. 339-350, Mar 2014.

NEBLETT, R.; COHEN, H.; CHOI, Y.; HARTZELL, M. M.; WILLIAMS, M.; MAYER, T. G.; GATCHEL, R. J. **The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample.** J Pain, v. 14, n. 5, p. 438-45, May 2013.

NEBLETT, R.; HARTZELL, M. M.; COHEN, H.; MAYER, T. G.; WILLIAMS, M.; CHOI, Y.; GATCHEL, R. J. **Ability of the central sensitization inventory to identify central**

sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. Clin J Pain, v. 31, n. 4, p. 323-32, Apr 2015.

NEBLETT, R.; HARTZELL, M. M.; MAYER, T. G.; COHEN, H.; GATCHEL, R. J. **Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory.** Pain Pract, v. 17, n. 2, p. 166-175, 02 2017.

NEBLETT, R.; HARTZELL, M. M.; WILLIAMS, M.; BEVERS, K. R.; MAYER, T. G.; GATCHEL, R. J. **Use of the Central Sensitization Inventory (CSI) as a treatment outcome measure for patients with chronic spinal pain disorder in a functional restoration program.** Spine J, v. 17, n. 12, p. 1819-1829, 12 2017.

NIJS, J.; APELDOORN, A.; HALLEGRAEFF, H.; CLARK, J.; SMEETS, R.; MALFLIET, A.; GIRBES, E. L.; DE KOONING, M.; ICKMANS, K. **Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain.** Pain Physician, v. 18, n. 3, p. E333-46, May-Jun 2015.

NIJS, J.; TORRES-CUECO, R.; VAN WILGEN, C. P.; GIRBES, E. L.; STRUYF, F.; ROUSSEL, N.; VAN OOSTERWIJCK, J.; DAENEN, L.; KUPPENS, K.; VANWERWEEEN, L.; HERMANS, L.; BECKWEE, D.; VOOGT, L.; CLARK, J.; MOLONEY, N.; MEEUS, M. **Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain.** Pain Physician, v. 17, n. 5, p. 447-57, 2014 Sep-Oct 2014.

NIR, R. R.; YARNITSKY, D. **Conditioned pain modulation.** Curr Opin Support Palliat Care, v. 9, n. 2, p. 131-7, Jun 2015.

NOGUEIRA, L. A. C.; CHAVES, A. D. O.; WENDT, A. D. S.; SOUZA, R. L. S. D.; REIS, F. J. J.; ANDRADE, F. G. D. **Central sensitization patients present different characteristics compared with other musculoskeletal patients: A case-control study.** European Journal of Physiotherapy, p. 1-7, 2016.

PUD, D.; GRANOVSKY, Y.; YARNITSKY, D. **The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans.** Pain, v. 144, n. 1-2, p. 16-9, Jul 2009.

REIS, F.; GUIMARÃES, F.; NOGUEIRA, L. C.; MEZIAT-FILHO, N.; SANCHEZ, T. A.; WIDEMAN, T. **Association between pain drawing and psychological factors in musculoskeletal chronic pain: A systematic review.** Physiother Theory Pract, v. 35, n. 6, p. 533-542, Jun 2019.

RODRIGUES, P.; CORREA, L.; RIBEIRO, M.; SILVA, B.; REIS, F.; NOGUEIRA, L. **Patients with Impaired Descending Nociceptive Inhibitory System Present**

Altered Cardiac Vagal Control at Rest. Pain Physician, v. 21, n. 4, p. E409-E418, 07 2018.

SANZARELLO, I.; MERLINI, L.; ROSA, M. A.; PERRONE, M.; FRUGIUELE, J.; BORGHI, R.; FALDINI, C. **Central sensitization in chronic low back pain: A narrative review.** J Back Musculoskelet Rehabil, v. 29, n. 4, p. 625-633, Nov 2016.

SCERBO, T.; COLASURDO, J.; DUNN, S.; UNGER, J.; NIJS, J.; COOK, C. **Measurement Properties of the Central Sensitization Inventory: A Systematic Review.** Pain Pract, v. 18, n. 4, p. 544-554, 04 2018.

SCHLIESSBACH, J.; SIEGENTHALER, A.; STREITBERGER, K.; EICHENBERGER, U.; NUESCH, E.; JUNI, P.; ARENDT-NIELSEN, L.; CURATOLO, M. **The prevalence of widespread central hypersensitivity in chronic pain patients.** Eur J Pain, v. 17, n. 10, p. 1502-10, Nov 2013.

SKOVBJERG, S.; JØRGENSEN, T.; ARENDT-NIELSEN, L.; EBSTRUP, J. F.; CARSTENSEN, T.; GRAVEN-NIELSEN, T. **Conditioned Pain Modulation and Pressure Pain Sensitivity in the Adult Danish General Population: The DanFunD Study.** J Pain, v. 18, n. 3, p. 274-284, Mar 2017.

SMART, K. M.; BLAKE, C.; STAINES, A.; DOODY, C. **Clinical indicators of 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central' mechanisms of musculoskeletal pain. A Delphi survey of expert clinicians.** Man Ther, v. 15, n. 1, p. 80-7, Feb 2010.

_____. **The Discriminative validity of "nociceptive," "peripheral neuropathic," and "central sensitization" as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain.** Clin J Pain, v. 27, n. 8, p. 655-63, Oct 2011.

SMART, K. M.; BLAKE, C.; STAINES, A.; THACKER, M.; DOODY, C. **Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 1 of 3: symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back ($\pm$ leg) pain.** Man Ther, v. 17, n. 4, p. 336-44, Aug 2012.

STREINER DL; NORMAN GR; J., C. **Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use.** . 5. Oxford: Oxford University Press, 2015.

TANAKA, K.; MURATA, S.; NISHIGAMI, T.; MIBU, A.; MANFUKU, M.; SHINOHARA, Y.; TANABE, A.; ONO, R. **The central sensitization inventory predict pain-related disability for musculoskeletal disorders in the primary care setting.** Eur J Pain, v. 23, n. 9, p. 1640-1648, Oct 2019.

VAN WIJK, G.; VELDHUIJZEN, D. S. **Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes.** J Pain, v. 11, n. 5, p. 408-19, May 2010.

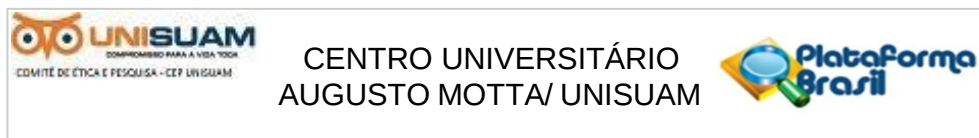
VARDEH, D.; MANNION, R. J.; WOOLF, C. J. **Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis.** J Pain, v. 17, n. 9 Suppl, p. T50-69, 09 2016.

WOOLF, C. J. **Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain.** Pain, v. 152, n. 3 Suppl, p. S2-15, Mar 2011.

YARNITSKY, D.; BOUHASSIRA, D.; DREWES, A. M.; FILLINGIM, R. B.; GRANOT, M.; HANSSON, P.; LANDAU, R.; MARCHAND, S.; MATRE, D.; NILSEN, K. B.; STUBHAUG, A.; TREEDE, R. D.; WILDER-SMITH, O. H. **Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing.** European Journal of Pain, v. 19, n. 6, p. 805-6, 2015.

YUNUS, M. B. **Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness.** Semin Arthritis Rheum, v. 37, n. 6, p. 339-52, Jun 2008.

ANEXO 1 – Carta de Aceitação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A RELAÇÃO ENTRE TESTES CLÍNICOS E O TESTE PSICOFÍSICO PARA IDENTIFICAÇÃO DA SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL EM PACIENTES COM DORES MUSCULOESQUELÉTICAS

Pesquisador: MARCIA CLITON BEZERRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 03870618.5.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.081.035

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de validação voltado para instrumentos específicos de avaliação de dor musculoesquelética. A partir da comparação de testes clínicos e questionários específicos para sensibilização central (dor musculoesquelética difusa), os autores irão comparar e definir a acurácia dos testes.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar a relação entre testes clínicos e teste psicofísico para identificação da Sensibilização Central em pacientes com dores musculoesqueléticas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

São identificados de forma objetiva e de acordo com o escopo do projeto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa original para área temática em questão e não apresenta nenhum aspecto metodológico que possa ferir os princípios éticos para desenvolvimento de pesquisas com seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos são apresentados pelos autores. Sugiro apenas inserir no TCLE o endereço e o contato do CEP UNISUAM, pois é uma recomendação CONEP.

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@unisiam.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM



Continuação do Parecer: 3.081.035

Recomendações:

Inserir endereço e contato do CEP/UNISUAM.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro apenas inserir no TCLE o endereço e o contato do CEP UNISUAM, pois é uma recomendação CONEP. A recomendação não inviabiliza o início imediato do projeto, já que é apenas uma formalidade.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1265899.pdf	30/11/2018 13:51:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_Marcia.docx	30/11/2018 13:46:23	MARCIA CLITON BEZERRA	Aceito
Orçamento	orcamento.jpg	30/11/2018 13:08:47	MARCIA CLITON BEZERRA	Aceito
Outros	Instrumento_de_coleta.docx	30/11/2018 11:17:05	MARCIA CLITON BEZERRA	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	30/11/2018 11:15:01	MARCIA CLITON BEZERRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	30/11/2018 09:46:02	Leandro Alberto Calazans Nogueira	Aceito
Folha de Rosto	scan_2018_11_28_09_51_54_001.pdf	28/11/2018 10:37:29	MARCIA CLITON BEZERRA	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3882-9797 E-mail: comitedeetica@unuam.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM



Continuação do Parecer: 3.081.035

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 13 de Dezembro de 2018

Assinado por:
SUSANA ORTIZ COSTA
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)

Bairro: Bonsucesso

CEP: 21.041-010

UF: RJ

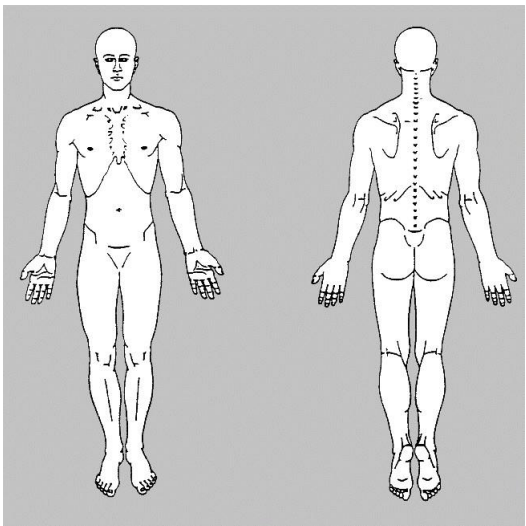
Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br

Apêndice 1 – Instrumento de coleta de dados

DADOS GERAIS				
Nome:				
Data de Nascimento:	Idade:	Sexo: () F () M	Peso:	Altura:
Nível educacional:	Situação ocupacional:			
Estado civil: () Solteiro () Casado () Viúvo	Renda familiar:			
Nº de residentes em casa:	Carga horária trabalhada (semana):			
Plano de Saúde: () Sim () Não	Telefone: () / Celular ()			
E-mail:				
AVALIAÇÃO DO SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO				
	SIM	NÃO		
Apresenta dor musculoesquelética em algum segmento do corpo?				
Sofreu procedimento cirúrgico na coluna vertebral?				
Já sofreu acidente automobilístico?				
Possui processo reumatológico em fase inflamatória aguda?				
Possui tumores?				
Está grávida?				
Tem/teve depressão?				
Possui outras doenças?				

Necessita de auxílio nas atividades de vida diária?			
Pratica alguma atividade física?			
Há quanto tempo está com esta dor?			
Faz uso de algum medicamento?			
MAPEAMENTO DA DOR			
Por favor, marque a área da sua dor na imagem do corpo humano frente e verso:			
			
Assinale nos campos os locais onde você sente dor:			
☐ Ombro direito ☐ Ombro esquerdo	☐ Braço direito ☐ Braço esquerdo	☐ Antebraço direito ☐ Antebraço esquerdo	☐ Quadril direito ☐ Quadril esquerdo
☐ Parte superior da perna direita ☐ Parte superior da perna esquerda	☐ Abdômen ☐ Peito ☐ Pescoço	☐ Parte inferior da perna direita ☐ Parte inferior da perna esquerda	☐ Mandíbula direita ☐ Mandíbula esquerda ☐ Parte superior das costas ☐ Parte inferior das costas

() Não sinto dor		
Considerando a última semana, marque o quanto você se sentiu cansado: 0 - Não me senti cansado 1 - Levemente cansado 2 - Moderadamente cansado 3 - Gravemente cansado		
Considerando a última semana, marque o quanto você sentiu que o seu sono foi reparador: 0 - Totalmente reparador 1- Levemente reparador 2 - Moderadamente reparador 3 – Não foi reparador		
Considerando a última semana, marque se você apresentou sintomas como ansiedade, depressão, memória prejudicada, dificuldade de tomada de decisão: 0 – Não apresentei 1- Apresentei levemente 2 – Apresentei moderadamente 3 – Apresentei gravemente		
Considerando os últimos seis (6) meses, marque no círculo se você sentiu algum dos sintomas abaixo:		
Sentiu dores de cabeça?	0 - Não	1 – Sim
Sentiu dor ou cólica no baixo ventre?	0 - Não	1 – Sim
Teve depressão (se sentiu deprimido)?	0 - Não	1 – Sim

INVENTÁRIO DE SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL – PARTE A

Os sintomas avaliados por este questionário se referem a sua presença diária ou na maioria dos dias dos últimos três meses. Circule na coluna da direita a melhor resposta para cada questão:

0- Nunca; 1- Raramente; 2- Às vezes; 3- Frequentemente; 4-Sempre

1.Sente cansaço(a) ao acordar pela manhã?	0	1	2	3	4
2. Sente que sua musculatura está enrijecida e dolorida?	0	1	2	3	4
3. Tem crises de ansiedade?	0	1	2	3	4
4. Costuma apertar (ranger) os dentes?	0	1	2	3	4
5. Tem diarreia e/ou prisão de ventre?	0	1	2	3	4
6. Precisa de ajuda para fazer as tarefas diárias?	0	1	2	3	4
7. É sensível à luminosidade excessiva?	0	1	2	3	4
8. Cansa com facilidade ao realizar atividades diárias que exigem algum esforço físico?	0	1	2	3	4
9. Sente dor em todo o corpo?	0	1	2	3	4
10. Tem dores de cabeça?	0	1	2	3	4
11. Sente desconforto e/ou ardência ao urinar?	0	1	2	3	4
12. Com é seu sono? Dorme mal?	0	1	2	3	4
13. Tem dificuldade para se concentrar?	0	1	2	3	4
14. Tem problemas de pele como ressecamento, coceira e vermelhidão?	0	1	2	3	4
15. O estresse piora seus sintomas?	0	1	2	3	4

16. Sente-se triste ou deprimido(a)?	0	1	2	3	4
17. Tem pouca energia?	0	1	2	3	4
18. Tem tensão muscular no pescoço e nos ombros?	0	1	2	3	4
19. Tem dor no queixo?	0	1	2	3	4
20. Fica enjoado (a) e tonto (a) com cheiros como o de perfumes?	0	1	2	3	4
21. Precisa urinar frequentemente?	0	1	2	3	4
22. Quando vai dormir à noite sente suas pernas inquietas e desconfortáveis?	0	1	2	3	4
23. Tem dificuldade para se lembrar das coisas?	0	1	2	3	4
24. Sofreu trauma emocional na infância?	0	1	2	3	4
25. Tem dor na região pélvica?	0	1	2	3	4

INVENTÁRIO DE SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL – PARTE B

	SIM	NÃO	Se SIM, ano do diagnóstico
Recebeu de algum médico algum (s) diagnóstico (s) dos citadas abaixo?			
1.Síndrome das pernas inquietas			
2.Síndrome da fadiga crônica			
3.Fibromialgia			
4.Disfunção da articulação temporomandibular (ATM)			
5.Enxaqueca ou cefaleia tensional			

6.Síndrome do intestino (cólon) irritável			
7.Hipersensibilidade química (ex. poeira, cosméticos, poluição)			
8.Lesão cervical (incluindo lesão de chicote)			
9.Ansiedade ou ataques de pânico			
10.Depressão			

