



FABIANA ROBERTA NUNES

**LIMIAR DE DOR, PREVALÊNCIA DE FIBROMIALGIA, QUALIDADE
DE VIDA E DE SONO EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE**

***PAIN THRESHOLD, FIBROMYALGIA PREVALENCE, QUALITY OF
LIFE AND SLEEP QUALITY IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS***

**CAMPINAS
2014**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas**

FABIANA ROBERTA NUNES

**LIMIAR DE DOR, PREVALÊNCIA DE FIBROMIALGIA, QUALIDADE
DE VIDA E DE SONO EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE**

Orientador: Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes

***PAIN THRESHOLD, FIBROMYALGIA PREVALENCE, QUALITY OF
LIFE AND SLEEP QUALITY IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS***

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde, área de concentração em Fisiopatologia Ginecológica.

Thesis submitted to the Programme of Obstetrics and Gynecology of the Unicamp's Faculdade de Ciências Médicas for obtaining the title of Ph.D. in Health Sciences in the concentration area of Gynechological Fisiopathology.

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE
DEFENDIDA PELA ALUNA FABIANA ROBERTA NUNES
E ORIENTADA PELO PROF. DR. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES**

Assinatura do Orientador

Campinas, 2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

N922L Nunes, Fabiana Roberta, 1983-
Limiar de dor, prevalência de fibromialgia, qualidade de vida e de sono em mulheres com endometriose / Fabiana Roberta Nunes. -- Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador : Luis Guillermo Bahamondes.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Endometriose. 2. Dor. 3. Fibromialgia. 4. Qualidade de vida. 5. Sono. I. Bahamondes, Luis Guillermo, 1946-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Pain threshold, fibromyalgia prevalence, quality of life and sleep quality in women with endometriosis

Palavras-chave em inglês:

Endometriosis

Pain

Fibromyalgia

Quality of life

Sleep

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Doutora em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Luis Guillermo Bahamondes [Orientador]

Arlete Maria dos Santos Fernandes

Cristina Laguna Benetti Pinto

Nilson Roberto de Melo

Maria Stella Peccin da Silva

Data de defesa: 30-01-2014

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: Fabiana Roberta Nunes

Orientador: Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 30/01/2014

201407904

Dedico este trabalho...

Às minhas queridas avós, Rosa e Lídia (in memoriam).

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Luis Bahamondes pelo incondicional apoio na realização deste trabalho.

Às equipes dos ambulatórios de Planejamento Familiar, Endometriose e ao Cemicamp pela disposição em ajudar.

À Jéssica M. Ferreira pela colaboração nesta pesquisa.

À Profa. Dra. Elaine Guirro por ter me encorajado na carreira acadêmica.

Ao meu pai Luiz Roberto, à Eleninha e à minha irmã Cristina, pela compreensão e disposição em ajudar sempre que necessário.

À minha mãe Terezinha (in memoriam) por sempre acreditar em mim.

Ao meu amor e companheiro Daniel pelo incessante apoio.

A todos os amigos e colegas por me apoiarem.

A todas as voluntárias do estudo. Muito obrigada.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas.....	xi
Resumo	xiii
Summary	xv
1. Introdução.....	17
2. Objetivos.....	22
2.1. Objetivo Geral.....	22
2.2. Objetivos Específicos.....	22
3. Sujeitos e Método	24
3.1. Desenho.....	24
3.2. Tamanho da amostra.....	24
3.3. Seleção dos sujeitos.....	24
3.4. Local da pesquisa.....	26
3.5. Técnicas.....	27
3.6. Coleta de dados	31
3.7. Processamento e análise dos dados.....	31
4. Publicações	33
4.1. Artigo 1.....	34
4.2. Artigo 2.....	50
5. Discussão	75
6. Conclusões	83
7. Referências Bibliográficas	84
8. Anexos.....	94
8.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	94
8.2. Anexo 2 - Formulário para Coleta de Dados.....	96
8.3. Anexo 3 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	112
8.4. Anexo 4 – Laudos de calibração do algômetro	115

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACR – *American College of Rheumatology*

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

EVA – Escala visual analógica

GnRH – *Gonadotrophin Releasing Hormone* (Hormônio liberador de gonadotrofina)

IS – Inventário do sono

LES – Lúpus eritematoso sistêmico

REM – *Rapid eye movement*

SF-36 – *Short-Form 36*

UNICAMP Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Introdução: Mulheres com endometriose frequentemente se queixam de dor, que pode interferir na qualidade de vida e de sono. Alguns estudos mostraram maior prevalência de algumas patologias, como fibromialgia, em mulheres com endometriose. Assim, é necessário avaliar as repercussões da endometriose na vida das mulheres. **Objetivo:** Comparar a prevalência de fibromialgia, o limiar doloroso, a qualidade de vida e do sono em mulheres com e sem endometriose.

Métodos: Participaram do estudo 257 mulheres com endometriose, confirmada cirurgicamente e histopatologicamente, e 253 sem história ou sintomas da doença. As mulheres do grupo com endometriose foram divididas em dois subgrupos, com endometriose grau I-II (n=89), e grau III-IV (n=168), de acordo com os critérios de 1996 da *American Society for Reproductive Medicine*. As voluntárias responderam aos questionários: *Short-form 36* (SF-36) para avaliação da qualidade de vida, Inventário do Sono para avaliar a qualidade de sono e questionário de classificação de fibromialgia de acordo com os critérios de 1990 e 2010 do *American College of Rheumatology* (ACR). Além disso, foi avaliada a dor das participantes através da escala visual analógica (EVA) e as mesmas foram submetidas a exame físico para avaliação do limiar de dor em 20 diferentes pontos corporais e a presença de dor

nos *tender points* dos critérios de fibromialgia de 1990. Para a avaliação física foi utilizado um algômetro que mensurava a digitopressão realizada pela pesquisadora. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Campinas e todas as mulheres assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. **Resultados:** Na amostra estudada, não houve casos de fibromialgia de acordo com os critérios de 1990 do ACR e houve quatro casos segundo os critérios de 2010, sendo dois casos no grupo com endometriose e dois no grupo sem a doença. Os escores do Inventário do Sono e dos oito domínios do SF-36 foram significativamente menores no grupo de mulheres com endometriose. O limiar doloroso do trocânter maior e do abdome foi significativamente menor nas mulheres com endometriose quando comparadas com as mulheres sem a doença. Não houve diferença na EVA de dor entre os grupos. Além disso, não houve diferença na prevalência de fibromialgia, na qualidade de vida e de sono e no limiar doloroso nos subgrupos com endometriose. **Conclusão:** A prevalência de fibromialgia foi baixa e similar nas mulheres com e sem endometriose. Entretanto, as mulheres com endometriose apresentaram pior qualidade de vida e de sono e menor limiar doloroso em alguns pontos corporais, quando comparadas com as mulheres sem a doença.

Summary

Introduction: Women with endometriosis commonly complain of pain, which can interfere with quality of life and sleep quality. Furthermore, studies have shown a higher prevalence of some diseases, such as fibromyalgia, in women with endometriosis. Thus, it is necessary to evaluate the impact of endometriosis in women's lives. **Objective:** The objective of the study was to assess if there is any difference in the prevalence of fibromyalgia, pain threshold, quality of life and sleep quality between women with and without endometriosis. **Methods:** The study included 257 women with a laparoscopic and histopathological diagnosis of endometriosis, and 253 women with no history of endometriosis and no endometriosis-related symptoms. The women with endometriosis were divided into two groups, with endometriosis stages I-II (n=89) and stage III-IV (n=168), according to the 1996 criteria of the American Society for Reproductive Medicine. The volunteers answered the questionnaires: Short Form-36 (SF-36) to assess quality of life, Post-sleep Inventory to assess the sleep quality and fibromyalgia classification questionnaire, according to the 1990 and 2010 criteria of the American College of Rheumatology (ACR). In addition, volunteers responded the pain visual analog scale (VAS) and underwent physical

examination to assess the pain threshold in 20 different body sites and the presence of pain in the tender points of the 1990 fibromyalgia criteria. For the physical examination, an algometer was used to measure the digital pressure applied by the researcher. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Campinas and all women signed an informed consent.

Results: According to the 1990 ACR criteria, there were no cases of fibromyalgia in both groups. Nevertheless, according to the 2010 criteria, four women, two with endometriosis and two without the disease, were diagnosed with fibromyalgia. The Post-sleep Inventory score and the eight domains of the SF-36 were significantly lower in the group of women with endometriosis. The pain threshold of the greater trochanter and the abdomen was significantly lower in women with endometriosis when compared with those without the disease. There was no difference in the pain VAS between groups. Additionally, there was no difference in the prevalence of fibromyalgia, on the quality of life, sleep quality and pain threshold between subgroups with endometriosis.

Conclusion: The prevalence of fibromyalgia was low and similar in women with and without endometriosis; however women with endometriosis showed poorer quality of life and sleep quality and lower pain threshold in some body sites when compared to women without the disease.

1. Introdução

A endometriose afeta aproximadamente 10% das mulheres em idade fértil (1) e caracteriza-se pela presença de tecido endometrial fora do útero, o que induz a uma reação inflamatória crônica (2). Esta doença é a causa mais frequente de dor pélvica crônica nas mulheres (3) e seus sintomas incluem infertilidade, dismenorréia, dispareunia, disquezia e dor crônica abdominal e nas costas (4).

O diagnóstico acurado de endometriose necessita de procedimentos invasivos, como a laparoscopia (2,5), que são realizados em pacientes que apresentem suspeita clínica da doença.

Em 1978, a Sociedade Americana de Fertilidade criou um sistema de classificação da endometriose que, posteriormente, sofreu duas revisões (6,7,8). Este sistema, baseado na localização e no tamanho das lesões encontradas, classifica a endometriose em quatro estádios: I - mínimo, II - leve, III - moderado e IV - severo.

Embora a classificação da endometriose em estádios seja importante clinicamente, não há consenso na literatura sobre sua associação com a severidade dos sintomas apresentados pelas mulheres. Perper et al. (9) observaram dismenorréia e dor pélvica mais intensa em mulheres com

endometriose estádios III e IV, quando comparadas às com estádios I e II. No entanto, outros autores (10,11) não encontraram correlação entre os estádios de endometriose e a severidade do quadro álgico.

Existem diversas teorias sobre a etiologia da endometriose, dentre elas, a mais conhecida é a da menstruação retrógrada (12). No entanto, foi observado que a menstruação retrógrada ocorre em mulheres com e sem a doença (13,14). Por essa razão, não se sabe por que em algumas mulheres a menstruação retrógrada gera endometriose e em outras não. Possivelmente, alterações imunológicas estão relacionadas com a adesão e progressão do tecido endometrial ectópico nas mulheres que apresentam endometriose. Uma cascata de eventos, incluindo a inatividade das células *natural killers* e produção de citocinas, como as interleucinas 1 e 6 e os fatores de necrose tumoral, levam à alteração imunológica e, conseqüente, adesão e progressão do tecido endometrial ectópico (15).

Baseado nas similaridades com doenças autoimunes, alguns estudos observaram maior incidência destas doenças, bem como de patologias endócrinas e reumatológicas, em mulheres com endometriose. Recentemente, constatou-se que mulheres com endometriose apresentavam maior prevalência de doenças atópicas, como asma e rinite alérgica, do que mulheres sem endometriose (16).

Além disso, Sinaii et al. (17) avaliaram a prevalência de doenças autoimunes, endócrinas e reumatológicas em 3.680 mulheres com diagnóstico de endometriose e encontraram uma porcentagem significativamente maior de fibromialgia (5,9% versus 3,4%), esclerose múltipla (0,5% versus 0,07%), lúpus

eritematoso sistêmico (LES) (0,8% versus 0,04%), hipotireoidismo (9,6% versus 1,5%), artrite reumatóide (1,8% versus 1,2%) e síndrome da fadiga crônica (4,6% versus 0,03%) do que na população americana em geral. Porém, Petta et al. (18) não encontraram diferença na prevalência de doenças autoimunes e disfunções da tireóide em mulheres com e sem endometriose. Pasoto et al. (19) compararam a incidência de fibromialgia e LES em 45 mulheres com endometriose e em 21 sem a doença. Os autores não diagnosticaram nenhum caso de LES nas mulheres com endometriose, no entanto, observaram maior prevalência de fibromialgia nas mulheres com endometriose do que nas do grupo de controle. Ainda não se sabe qual é a relação entre endometriose e muitas dessas doenças, inclusive fibromialgia.

A fibromialgia é uma síndrome dolorosa crônica, com presença de dor difusa e dor à palpação em alguns pontos corporais específicos (*tender points*), além de estar relacionada à distúrbios do sono e sensação de fadiga (20,21). A prevalência de fibromialgia em mulheres varia de 2 a 11,5% (22). Senna et al. (23) avaliaram 3.038 brasileiros e observaram prevalência de 2,5% de fibromialgia na população em geral.

A intensidade da dor presente em doenças como endometriose e fibromialgia pode ser quantificada por meio de escalas unidimensionais ou multidimensionais. As unidimensionais mais comuns são a escala visual analógica (EVA) de dor e a escala de categoria numérica, que varia de 0 (nenhuma dor) a 5 (dor martirizante). A EVA é mais frequentemente utilizada, por sua fácil exequibilidade e rapidez de aplicação. Esta escala consta de uma linha de 10 cm de comprimento, sendo que o início da linha - extremidade

esquerda - corresponde a ausência de dor e o final da linha - extremidade direita - a máxima ou pior dor já vivenciada (24,25). Para quantificação da dor em pontos corporais específicos, é necessária a realização de exame físico com auxílio de um algômetro ou dolorímetro, instrumento que indica o limiar doloroso à pressão e que possui boa sensibilidade e confiabilidade (26,27).

Estudos sobre a dor em mulheres com endometriose mostraram que elas apresentam hiperalgesia e menor limiar doloroso do que as mulheres sem a doença, o que sugere a ocorrência de sensibilização central em mulheres com endometriose (28,29,30,31). Sabe-se que outros fatores podem contribuir com a redução do limiar doloroso, como a má qualidade do sono, que também está relacionada com o aparecimento de fadiga e estresse psicológico (32,33,34,35).

A presença de dor, assim como a má qualidade de sono, interfere diretamente na qualidade de vida das mulheres com endometriose. Gao et al. (36), em uma revisão da literatura, concluíram que a endometriose afeta especialmente os domínios da dor e das funções psicológica e social da qualidade de vida.

Ademais, a endometriose é uma doença de grande impacto financeiro. Em um estudo recente que estimou o custo da endometriose em 9 países Europeus e nos Estados Unidos, observou-se que o gasto médio anual com a doença foi de €9.579 por mulher, o que inclui gastos com cuidados médicos e perdas com produtividade laboral. Os custos relacionados com a queda da produtividade laboral, incluindo o absenteísmo, corresponderam a cerca de dois terços do valor total (37).

Há ainda muitas questões acerca da endometriose que precisam ser respondidas, tais como qual é o mecanismo pelo qual a doença afeta o sistema nervoso; por que a dor tem correlação fraca com o estágio da doença (30,38); de que forma ela afeta a qualidade de sono ou, ainda, se existe alguma correlação direta com outras doenças, como a fibromialgia. Sendo assim, o presente trabalho pretende abordar a prevalência de fibromialgia, o limiar doloroso e a qualidade de vida e de sono de mulheres com endometriose.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o limiar de dor, a prevalência de fibromialgia, a qualidade de vida e de sono em mulheres com endometriose.

2.2. Objetivos Específicos

Comparar:

- a prevalência de fibromialgia em mulheres com e sem endometriose e em mulheres com diferentes estádios de endometriose: I - mínimo, II - leve, III - moderado e IV – avançado;
- o limiar doloroso em 20 pontos corporais de mulheres com e sem endometriose e de mulheres com endometriose em diferentes estádios da doença;
- a EVA de dor de mulheres com e sem endometriose e de mulheres com endometriose em diferentes estádios da doença;
- as respostas do Inventário do Sono (IS) em mulheres com e sem endometriose e em mulheres com endometriose em diferentes estádios da doença, além de correlacionar a EVA de dor com o escore do IS e os limiares de dor com o escore do IS em todos os grupos;

- as respostas do questionário de qualidade de vida *Short-Form 36* (SF-36) em mulheres com e sem endometriose e em mulheres com endometriose em diferentes estádios da doença.

3. Sujeitos e Método

3.1. Desenho

Este estudo foi observacional, analítico e de corte transversal.

3.2. Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi estabelecido em 253 mulheres com diagnóstico de endometriose (Grupo I) e 253 sem histórico de endometriose (Grupo II), com um erro Tipo I (alfa) de 0,05 e Beta de 0,20 (39). Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o valor do desvio padrão da EVA de dor das mulheres com endometriose do trabalho de Bajaj et al. (28).

3.3. Seleção dos sujeitos

No Grupo I (GI) participaram mulheres atendidas no Ambulatório de Endometriose do Centro de Atendimento Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), que tivessem diagnóstico laparoscópico e histopatológico de endometriose e, no Grupo II (GII), participaram as mulheres atendidas no Ambulatório de Planejamento Familiar do CAISM da UNICAMP, que não tivessem histórico de endometriose e nem

apresentassem sinais e sintomas desta doença (infertilidade, dismenorréia e dispareunia), e que preenchessem os requisitos abaixo.

Critérios de inclusão

- ✓ Tivessem mais de 18 anos de idade;
- ✓ Não estivessem grávidas;
- ✓ Fossem capazes de entender as informações dadas;
- ✓ Fossem capazes de decidir, por si só, se participariam do estudo;
- ✓ Consentissem a participação;
- ✓ Assinassem o consentimento informado (Anexo 1);
- ✓ Para ser incluída no GI, tivessem diagnóstico laparoscópico e histopatológico de endometriose;
- ✓ Para ser incluída no GII, não apresentassem sinais e sintomas de endometriose (infertilidade, dismenorréia e dispareunia);

Critérios de exclusão

- ✓ Apresentassem histórico de trauma físico recente (no mês precedente à coleta do estudo);
- ✓ Apresentassem lesões de pele nas áreas corporais que foram examinadas durante a coleta;
- ✓ Tivessem utilizado medicamentos analgésicos, anti-inflamatórios ou relaxantes musculares, nas 24 horas precedentes à avaliação

do estudo e/ou corticóides na semana precedente à avaliação do estudo;

- ✓ Tivessem utilizado medicamentos psicotrópicos nos três meses precedentes à coleta do estudo;
- ✓ Utilizassem análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e/ou medicamentos para terapia hormonal de pós menopausa nos três meses precedentes à coleta do estudo;
- ✓ Apresentassem histórico de histerectomia ou ooforectomia;
- ✓ Fossem usuária de drogas ilícitas;
- ✓ Apresentassem dor referida, característica de ponto-gatilho (*trigger point*), durante o exame físico, ou seja, durante a palpação dos pontos corporais, relatassem que a dor se “deslocou ou espalhou” para uma região corporal adjacente ao ponto que estava sendo examinado.

Todas as voluntárias que participaram do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob parecer n. 1208/2010 (Anexo 3).

3.4. Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada nos Ambulatórios de Endometriose e Planejamento Familiar da Área de Ginecologia do CAISM, UNICAMP.

3.5. Técnicas

Inicialmente, foram coletadas informações dos prontuários das mulheres para selecionar quais tinham diagnóstico de endometriose (laparoscópico e histopatológico) – GI. As mulheres do GII foram recrutadas no Ambulatório de Planejamento Familiar do CAISM. Adicionalmente, as mulheres do GI foram divididas em dois subgrupos, mulheres com endometriose grau I-II (grupo Ia – GIa), e mulheres com endometriose grau III-IV (grupo Ib- GIb), de acordo com a classificação da *American Society for Reproductive Medicine* (8). Todas as mulheres que se enquadraram nos critérios do estudo receberam informações e foram convidadas a participar da pesquisa.

As voluntárias foram submetidas a entrevista e exame físico para avaliação do limiar doloroso em 20 pontos corporais e da presença de dor nos 18 *tender points*, que fazem parte dos critérios para classificação de fibromialgia do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990 (20,21).

A entrevista continha perguntas gerais, como idade e medicamentos em uso, e específicas sobre dor no corpo, além de EVA de dor de 10 cm e os questionários de qualidade de vida *Short-Form 36* (SF-36) (40,41), Inventário do Sono (IS) (42), Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (43) e questionário com os critérios de classificação de fibromialgia do ACR de 2010 (44). A EVA consistiu numa medida subjetiva de avaliação da dor em uma linha de 10 cm, com a extremidade direita da linha representando dor insuportável e a esquerda representando ausência de dor, na qual a voluntária foi orientada a

marcar com um traço indicando a intensidade da dor que estava sentindo no momento da entrevista (25,45,46).

Para realização do exame físico a paciente despia as áreas que foram avaliadas. Os 18 *tender points* avaliados dos critérios de fibromialgia do ACR de 1990 foram: occipital (na inserção do músculo suboccipital), cervical baixa (atrás do terço inferior do músculo esternocleidomastóideo – ligamento intertransverso de C5-C7), trapézio (ponto médio da borda superior), supraespinhal (acima da espinha da escápula e próximo a borda medial, na origem do músculo supra-espinhoso), 2ª junção costochondral (lateral à junção, na origem do músculo peitoral maior), epicôndilo lateral (2 cm distal ao epicôndilo), glúteo (quadrante superior externo da nádega, na porção anterior do músculo glúteo médio), trocânter maior (posterior à proeminência do trocânter), joelho (coxim gorduroso, na linha medial do joelho), todos bilateralmente (20,21). Após a avaliação de dor nesses 18 pontos, o limiar de dor era mensurado nos mesmos pontos corporais e em mais dois pontos: abdome (na linha média, 4 cm abaixo do umbigo) e região lombar (abaixo da quinta vértebra lombar), totalizando 20 pontos (29). Todos os pontos foram avaliados com a voluntária sentada em um banco, com as mãos sobre as coxas e os pés afastados e apoiados no chão, exceto os pontos do trocânter maior, glúteo, abdome e da região lombar, que foram avaliados com a mulher em posição ortostática com os pés afastados.

Os 18 *tender points* foram pressionados com aproximadamente 4Kg e foi anotado no formulário a presença de dor ou não relatada pela voluntária. A digitopressão de 4 Kg foi mensurada com o uso de um algômetro digital,

composto por uma célula de carga, revestida de borracha, que ficava posicionado entre o dedo da pesquisadora e o ponto avaliado (célula de carga PBW, com indicador digital IK 15 – Kratos Cas, São Paulo, Brasil) (Figuras 1 e 2) e o registro foi feito no software Dynaview (Kratos Cas). Para avaliar o limiar doloroso dos 20 pontos corporais, foi realizada digitopressão crescente (1Kg/s) com o mesmo sistema descrito acima (célula de carga, indicador digital e software Dynaview - Kratos Cas), e a voluntária foi instruída a relatar exatamente quando a pressão que estava sendo aplicada fosse sentida como dor (limiar doloroso) e, então, a pesquisadora cessava a pressão naquele ponto e anotava o valor do limiar no formulário (20,21,26,47).

O valor máximo da avaliação do limiar doloroso foi estabelecido em 7,5 Kg, visando reduzir o risco de lesão nas voluntárias. Sendo assim, após atingir esse valor máximo, ainda que a mulher não se queixasse de dor, a avaliação era interrompida e 7,5 Kg de pressão era considerado como valor do limiar doloroso.

Para garantir a precisão dos resultados obtidos com a digitopressão, o algômetro digital utilizado na pesquisa foi calibrado (Anexo 4).



Figura 1. Algômetro digital, composto por uma célula de carga PBW, com indicador digital IK 15 (Kratos Cas, São Paulo, Brasil).

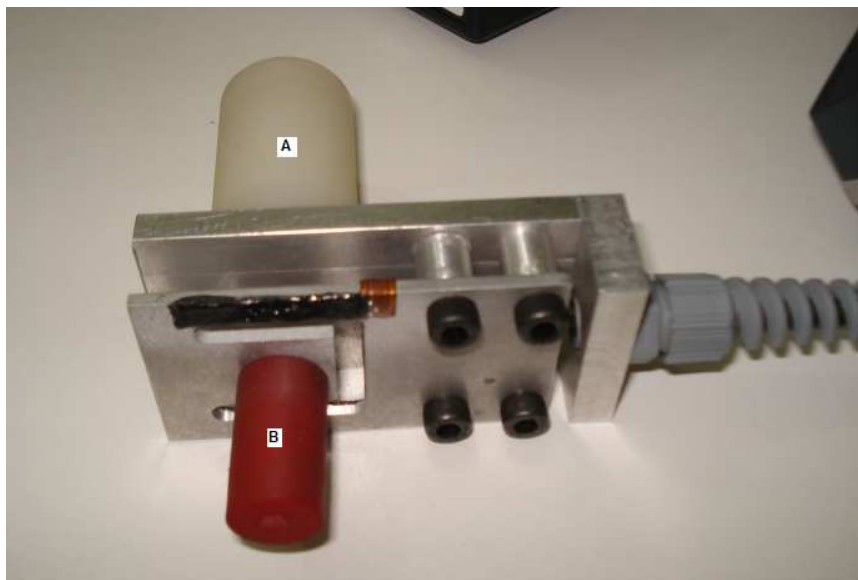


Figura 2. Célula de carga do algômetro digital (Kratos Cas, São Paulo, Brasil). Em (A), o local de apoio para o dedo da pesquisadora e em (B), a ponteira que tocava a pele da voluntária.

3.6. Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora responsável do presente projeto. Todas as mulheres que compareceram para consulta no período de janeiro de 2011 a janeiro de 2013 e se enquadravam nos critérios de seleção desta pesquisa receberam informações e foram convidadas a participar do estudo.

Os dados foram anotados no formulário de levantamento e digitados duas vezes para detectar erros e inconsistências em planilha do programa Excel, que posteriormente foram limpos até a obtenção da consistência dos dados da amostra.

3.7. Processamento e análise dos dados

As características demográficas, como idade, IMC e número de filhos, foram avaliadas usando os testes t de Student, Mann-Whitney e Chi-quadrado, quando apropriados. Para comparação da presença de fibromialgia nos grupos foi usado o teste de Chi-quadrado. A comparação do total de *tender points* da avaliação de fibromialgia com dor e dos oito domínios do questionário de qualidade de vida SF-36 nos diferentes grupos foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney. Para comparação da quantidade total de pontos com dor com cada um dos oito domínios do questionário de qualidade de vida SF-36, os dados referentes ao total de pontos foram categorizados em 0 (zero) pontos de dor ou 1 ou mais pontos de dor e foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para análise dos limiares dolorosos, utilizamos a média dos limiares do hemisfério

direito e esquerdo dos 18 pontos bilaterais, transformando-os assim em 9 pontos. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação entre os diferentes grupos dos limiares dolorosos nos 11 pontos, do escore do IS e da EVA de dor. A comparação do resultado do IPAQ no GI e GII e nos subgrupos foi feita com o teste Chi-quadrado. As correlações da EVA de dor com o resultado do IS, bem como dos limiares de dor com o resultado do IS, foram realizadas por meio da correlação de Spearman. Os valores estão demonstrados como média±desvio padrão (DP). Todas as análises foram realizadas no programa computacional SPSS v. 17.0. O nível de significância estabelecido foi $p < 0.05$.

4. Publicações

Artigo 1 - Prevalence of fibromyalgia and quality of life in women with and without endometriosis.

Aceito no periódico *Gynecological Endocrinology*.

Artigo 2 - Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis

Submetido ao periódico *European Journal of Pain*.

4.1. Artigo 1

13-Dec-2013

Dear Dr Bahamondes:

Ref: Prevalence of fibromyalgia and quality of life in women with and without endometriosis

Our referees have now considered your paper and have recommended publication in Gynecological Endocrinology. We are pleased to accept your paper in its current form which will now be forwarded to the publisher for copy editing and typesetting.

You will receive proofs for checking. The publisher requests that proofs are checked and returned within 48 hours of receipt.

Thank you for your contribution to Gynecological Endocrinology and we look forward to receiving further submissions from you.

Sincerely,

Dr Genazzani

Editor in Chief, Gynecological Endocrinology

gynendo@tiscali.it

Prevalence of fibromyalgia and quality of life in women with and without endometriosis

Fabiana R. Nunes, Jessica M. Ferreira, Luis Bahamondes*

Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medical Sciences and the National Institute of Hormones and
Women's Health, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Running title: Fibromyalgia and quality of life in endometriosis

Key words: endometriosis; fibromyalgia; quality of life.

*** Corresponding author**

Dr. Luis Bahamondes

Caixa Postal 6181

13084-971, Campinas, SP, Brazil

Telephone: +55-19-3289-2856; Fax: +55-19-3289-2440

E-mail: bahamond@caism.unicamp.br

Abstract

The objectives of the study were to assess if there is any difference in the prevalence of fibromyalgia and in quality of life (QoL) between women with and without endometriosis. A cross-sectional study was conducted in 2011–2013, involving 257 women with surgically and histopathologically confirmed endometriosis and 253 women with no history of endometriosis and no endometriosis-related symptoms. Women were recruited both at the family planning and endometriosis clinic, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, Brazil. The Short Form 36 questionnaire (SF-36) was used to assess QoL, while the 1990 and 2010 American College of Rheumatology (ACR) criteria were used to evaluate fibromyalgia.

According to the 1990 ACR criteria, there were no cases of fibromyalgia in either group. Nevertheless, according to the 2010 ACR criteria, four women, two with endometriosis and two without the disease, were diagnosed with fibromyalgia. Scores were significantly lower in all the domains of the QoL questionnaire for the women with endometriosis compared to those without the disease. This study reports no difference in the prevalence of fibromyalgia between women with and without endometriosis; however QoL was poorer among women with endometriosis when compared to women without the disease.

Introduction

Endometriosis affects almost 10% of women of reproductive age and provokes a high cost for women and the health system [1,2]. Additionally, it has already been well established that affects quality of life (QoL), particularly as a result of pain and because endometriosis affects psychological and social functioning [3]. There are various theories on the etiology of endometriosis, the most accepted being that of retrograde menstruation [4] albeit it has been shown to occur both in women with and without endometriosis [5,6]. The question is why this phenomenon would lead to endometriosis in some women and not in others. Additionally, immunological disorders may be associated with the adhesion and progression of ectopic endometrial tissue in women with endometriosis [7,8].

Based on the similarities between endometriosis and some autoimmune diseases, two studies have reported a high prevalence of fibromyalgia in women with endometriosis [9,10]; however, our personal experience does not confirm this high prevalence. Due to the controversy between the two previous studies and our experience, the present study was designed to evaluate the prevalence of fibromyalgia in women with and without endometriosis and to compare the QoL of these two groups of women.

Materials and Methods

Study population

This study was conducted between the year 2011 and 2013 at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Campinas,

Brazil. The protocol was approved by the Ethical Committee and all the women signed an informed consent form prior to admission to the study.

A total of 510 volunteers over 18 years old participated in the study, forming two groups: a group of women with endometriosis (Group I, GI), with 257 women with a laparoscopic and histopathological diagnosis of endometriosis, and a group of women without endometriosis (Group II, GII), with 253 women with no signs or symptoms of endometriosis (no infertility, dysmenorrhea or dyspareunia). Also, the women in GI were divided into two sub-groups: women with grade I or II endometriosis (Group Ia, GIa) and women with grade III or IV endometriosis (Group Ib, GIb) according to the 1996 revised criteria of the American Society for Reproductive Medicine [11]. GII consisted of women who requested contraceptive methods with no signs or symptoms of endometriosis.

Exclusion criteria was: pregnancy, history of recent physical trauma, skin lesions on any of the body areas to be examined during data collection; use of analgesics, anti-inflammatories and/or muscle relaxants in the 24 hours preceding the study evaluation; use of corticosteroids in the week preceding assessment; use of psychotropic drugs, GnRH analogues the 3 months preceding data collection; use of illicit drugs; and women who reported pain that moved or spread to a body region adjacent to that being examined.

Interview

A questionnaire was applied to all the volunteers. Questions focused on sociodemographic characteristics, history of endometriosis, drugs currently in

use, body pain, tiredness, anxiety, bowel alterations, urinary incontinence, dysmenorrhea, and the presence of fibromyalgia as defined by the American College of Rheumatology (ACR) in 1990 and 2010 [12-14]. Additionally, the short-form 36 (SF-36) QoL questionnaire [15], validated to the Portuguese language [16], was applied.

Physical examination

Eighteen tender point sites were evaluated that are part of the 1990 ACR criteria for fibromyalgia [12,14]. The points were: occiput (at the suboccipital muscle insertion region), low cervical (behind the lower third of the sternocleidomastoid muscle – intertransverse spaces at C5-C7), trapezius (at the mid point of the upper border), supraspinatus (at origins, above the scapula spine near the medial border), second rib (lateral to the costochondral junctions, at the origin of the greater pectoral muscle), lateral epichondyle (2 cm distal to the epichondyles), gluteal (upper outer quadrants of the buttocks, at the anterior portion of the mid gluteal muscle), greater trochanter (posterior to the trochanteric prominence), knee (medial fat pad proximal to the joint line). All were evaluated bilaterally and with the volunteer seated on a bench with her hands on her thighs, her feet apart and resting on the floor, except for the greater trochanter and gluteal points, which were evaluated with the woman in the orthostatic position with her feet apart [12,14].

The presence of pain at these points was evaluated by digital palpation, applying a force equivalent to approximately 4 kg at each point. Digital palpation pressure was measured using a dolorimeter, (a load cell capped with a rubber stopper) (Kratos Cas, São Paulo, Brazil) and recording was performed using the

Dynaview software program (Kratos Cas, São Paulo, Brazil). The volunteer was asked to report if she felt any pain when pressure was applied [12,14].

The SF-36 questionnaire evaluates eight domains: physical functioning, role-physical, role-emotional, bodily pain, vitality, mental health, social functioning, and general health. The final score for each domain was obtained by adding the pre-established values for each of the answers selected by the participant. The final score for each domain ranged from 0 to 100, with 0 being the lowest score and 100 the highest [15,16].

Statistical Analysis

Sample size was calculated at 253 women in each group, with an alpha error of 0.05 and a beta error of 0.20. The demographic characteristics of the participants were evaluated using Student's *t*-test, the Mann-Whitney test and the χ^2 test, as appropriate. The χ^2 test was used to compare the presence of fibromyalgia between the groups. The total number of positive tender points (painful points) in the fibromyalgia evaluation and the eight domains in the SF-36 QoL questionnaire were compared between the two groups using the Mann-Whitney test. The total number of tender points was classified as 0 (no positive tender points) or ≥ 1 positive tender point and then compared with each one of the eight domains in the SF-36 QoL questionnaire using the Mann-Whitney test using the SPSS statistical software program, version 17.0. All values are shown as means \pm standard deviation (SD). Significance was established as $p < 0.05$.

Results

The final sample consisted of 510 volunteers, 257 in the endometriosis group (GI) and 253 in the group of women without endometriosis (GII). The mean (\pm SD) age of the women in was 34.4 ± 5.7 and 33.3 ± 6.2 years for the women in GI and GII, respectively ($p=0.03$). The BMI (kg/m^2) of the women was 25.4 ± 4.5 and 25.9 ± 4.2 for the women in GI and GII, respectively. Regarding to number of children, 60.3% of the women in GI were childless, whereas all the women in GII had had at least one child ($p<0.001$). Of the 257 women in GI, 89 had stage I or II endometriosis (GIa), while 168 had stage III or IV (GIb).

According to the 1990 ACR criteria [12,14], none of the women in either of the groups was diagnosed with fibromyalgia; however, according to the 2010 ACR criteria [13], two women were diagnosed with fibromyalgia in each group. In GI, there was one case in GIa and another in GIb. Of the 18 pressure points analysed, the mean total number of painful points in GI was 2.26 ± 2.59 compared to 1.84 ± 2.24 for GII ($p=0.104$). The mean total number of painful points in GIa was 2.28 ± 2.58 compared to 2.25 ± 2.61 for GIb ($p=0.992$). Almost half of the 510 women (42.5%) reported no pain at any of the points (0), while 10% experienced pain at 1 tender point, 22.7% at 2-3 tender points, 14.3% at 4-5 tender points, 7% at 6-7 tender points and 3.4% at 8-12 tender points.

There was a significant difference between the groups of women with and without endometriosis regarding to the final score for the eight domains of the SF-36; however, there were no differences between the groups of women with different grades of endometriosis (Table 1). Additionally, there was a significant difference ($p<0.005$) in GII when the total number of positive tender points

according to the 1990 ACR fibromyalgia classification was compared with each one of the eight domains in the SF-36 QoL questionnaire. In GI, GIa and GIb, a significant difference ($p < 0.005$) was found when the total number of positive tender points was compared with each one of the eight domains in the SF-36 QoL questionnaire, with the exception of the social functioning domain in all three groups and the mental health domain in GIa. In all the groups, it was found that the women with no pain at any of the points evaluated had higher scores in all the SF-36 domains compared to the women with one or more painful points.

Discussion

According to the 1990 ACR's fibromyalgia criteria [12,14], no cases were found in the present study. However, according to the 2010 ACR criteria [13], there were two cases in the endometriosis group and two among the women without endometriosis. These results contradict the findings of other studies that have reported a higher incidence of fibromyalgia in women with endometriosis [9,10].

Previous study [9] evaluated the prevalence of autoimmune, endocrine and rheumatologic diseases in 3,680 women with endometriosis and found a greater percentage of fibromyalgia (5.9% versus 3.4%) compared to the general American population. However, that survey was self-reported, which limits the findings and could be an explanation of the differences with the present study. Others [10] compared the incidence of fibromyalgia in 45 women with endometriosis and 21 without the disease. The study showed that 9% of the women with endometriosis had fibromyalgia, whereas none in the control group.

Up today, the cause of the association between endometriosis and fibromyalgia, remains unclear [17,18].

The presence of fibromyalgia differed according to which diagnostic criteria were used. When the 2010 ACR criteria [13] were applied, four cases of fibromyalgia were found, while, with the 1990 criteria [12], there were no cases of fibromyalgia. The 2010 criteria uses only a questionnaire, whereas the 1990 criteria consider fibromyalgia to be present only when diffuse pain has been present for more than three months and when there is pain in 11 or more of the 18 points tested [12,13]. The 2010 ACR criteria [12] have been considered to be inferior to the 1990 criteria, principally because they eliminate the evaluation of the tender points and increase the possibility of diagnostic confusion with other types of dysfunction [19-24].

The QoL of the women with endometriosis was poorer than that of the women without endometriosis [3,25-27]. QoL involves several aspects and the effect of endometriosis on each one is different. It has been described [3] that the effect of endometriosis principally affects *bodily pain*, *psychological* and *social functioning*. In our study, the lowest scores were found in the *pain* and *vitality* domains, followed by *mental health* and *social functioning*. In general the studies reported lower scores in the SF-36 questionnaire for the domains of *vitality*, *general and mental health*, *bodily pain*, and *role-emotional* [25,28,29].

The mean scores for each one of the eight domains of the SF-36 questionnaire for the women with and without endometriosis were higher than those reported from other studies [25,27-29] except for the domains of *bodily pain* [28] and *mental health* for the women with endometriosis [29], which were

lower. One study [30], found a significant difference between the SF-36 domains of *role-emotional* and *mental health* for the group with stage I/II endometriosis compared to the group with stage III/IV of the disease; however, we did not find significant differences between the two sub-groups. Recent studies have shown that the greater the pain, the poorer the QoL and vice-versa [28,29]. Our study showed that in all the groups evaluated, the volunteers who felt no pain at the fibromyalgia classification points defined in the 1990 criteria of the ACR [12,14] had higher scores in all the domains of the SF-36 questionnaire.

One of the strengths of the study was the number of cases involved and the fact that fibromyalgia was assessed in accordance both with the old and with the new ACR criteria [12-14]. In conclusion, the prevalence of fibromyalgia was similar among women with and without endometriosis, suggesting that there is no correlation between fibromyalgia and endometriosis. The QoL of the women with endometriosis was poorer than that of the women without the disease.

Declaration of interest

None of the authors declared any conflict of interest.

Funding

The study was partially funded (grant 573747/2008-3) by the Brazilian National Research Council (CNPq).

References

- [1] Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 1989;34:41-46.
- [2] Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, *et al.* The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012;27:1292–1299.
- [3] Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1787-1797.
- [4] Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:442-469.
- [5] Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obst Gynecol* 1984;64:151-154.
- [6] Liu DT, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:859-862.
- [7] Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
- [8] Matalliotakis I, Cakmak H, Matalliotakis M, Kappou D, Arici A. High rate of allergies among women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:291-293.

- [9] Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17:2715-2724.
- [10] Pasoto SG, Abrao MS, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfa E. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. *Am J Reprod Immunol* 2005;53:85-93.
- [11] Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-821.
- [12] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172.
- [13] Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62:600-610.
- [14] Haun MVA, Ferraz MB, Pollak DF. [Validation of the American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia in a Brazilian population]. *Rev Bras Reumatol* 1999;39:221-230.
- [15] Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
- [16] Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. [Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure]. *Rev Bras Reumatol* 1999;39:143-150.

- [17] Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001;76:223-231.
- [18] Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:2693-2697.
- [19] Thompson EN. Diagnostic criteria for fibromyalgia: comment on the article by Wolfe *et al.* *Arthritis Care Res* 2010;62:1674-1675.
- [20] Vanderschueren S, Van Wambeke P, Morlion B. Fibromyalgia: do not give up the tender point count too easily: comment on the article by Wolfe *et al.* *Arthritis Care Res* 2010;62:1675.
- [21] Staud R, Price DD, Robinson ME. The provisional diagnostic criteria for fibromyalgia: one step forward, two steps back: comment on the article by Wolfe, *et al.* *Arthritis Care Res* 2010;62:1675-1676.
- [22] Yunus MB, Aldag JC. The concept of incomplete fibromyalgia syndrome: comparison of incomplete fibromyalgia syndrome with fibromyalgia syndrome by 1990 ACR classification criteria and its implications for newer criteria and clinical practice. *J Clin Rheumatol* 2012;18:71-75.
- [23] Smythe HA. Unhelpful criteria sets for “diagnosis” and “assessment of severity” of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011;38:975-978.
- [24] Toda K. The modification of the American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia should be supplemented and revised. *J Rheumatol* 2011;38:2075.

- [25] Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress* 2008;11:390–397.
- [26] Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, *et al.* Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;96:366-373.
- [27] De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, *et al.* The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 2013. In press.
- [28] Minson FP, Abrão MS, Sardá Júnior J, Kraychete DC, Podgaec S, Assis FD. [Importance of quality of life assessment in patients with endometriosis]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2012;34:11-15.
- [29] Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, Delmar C, Arendt-Nielsen L. Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain* 2005;9:267-275.
- [30] Marques A, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med* 2004;49:115-120.

Table 1. Final score of the domains of the SF-36 questionnaire for the groups of women with and without endometriosis and those with grade I/II or III/IV endometriosis

SF-36 domains	With endometriosis	Without endometriosis	p-value	Stage I/II endometriosis	Stage III/IV endometriosis	p-value
Physical functioning	93.2 ± 12.2	96.0 ± 9.3	0.001	93.8 ± 10.4	92.8 ± 13.0	0.891
Role-Physical	72.8 ± 39.6	88.7 ± 26.1	<0.001	72.2 ± 39.4	73.1 ± 39.8	0.761
Bodily Pain	56.3 ± 22.6	68.8 ± 22.1	<0.001	57.4 ± 21.8	55.7 ± 23.1	0.441
General health	70.1 ± 26.0	79.9 ± 20.7	<0.001	69.0 ± 27.4	70.7 ± 25.2	0.907
Vitality	58.8 ± 21.9	64.1 ± 21.5	0.007	58.6 ± 21.2	58.9 ± 22.4	0.935
Social functioning	72.2 ± 28.8	82.0 ± 25.7	<0.001	73.6 ± 28.5	71.4 ± 29.0	0.587
Role-Emotional	69.4 ± 41.2	78.9 ± 35.7	0.007	70.0 ± 39.3	69.0 ± 42.3	0.913
Mental health	65.1 ± 20.7	70.2 ± 20.0	0.003	64.8 ± 20.3	65.2 ± 21.0	0.833

4.2. Artigo 2

Date: Sun, 22 Dec 2013 17:17:32 -0500

Subject: Submission Confirmation

Dear Dr. Bahamondes,

Your submission entitled "Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis" has been received by journal European Journal of Pain

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://eurjpain.edmgr.com/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Dr. Bettina Haake-Weber
Editorial Assistant
European Journal of Pain

Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis

Running head: Pain threshold and sleep quality in endometriosis

F. R. Nunes¹, J. M. Ferreira¹, L. Bahamondes^{1*}

¹ Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP) and the National Institute of Hormones and Women's Health, Campinas, SP, Brazil

*** Corresponding author**

Dr. Luis Bahamondes

Caixa Postal 6181

13084-971, Campinas, SP, Brazil

Telephone: +55-19-3289-2856; Fax: +55-19-3289-2440

E-mail: bahamond@caism.unicamp.br

Category: Original article

Funding sources: This study was partially funded by the Brazilian National Research Council (CNPq) (grant 573747/2008-3).

Conflict of interest disclosures: None of the authors have any conflict of interest to declare.

What's already known about this topic?

- Women with endometriosis frequently complain of pain, even in areas of the body unaffected by the disease.
- Few data are currently available on the quality of sleep of women with endometriosis and its correlation with pain.

What does this study add?

- This study assessed sleep quality and pain in women with and without endometriosis.
- Sleep quality was poorer and the pain threshold was lower in some body sites in women with endometriosis compared to women without the disease and there appears to be a link between sleep quality and pain.

Abstract

Background: Pain is a common complaint in women with endometriosis and can be influenced by many variables, including sleep disorders; however, no data are available on the sleep quality of women with endometriosis or on the correlation between sleep quality and pain.

Methods: The 510 volunteers included in this study were divided into two groups: 257 women with a laparoscopic and histopathological diagnosis of endometriosis and 253 women with no history of endometriosis and no endometriosis-related symptoms. The volunteers answered two questionnaires, the Post-Sleep Inventory to evaluate sleep quality and the International Physical Activity Questionnaire to assess their level of physical activity. Pain was evaluated using a Visual Analogue Scale (VAS) and women were also submitted to a physical examination during which their pain threshold was assessed at 20 different body sites.

Results: Sleep quality was significantly poorer in women with endometriosis compared to women without the disease. The pain threshold was significantly lower in some body sites in the women with endometriosis when compared to women without the disease; however, there was no difference in VAS pain score between the groups. The higher the VAS pain score, the lower the Post-Sleep Inventory score. Additionally, there was a significant positive correlation between the pain threshold at some body sites and sleep quality.

Conclusions: Sleep quality was poorer and the pain threshold at certain body sites was lower in the group of women with endometriosis.

Introduction

Endometriosis is the most frequent cause of chronic pelvic pain in women (Fauconnier and Chapron, 2005) and its symptoms include infertility, dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia, chronic lower abdominal pain and back pain (Farquhar, 2007). This disease incurs high costs. The annual mean expenditure with endometriosis was estimated at €9,579 per woman in nine European countries and in the United States, including costs related to medical care and loss of work productivity (Simoens et al., 2012).

Some studies have shown that women suffering from endometriosis have a lower pain threshold and more hyperalgesia compared to women without the disease, suggesting the presence of central sensitization in women with endometriosis (Bajaj et al., 2003; Laursen et al., 2005; Lamvu and Steege, 2006; Khachikyan et al., 2011a). It is also known that other factors such as poor sleep quality may contribute to the lower pain threshold (Moldofsky and Scarisbrick, 1976; Lentz et al., 1999).

Many questions about endometriosis remain to be answered, including how this disease affects the central nervous system, why the correlation between pain and the stage of the disease is poor (Lamvu and Steege, 2006; Rogers et al., 2013) and how endometriosis affects sleep quality. In light of the aforementioned factors and because it is important to acquire further knowledge on endometriosis, the aim of this study was to evaluate the pain threshold and sleep quality in women with and without endometriosis.

Methods

This study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Brazil. The protocol was approved by the Ethical Committee (protocol #1208/2010) and all the women signed an informed consent form before being admitted to the study.

A total of 510 volunteers were enrolled to the study and divided into two groups: Group I (GI), consisting of 257 women with a laparoscopic and histopathological diagnosis of endometriosis, and Group II (GII), which consisted of 253 women with no signs or symptoms of endometriosis (no infertility, dysmenorrhoea or dyspareunia). The women in GI were then divided into two sub-groups: women with endometriosis grade I or II (Group Ia, GIa) and women with endometriosis grade III or IV (Group Ib, GIb), classified in accordance with the 1996 revised criteria of the American Society for Reproductive Medicine (1997). GII consisted of women attending the clinic to obtain contraception.

All the women who fulfilled the criteria for inclusion in the study were provided with information and invited to participate. Volunteers over 18 years of age with a laparoscopic and histopathological diagnosis of endometriosis were recruited to participate in GI, while women over 18 years of age with no signs or symptoms of endometriosis were recruited to the study for inclusion in GII. Exclusion criteria consisted of pregnancy, recent physical trauma and skin lesions on any of the body areas to be examined during data collection. Other criteria were the use of analgesics, anti-inflammatories and/or muscle relaxants in the 24 hours preceding the study evaluation; use of corticosteroids in the

previous week; use of psychotropic drugs, GnRH analogues and/or hormone therapy for menopausal symptoms in the previous three months; history of hysterectomy or oophorectomy; or illicit drug use. Additionally, women reporting pain associated with active myofascial trigger points during physical examination, i.e. pain that moved or spread to a body region adjacent to that being examined, were excluded.

Volunteers in both groups were asked to complete two questionnaires: the Post-Sleep Inventory (PSI) (Webb et al., 1976) and the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Matsudo et al., 2001; Craig et al., 2003). The PSI is a 30-question survey in which the higher the final score the better the quality of sleep, while the IPAQ was used to classify the degree of physical activity performed by the women into low, moderate or high levels.

Pain was evaluated using a Visual Analogue Scale (VAS), consisting of a 10 cm line marked from 0 to 10 on which the extreme right hand side (10) represented unbearable pain and the extreme left hand side (0) represented no pain whatsoever (Howard, 2003). Volunteers were instructed to mark a spot on the line corresponding to their pain and were also submitted to a physical examination during which their pain threshold was evaluated at 20 different body sites.

Of the 20 body sites evaluated, 18 are the same as the tender point sites that form part of the American College of Rheumatology criteria for the classification of fibromyalgia (Wolfe et al., 1990). The points, which were evaluated bilaterally, were: occiput (at the suboccipital muscle insertions), low cervical (at the anterior aspects of the lower third of the sternocleidomastoid

muscle – intertransverse spaces at C5-C7), trapezius (at the midpoint of the upper border), supraspinatus (at origins, above the scapula spine near the medial border), second rib (lateral to the costochondral junctions, at the origin of the greater pectoral muscle), lateral epicondyle (2 cm distal to the epicondyles), gluteal (upper outer quadrants of the buttocks, at the anterior portion of the mid gluteal muscle), greater trochanter (posterior to the trochanteric prominence), and the knee (medial fat pad proximal to the joint line).

An additional two central points were assessed, one on the abdomen (at the midline, 4 cm below the umbilicus) and the other in the lumbar region (below the fifth lumbar vertebrae) (Laursen et al., 2005). All were evaluated with the volunteer seated on a bench with her hands on her thighs and her feet apart and resting on the floor, except for the greater trochanter, gluteal, abdomen and lumbar region points, which were evaluated with the woman in the orthostatic position with her feet apart.

Digital pressure was applied to the body sites in increments of 1kg/s up to 7.5 kg, using a load cell capped with a rubber stopper, placed between the investigator's finger and the evaluated body site (PBW load cell with digital display, IK 15 – Kratos Cas, São Paulo, Brazil). Data were recorded using the Dynaview software system (Kratos Cas). All the participants received previous training on the forearm to familiarize them with the procedure and ensure that they were able to judge their pain threshold appropriately. The volunteers were asked to report when the applied pressure was perceived as painful (pain threshold) at which time the investigator would stop applying pressure to that body site and record the pain threshold on a data collection form.

Statistical analysis

Sample size was calculated at 253 women in each group for an alpha error of 0.05 and a beta error of 0.20 (Pocock, 1987), based on the pain VAS standard deviation of the women with endometriosis of the study of Bajaj et al. (2003). The demographic characteristics of the participants such as age, body mass index (BMI; kg/m²) and number of children were evaluated using Student's t-test, the Mann-Whitney test and the χ^2 test, as appropriate. To analyze the pain threshold, the mean of the values obtained on the left and right sides of the body were used for each body site, thus resulting in 9 final values for the 18 body sites. The variables *pain threshold*, *PSI score* and *VAS pain score* were analyzed using the Mann-Whitney test. The IPAQ results for GI and GII and for the endometriosis subgroups were evaluated using the χ^2 test. The correlation between VAS pain score and PSI score and the correlation between pain thresholds and PSI score were assessed using Spearman's rank correlation. All values are shown as means \pm standard deviations (SD). The statistical analysis was performed using the SPSS statistical software program, version 17.0. Significance was established as $p < 0.05$.

Results

The final sample consisted of 510 volunteers, 257 in the endometriosis group (GI) and 253 in the group of women without endometriosis (GII). The mean (\pm SD) age of the women in GI was 34.4 ± 5.7 years compared to 33.3 ± 6.2 years for the women in GII ($p=0.03$). The mean BMI (kg/m²) of the women in GI

was 25.4 ± 4.5 compared to 25.9 ± 4.2 for the women in GII. With respect to the number of children, 60.3% of the women in GI were childless, whereas all the women in GII had had at least one child ($p < 0.001$). Women with endometriosis presented a higher educational level ($p = 0.007$). In GI, 22.2% presented up to 8 years of schooling, 46.3% between 9 and 11 years and 31.5% 12 or more years of schooling, while in GII, 31.2% presented up to 8 years, 48.2% 9-11 years and 20.6% 12 or more years of schooling. Of the 257 women in GI, 89 had stage I or II endometriosis (Gla), while 168 had stage III or IV (Glb).

The pain threshold was significantly lower in the greater trochanter and abdomen in the GI when compared to GII (Table 1). There was no significant difference in the pain threshold between Gla and Glb (Table 2). The mean VAS pain score was 1.56 ± 2.33 in GI and 1.24 ± 1.98 in GII ($p = 0.394$), with a mean score of 1.48 ± 2.28 in Gla and 1.60 ± 2.35 in Glb ($p = 0.974$).

Analysis of sleep quality, evaluated according to the PSI score, showed significantly lower scores in GI (5.68 ± 1.55) compared to GII (6.04 ± 1.62), ($p = 0.011$). However, there was no significant difference in mean PSI score between Gla (5.66 ± 1.62) and Glb (5.70 ± 1.52), ($p = 0.850$).

There was a significant difference between GI and GII with respect to participants' physical activity level, as measured by the IPAQ ($p = 0.031$). Physical activity level was classified as low in more women in GI (63.8%) than in GII (57.7%), and, conversely, it was classified as high in more women in GII (13%) than in GI (6.2%). A similar percentage of women in both groups (30% in GI and 29.2% in G2) had physical activity levels considered moderate. There was no difference in physical activity level between the endometriosis subgroups

($p=0.163$). In GIa, physical activity level was considered low in 60.7% of the volunteers, moderate in 36% and high in 3.4%, while in GIb physical activity level was considered low in 65.5%, moderate in 26.8% and high in 7.7%. There was a significant negative correlation between the VAS pain score and the PSI score in all the groups ($p<0.05$). The higher the VAS pain score, the lower the sleep quality score (Table 3).

Furthermore, there was a significant correlation between the PSI score and the pain threshold at some body sites. In GI, a correlation was found between the PSI score and the pain threshold at the following body sites: low cervical, trapezius, supraspinatus, knee, greater trochanter and lumbar region, while in GII this correlation was observed at the occiput, trapezius, supraspinatus, second costochondral junction, knee and abdomen. In GIa there was a correlation between PSI score and the pain threshold at the knee and lumbar region and in GIb in the low cervical, trapezius, supraspinatus and greater trochanter. All these correlations were positive, i.e. the higher the PSI score, the higher the pain threshold in that specific body site (Tables 4 and 5).

Discussion

Sleep quality was poorer in the women with endometriosis when compared to women without the disease. This finding is in agreement with previous reports in which women with endometriosis were found to have more sleep disorders compared to women without the disease (Khachikyan et al., 2011b). Moreover, other investigators (Nolan et al., 1992) identified sleep disorders in 72% of women with chronic pelvic pain, and Dunlap et al. (1998) found an increase in

stage 1 sleep, a reduction in rapid eye movement (REM) sleep, an increase in slow-wave sleep (SWS) and REM sleep-onset latencies in women with chronic pelvic pain compared to women without the disease.

The negative correlation found between PSI score and VAS pain score, as well as the positive correlation between PSI score and the pain threshold at six different body sites in the groups with and without endometriosis, highlight the relationship between poor sleep quality and musculoskeletal pain, tenderness and fatigue (Lentz et al., 1999; Moldofsky, 2001). Studies conducted with healthy individuals showed that disrupted sleep resulted in a reduction in the pain threshold and a higher incidence of musculoskeletal pain and muscle tenderness (Moldofsky and Scarisbrick, 1976; Lentz et al., 1999). In addition, Sayar et al. (2002) observed that in patients suffering from chronic neck pain, back pain and headaches, sleep quality was poorer compared to that of healthy individuals.

Furthermore, there is a vicious circle involving sleep disorders and chronic pain, in which one condition maintains and intensifies the other. In other words, pain interferes negatively with the quality of sleep; however, sleep disturbances also contribute to the onset of pain (Moldofsky, 2001; Lautenbacher et al., 2006). A reduction in VAS pain score and an improvement in the quality of sleep have also been reported in women with endometriosis following an 8-week course of treatment with melatonin (Schwertner et al., 2013).

The pain threshold was significantly lower in the greater trochanter and abdomen in the women with endometriosis compared to the group of women

without the disease. Although there was no difference in the VAS pain score between the groups, the reduction in the pain threshold found in the women with endometriosis is in agreement with reports from other studies. A study conducted to evaluate visceral hypersensitivity using a rectal balloon reported a lower pain threshold in women with endometriosis compared to those without the disease (Issa et al., 2012). In addition, Khachikyan et al. (2011a) observed an exaggerated response to painful stimuli in women with endometriosis, as shown by a lower pain threshold and the more frequent occurrence of allodynia and hyperalgesia in these women compared to women without endometriosis.

Laursen et al. (2005) observed that the pain threshold of women with endometriosis was lower than that of women without the disease. Furthermore, another study (Bajaj et al., 2003) found a greater intensity of pain, a larger area affected by pain and a lower pain threshold in women with endometriosis compared to healthy women after an intramuscular hypertonic saline injection into the first dorsal interosseous muscle of the hand. Those findings showed that endometriosis is associated with central sensitization of the neural structures involved in pain perception, which occurs as a consequence of biochemical, cellular and molecular disorders of the pain perception mechanisms (Coderre et al., 1993).

Central sensitization may be the consequence of persistent nociceptive input from endometrial tissues (Evans et al., 2007) and the neural “cross-talk” mechanism contributes to this central sensitization, since the afferent activation of an anatomical structure affects the output efferent of another structure (Lamvu and Steege, 2006).

There were no significant differences in the pain threshold, in VAS pain score or in PSI score between G1a and G1b, and these results are in agreement with the findings of a previous study (Issa et al., 2012) in which no difference was found in the pain threshold between women with endometriosis stages I-II and those with stages III- IV. Other investigators have also failed to find any correlation between the stages of endometriosis and the severity of pain (Stovall et al., 1997; Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi, 2001).

The level of physical activity was significantly different between women with and without endometriosis. More women with endometriosis were classified as having a low level of physical activity compared to the group without the disease, whereas a high level of physical activity was more common in the group of women without endometriosis. The women whose level of physical activity was deemed moderate were fairly equally divided between the two groups. Performing physical activity regularly can contribute towards relieving sleep disorders (Sherrill et al., 1998) and consequently may improve the quality of sleep. The combination of sleep education and walking three times a week was found to improve sleep quality and vitality in adults with chronic sleep complaints (Gebhart et al., 2011). Therefore, patients with endometriosis should be encouraged to exercise during treatment.

The fact that a maximum pressure of 7.5 kg was used to assess the pain threshold could be considered a limitation of the present study. Even if the woman reported no pain up to that maximum pressure value, evaluation ended at that moment at that body site, with 7.5 kg then being considered the pain threshold. However, greater pressure could not be used due to the risk of

injuring the volunteer. Also, the strengths of the study lie in the number of cases involved and the fact that the pain threshold was assessed at several body sites, thus ensuring broader results.

In conclusion, sleep quality was poorer and the pain threshold was lower at some body sites in the women with endometriosis compared to those without the disease. These results highlight the need for more comprehensive care for women with endometriosis, which could be accomplished through a multidisciplinary approach.

Author contributions

FRN and LB conceived the idea for the study and FRN and JMF collected the data. All authors interpreted and discussed the results and provided suggestions to be incorporated into the manuscript. All authors read the first version of the manuscript, provided input and agreed on its final version.

References

- American Society for Reproductive Medicine. (1997). Revised American Society Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 67, 817-821.
- Bajaj, P., Bajaj, P., Madsen, H., Arendt-Nielsen, L. (2003). Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain* 4, 372-380.

- Coderre, T.J., Katz, J., Vaccarino, A.L., Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 52, 259-285.
- Craig, C.L., Marshall, A.L., Sjöström, M., Bauman, A.E., Booth, M.L., Ainsworth, B.E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J.F., Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 35, 1381-1395.
- Dunlap, K.T., Yu, L., Fisch, B.J., Nolan, T.E. (1998). Polysomnographic characteristics of sleep disorders in chronic pelvic pain. *Prim Care Update Ob/Gyns* 5, 195.
- Evans, S., Moalem-Taylor, G., Tracey, D.J. (2007). Pain and endometriosis. *Pain* 132, S22-S25.
- Farquhar, C. (2007). Endometriosis. *BMJ* 334, 249-253.
- Fauconnier, A., Chapron, C. (2005). Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Human Reproduction Update* 11, 595-606.
- Gebhart, C., Erlacher, D., Schredl, M. (2011). Moderate exercise plus sleep education improves self-reported sleep quality, daytime mood, and vitality in adults with chronic sleep complaints: awaiting list-controlled trial. *Sleep Disorders* 1-10. doi:10.1155/2011/809312.
- Gruppo Italiano per lo Studio dell'endometriosi. (2001). Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Human Reprod* 16, 2668-2671.
- Howard, F.M. (2003). Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 101, 594-611.

- Issa, B., Onon, T.S., Agrawal, A., Shekhar, C., Morris, J., Hamdy, S., Whorwell, P.J. (2012). Visceral hypersensitivity in endometriosis: a new target for treatment? *Gut* 61, 367-372.
- Khachikyan, I., Sinaii, N., Shah, J., Ortiz, R., Segars, J., Stratton, P. (2011a). CNS sensitization and myofascial dysfunction in patients with endometriosis and chronic pelvic pain. *Reprod Sci* 18, 192A-193A.
- Khachikyan, I., Ortiz, R., Sinaii, N., Shah, J., Segars, J., Stratton, P. (2011b). All chronic pelvic pain is not the same: quality of life symptoms in women with endometriosis-associated pain differ from symptoms in chronic pelvic pain due to other causes. *Reprod Sci* 18, 193A.
- Lamvu, G., Steege, J.F. (2006). The anatomy and neurophysiology of pelvic pain. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 13, 516–522.
- Lautenbacher, S., Kundermann, B., Krieg, J.C. (2006). Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 10, 357-369.
- Laursen, B.S., Bajaj, P., Olesen, A.S., Delmar, C., Arendt-Nielsen, L. (2005). Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain* 9, 267-275.
- Lentz, M.J., Landis, C.A., Rothermel, J., Shaver, J.L.F. (1999). Effects of selective slow sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 26, 1586-1592.
- Matsudo, S., Araújo, T., Matsudo, V., Andrade, D., Andrade, E., Oliveira, L.C., Braggion, G. (2001). International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. *Ativ Física e Saúde* 6, 5-18.
- Moldofsky, H. (2001). Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 5, 385-396.

Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976; 38 (1): 35-44.

Nolan, T.E., Metheny, W.P., Smith, R.P. (1992). Unrecognized association of sleep disorders and depression with chronic pelvic pain. *South Med J* 85, 1181-1183.

Pocock, S.J. (1987). *Clinical trials – a practical approach* (Chichester: John Wiley and Sons).

Rogers, P.A., D'Hooghe, T.M., Fazleabas, A., Giudice, L.C., Montgomery, G.W., Petraglia, F., Taylor, R.N. (2013). Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis In Montpellier, France. *Reprod Sci* 20, 483-499.

Sayar, K., Arikan, M., Yontem, T. (2002). Sleep quality in chronic pain patients. *Can J Psychiatry* 47, 844-848.

Schwertner, A., Conceição dos Santos, C.C., Costa, G.D., Deitos, A., de Souza, A., de Souza, I.C., Torres, I.L., da Cunha Filho, J.S., Caumo, W. (2013). Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 154, 874-881.

Sherrill, D.L., Kotchou, K., Quan, S.F. (1998). Association of physical activity and human sleep disorders. *Arch Intern Med* 158, 1894-1898.

Simoens, S., Dunselman, G., Dirksen, C., Hummelshoj, L., Bokor, A., Brandes, I., Brodsky, V., Canis, M., Colombo, G.L., DeLeire, T., Falcone, T., Graham, B., Halis, G., Horne, A., Kanj, O., Kjer, J.J., Kristensen, J., Lebovic, D., Mueller, M., Vigano, P., Wulschleger, M., D'Hooghe, T. (2012). The burden of

endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 27, 1292–1299.

Stovall, D.W., Bowser, L.M., Archer, D.F., Guzick, D.S. (1997). Endometriosis-associated pelvic pain: evidence for an association between the stage of disease and a history of chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 68, 13-18.

Webb, W.B., Bonnet, M., De Jong, G.D. (1976). “A post-sleep inventory.” *Percept Mot Skills* 43, 987-993.

Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., Tugwell, P., Campbell, S.M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A.G., Farber, S.J., Fiechtner, J.J., Michael Franklin, C., Gatter, R.A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A.S., Masi, A.T., McCain, G.A., John Reynolds, W., Romano, T.J., Jon Russell, I., Sheon, R.P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 33, 160-172.

Legends

Table 1. Pain thresholds at all the body sites assessed in the women with and without endometriosis.

Table 2. Pain thresholds at all the body sites assessed in the women with different stages of endometriosis.

Table 3. Correlation between the pain visual analogue scale (VAS) and the Post-Sleep Inventory (PSI) score in women with and without endometriosis and with different stages of the disease.

Table 4. Correlation between Post-Sleep Inventory (PSI) score and pain threshold in women with and without endometriosis.

Table 5. Correlation between Post-Sleep Inventory (PSI) score and pain threshold in women with different stages of endometriosis.

Table 1. Pain threshold at all the body sites assessed in women with and without endometriosis.

Body sites	With endometriosis n=257	Without endometriosis n=253	p-value
Occiput	3.98±0.70	4.09±0.73	0.159
Low cervical	3.64±0.93	3.59±1.06	0.376
Trapezius	5.38±1.06	5.55±1.16	0.088
Supraspinatus	6.02±1.06	6.09±1.14	0.297
Second costochondral joint	4.23±0.84	4.32±0.93	0.390
Lateral epichondyle	6.04±1.02	6.04±1.11	0.804
Knee	6.98±0.81	7.04±0.86	0.123
Greater trochanter	7.23±0.59	7.36±0.42	0.001
Gluteal	7.31±0.58	7.37±0.39	0.791
Abdomen	2.25±0.71	2.44±0.57	<0.001
Lumbar region	6.86±1.10	6.99±0.96	0.098

Table 2. Pain thresholds at all the body sites assessed in the women with different stages of endometriosis.

Body sites	Endometriosis stage I-II	Endometriosis stage III-IV	p-value
	n=89	n=168	
Occiput	3.96±0.62	3.99±0.74	0.933
Low cervical	3.62±0.95	3.65±0.92	0.535
Trapezius	5.51±1.10	5.31±1.04	0.181
Supraspinatus	5.96±1.10	6.06±1.04	0.528
Second costochondral joint	4.34±0.89	4.18±0.81	0.139
Lateral epichondyle	6.04±1.01	6.04±1.03	0.781
Knee	7.05±0.73	6.94±0.85	0.270
Greater trochanter	7.23±0.66	7.23±0.55	0.199
Gluteal	7.33±0.52	7.29±0.62	0.854
Abdomen	2.32±0.55	2.21±0.79	0.052
Lumbar region	7.04±0.81	6.76±1.22	0.115

Table 3. Correlation between the pain visual analogue scale (VAS) and the Post-Sleep Inventory (PSI) score in women with and without endometriosis and with different stages of the disease.

Pain VAS x PSI	p	Spearman's rho
With endometriosis (n=257)	<0.001	-0.311
Without endometriosis (n=253)	<0.001	-0.337
Endometriosis stage I-II (n=89)	0.006	-0.289
Endometriosis stage III-IV (n=168)	<0.001	-0.319

Table 4. Correlation between Post-Sleep Inventory (PSI) score and pain threshold in women with and without endometriosis.

Pain threshold points x PSI	With endometriosis n=257		Without endometriosis n=253	
	p	Spearman's rho	p	Spearman's rho
Occiput	0.158	0.088	0.001	0.207
Low cervical	0.001	0.213	0.053	0.122
Trapezius	0.003	0.183	<0.001	0.217
Supraspinatus	0.02	0.145	0.006	0.173
Second costochondral joint	0.143	0.092	0.006	0.171
Lateral epichondyle	0.097	0.104	0.123	0.097
Knee	0.005	0.174	0.01	0.163
Greater trochanter	0.001	0.205	0.253	0.072
Gluteal	0.532	0.039	0.085	0.108
Abdomen	0.126	0.096	<0.001	0.235
Lumbar region	0.021	0.143	0.078	0.111

Table 5. Correlation between Post-Sleep Inventory (PSI) score and pain threshold in women with different stages of endometriosis.

Pain threshold points x PSI	Endometriosis stage I-II n=89		Endometriosis stage III-IV n=168	
	p	Spearman's rho	p	Spearman's rho
Occiput	0.412	0.088	0.233	0.092
Low cervical	0.076	0.189	0.003	0.231
Trapezius	0.465	0.078	0.001	0.252
Supraspinatus	0.472	0.077	0.02	0.179
Second costochondral joint	0.756	0.033	0.177	0.105
Lateral epichondyle	0.216	0.133	0.379	0.068
Knee	0.011	0.269	0.09	0.131
Greater trochanter	0.054	0.205	0.007	0.209
Gluteal	0.895	-0.14	0.353	0.072
Abdomen	0.188	0.141	0.364	0.071
Lumbar region	0.047	0.211	0.126	0.118

5. Discussão

No presente estudo, não houve casos de fibromialgia, de acordo com a classificação de fibromialgia do ACR de 1990 (20,21). E, segundo os critérios de 2010 (44), houve dois casos de fibromialgia no grupo com endometriose e dois no grupo sem a doença. Esses resultados contrariam os estudos que observaram maior prevalência de fibromialgia em mulheres com endometriose (17,19).

Sinaii et al. (17) encontraram maior prevalência de fibromialgia nas mulheres com endometriose do que na população americana em geral (5,9% versus 3,4%, respectivamente). Entretanto, a metodologia utilizada nessa pesquisa - um questionário autopreenchível enviado por correspondência - tornou limitada a valoração dos resultados. Adicionalmente, Pasoto et al. (19) encontraram fibromialgia em 9% das mulheres com endometriose e em nenhuma do grupo de controle.

De acordo com Nothnick (48), há várias características comuns entre doenças autoimunes e endometriose, como dano tecidual, ativação policlonal de linfócitos B, anormalidades imunológicas nos linfócitos B e T, envolvimento de múltiplos órgãos, ocorrência familiar, possíveis fatores ambientais envolvidos, base genética e alterações da apoptose. Entretanto, outros autores

(18) não encontraram diferença na prevalência de doenças autoimunes e disfunções da tireóide em mulheres com e sem endometriose.

Observou-se que a prevalência de fibromialgia foi diferente com os dois critérios diagnósticos utilizados. De acordo com os critérios de 2010 do ACR, foram diagnosticadas quatro mulheres com fibromialgia, e segundo os de 1990, nenhuma mulher foi diagnosticada. Possivelmente essa diferença está relacionada com a metodologia de cada um dos critérios diagnósticos. O critério de 2010 utiliza-se somente de questionário, enquanto o de 1990 considera a presença de fibromialgia quando há dor difusa há mais de 3 meses e dor em ao menos 11 dos 18 *tender points* (21,44). Vale ressaltar que os critérios do ACR de 2010 foram considerados por diversos autores como inferiores aos de 1990, principalmente pela ausência de avaliação dos *tender points*, e por aumentarem a possibilidade de confusão diagnóstica com outras disfunções, como a síndrome da dor miofascial (49,50,51,52,53,54).

A qualidade de vida em mulheres com endometriose foi pior do que nas mulheres sem a doença, o que corrobora outros estudos (36,55,56,57,58,59).

A endometriose impacta diferentemente em cada um dos aspectos da qualidade de vida. De acordo com a revisão da literatura de Gao et al. (36) a endometriose afeta principalmente os domínios dor, psicológico e função social da qualidade de vida.

No nosso estudo, os escores médios dos domínios do SF-36 variaram de 56 a 93 no grupo com endometriose e de 64 a 96 no grupo sem a doença. No grupo com endometriose os piores escores foram observados nos domínios dor e vitalidade, seguidos pela saúde mental e aspectos sociais. Minson et al. (60)

encontraram menores escores do SF-36 no domínio vitalidade, seguido pela saúde mental, dor e aspectos emocionais. Além disso, outros autores (29) observaram menores escores nos domínios dor, estado geral de saúde e vitalidade, enquanto no estudo de Petrelluzzi et al. (55) os menores escores foram observados na vitalidade, saúde mental e dor.

Os escores médios de cada um dos oito domínios do SF-36 nos grupos com endometriose e sem a doença foram maiores do que os encontrados nos demais estudos (55,59,60), exceto nos domínios dor (60) e saúde mental das mulheres com endometriose (29). Apenas um estudo (55) observou escores maiores no grupo de controle do que os encontrados no presente estudo, nos domínios dor, estado geral de saúde, aspectos emocionais e saúde mental.

Um estudo (61) realizado no mesmo local desta pesquisa (CAISM da UNICAMP) avaliou a qualidade de vida, por meio do SF-36, em 60 mulheres com endometriose e mostrou escores menores do que os resultados do atual estudo, em todos os domínios da qualidade de vida. Os autores observaram os menores escores nos domínios aspectos físicos e emocionais. As divergências entre as pesquisas estão provavelmente relacionadas às diferenças metodológicas. Na presente pesquisa, excluímos as mulheres que tivessem utilizado medicamentos como analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares, corticóides e psicotrópicos, próximo a data da coleta. Como decorrência de tal exclusão, é plausível que a amostra estudada apresente maiores escores de qualidade de vida.

No presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas no resultado do SF-36 nos dois subgrupos com endometriose, corroborando os

resultados de Minson et al. (60). No entanto, alguns autores (61) encontraram diferença significativa entre os domínios aspectos emocionais e saúde mental do SF-36 do grupo com endometriose estádios I-II, quando comparado ao grupo com estádios III-IV.

Estudos recentes mostraram correlação negativa entre dor e qualidade de vida, ou seja, quanto maior a dor, pior a qualidade de vida (29,60,62). Nosso estudo mostrou que, em todos os grupos avaliados, as voluntárias que não apresentaram dor nos pontos corporais da classificação de fibromialgia do ACR de 1990 (20,21), apresentaram escores maiores em todos os domínios do SF-36, quando comparadas com as voluntárias que apresentaram dor em um ou mais pontos avaliados, confirmando os achados dos demais estudos.

Houve pior qualidade do sono em mulheres com endometriose quando comparadas com as mulheres sem a doença. Esse resultado corrobora o único estudo encontrado na literatura que avaliou o sono das mulheres com endometriose (63) e que mostrou que essas mulheres tinham mais dificuldade em dormir adequadamente. Ademais, outros autores (64) constataram distúrbios do sono em 72% das mulheres com dor pélvica crônica e Dunlap et al. (65) observaram aumento no estágio 1 do sono, redução do estágio de movimento rápido dos olhos (*rapid eye movement* - REM), aumento do sono de ondas lentas (*slow wave sleep*) e latência do início do sono REM em mulheres com dor pélvica crônica quando comparadas com mulheres sem a doença.

A correlação negativa entre o escore do IS e a EVA de dor, bem como a correlação positiva encontrada entre o escore do IS e os limiares de dor de seis pontos corpóreos nos grupos com e sem endometriose, evidencia a ligação

entre má qualidade do sono e dor musculoesquelética (33,66). Estudos com indivíduos saudáveis mostraram que a interrupção do sono reduz o limiar doloroso e aumenta a dor musculoesquelética (32,33). Além disso, Sayar et al. (67) observaram que pacientes com dor crônica em diferentes regiões corporais, como pescoço, costas e cabeça, apresentavam pior qualidade do sono do que indivíduos saudáveis.

Há um círculo vicioso entre distúrbios do sono e dor crônica, na medida em que cada um dos fatores mantém e amplificam o outro. Em outras palavras, a dor interfere negativamente na qualidade do sono, e, por sua vez, os distúrbios do sono contribuem para o desencadeamento da dor (66,68).

Em relação ao limiar de dor, houve uma significativa redução em mulheres com endometriose no trocânter maior e no abdome, quando comparadas com o grupo sem a doença. Contudo, não houve diferença no resultado da EVA de dor entre os grupos. A redução do limiar de dor encontrada em mulheres com endometriose está de acordo com outros estudos. Em um estudo no qual foi avaliada a hipersensibilidade visceral por meio de um balão retal, constatou-se limiar de dor mais baixo em mulheres com endometriose, quando comparadas com outras sem a doença (69). Além, Khachikyan et al. (31) observaram uma resposta exagerada a estímulos dolorosos em mulheres com endometriose, evidenciada por limiares de dor menores e ocorrência mais frequente de alodínea e hiperalgesia nessas mulheres, quando comparadas com mulheres sem endometriose.

Laursen et al. (29) observaram que mulheres com endometriose possuíam menor limiar doloroso do que as sem a doença. Nesse mesmo

sentido, Bajaj et al. (28), utilizando injeção de solução salina nos músculos multífido e primeiro interósseo dorsal de mulheres com e sem endometriose, observaram maior intensidade dolorosa, área da dor e hipersensibilidade a pressão no primeiro interósseo dorsal em mulheres com endometriose. Isto mostrou que a presença de endometriose está associada a uma sensibilização central das estruturas neurais envolvidas na percepção da dor, devido a alterações bioquímicas, celulares e moleculares dos mecanismos de percepção da dor, geradas inicialmente por estímulos nocivos no tecido periférico (70).

A sensibilização central pode ocorrer como consequência de persistentes estímulos nociceptivos do tecido endometrial (71) e o mecanismo de *cross-talk* neural contribui para essa sensibilização central, visto que a ativação das vias aferentes de uma estrutura anatômica pode afetar as vias eferentes de outra estrutura (30).

Não houve diferenças significativas nos limiares dolorosos, EVA de dor e escores do IS entre os subgrupos com diferentes estádios de endometriose, e esses resultados corroboraram as conclusões de Issa et al. (69), que não constataram diferenças entre os limiares dolorosos de mulheres com endometriose estádios I-II e aquelas com estádios III-IV. Do mesmo modo, outros autores não encontraram correlação entre os estádios de endometriose e a intensidade da dor (10,11).

O nível de atividade física foi significativamente diferente entre mulheres com e sem endometriose. Mulheres com nível de atividade física baixo foram mais frequentes no grupo com endometriose, se comparado ao grupo sem a doença e, mulheres com nível de atividade física alto foram mais comuns no

grupo sem endometriose. Nada obstante, a proporção de mulheres com nível de atividade física moderado foi semelhante nos dois grupos. Realizar atividade física regularmente pode contribuir para aliviar os distúrbios de sono (72) e, conseqüentemente, melhorar a qualidade do sono. Similarmente, Gebhart et al. (73) constataram que orientações sobre higiene do sono associadas a caminhada três vezes por semana melhoraram a qualidade do sono e a vitalidade de adultos com distúrbios de sono. Portanto, a realização de atividade física deve ser incentivada durante o tratamento da endometriose.

Possíveis limitações deste estudo estão relacionadas às características da população estudada, como o fato da maioria das mulheres com endometriose apresentar graus mais avançados da doença, o que provavelmente está relacionado ao local de recrutamento destas voluntárias, um centro terciário de saúde, que geralmente atende casos mais graves de endometriose. Outra limitação é a homogeneidade da amostra, devido aos fatores de exclusão utilizados, principalmente às restrições ao uso de alguns medicamentos no período precedente a coleta dos dados. Provavelmente estes fatos reduziram a generalização dos resultados. Por conseguinte, os dados obtidos neste estudo devem ser externalizados com cautela, pois podem não representar toda a população com endometriose. Destaca-se ainda a questão da pressão máxima (7,5 Kg) utilizada para avaliar o limiar de dor, tendo em vista que, após atingir esse valor máximo, ainda que a mulher não se queixasse de dor, a avaliação era interrompida e 7,5 Kg de pressão era considerado como valor do limiar doloroso. Contudo, a pressão não poderia ser maior, em razão do risco de lesionar a voluntária. Por outro lado, os pontos fortes do estudo

residem no número de voluntárias avaliadas e no fato do limiar doloroso ter sido avaliado em diversos pontos corporais, assegurando um resultado mais amplo.

Nossos resultados evidenciam a necessidade de tratamentos mais abrangentes para mulheres com endometriose, o que poderia ser alcançado por meio de tratamento multidisciplinar.

6. Conclusões

- A prevalência de fibromialgia foi baixa e similar entre as mulheres com e sem endometriose e entre os subgrupos com diferentes estádios de endometriose.
- O limiar doloroso foi significativamente menor no trocânter maior e no abdome das mulheres com endometriose do que das mulheres sem a doença. Entretanto, não houve diferença no limiar doloroso entre os subgrupos com diferentes estádios de endometriose.
- Não houve diferença na EVA de dor entre os grupos.
- A qualidade de sono foi pior nas mulheres com endometriose quando comparadas às sem a doença e não houve diferença na qualidade de sono entre os subgrupos com diferentes estádios de endometriose. Foi observada, em todos os grupos, correlação negativa entre a EVA de dor e o escore de qualidade de sono e correlação positiva entre o limiar de dor de alguns pontos corporais e a qualidade de sono.
- A qualidade de vida das mulheres com endometriose foi pior do que das mulheres sem a doença. Entretanto, não houve diferença na qualidade de vida entre os subgrupos com diferentes estádios de endometriose.

7. Referências Bibliográficas

1. Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 1989; 34: 41-6.
2. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reprod* 2005; 20: 2698-704.
3. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 595–606.
4. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2007; 334: 249-253.
5. Adamson GD. Diagnosis and clinical presentation of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 568-9.
6. American Fertility Society. Classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1979; 32: 633-4.
7. American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification for endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 351-2.
8. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21.

9. Perper MM, Nezhat CH, Goldstein H, Nezhat CH, Nezhat C. Dysmenorrhea is related to the number of implants in endometriosis patients. *Fertil Steril* 1995; 63: 500-3.
10. Stovall DW, Bowser LM, Archer DF, Guzick DS. Endometriosis-associated pelvic pain: evidence for an association between the stage of disease and a history of chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 1997; 68: 13-8.
11. Gruppo Italiano per lo Studio dell'endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Human Reprod* 2001; 16: 2668-71.
12. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 442-69.
13. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obst Gynecol* 1984; 64:151-4.
14. Liu DT, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 859-62.
15. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
16. Matalliotakis I, Cakmak H, Matalliotakis M, Kappou D, Arici A. High rate of allergies among women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 291-3.

17. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 2715-24.
18. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22: 2693-7.
19. Pasoto SG, Abrao MS, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfa E. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 85-93.
20. Haun MVA, Ferraz MB, Pollak DF. Validação dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1990) para classificação da fibromialgia, em uma população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1999; 39: 221-30.
21. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
22. Cavalcante AB, Sauer JF, Chalot SD, Assumpção A, Lage LV, Matsutani A et al. A prevalência de fibromialgia: uma revisão de literatura. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46: 40-8.
23. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31: 594-7.

24. Nogueira AA, Reis FJC, Poli Neto OB. Abordagem da dor pélvica crônica em mulheres. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28: 733-40.
25. Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MIJ. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anesthesia* 1976; 31: 1191-8.
26. Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain* 1987; 30: 115-26.
27. Vanderweën L, Osstendorp RAB, Duquet PVW. Pressure algometry in manual therapy. *Manual Therapy* 1996; 1: 258-65.
28. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain* 2003; 4: 372-80.
29. Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, Delmar C, Arendt-Nielsen L. Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain* 2005; 9: 267-75.
30. Lamvu G, Steege JF. The anatomy and neurophysiology of pelvic pain. *J Min Invasive Gynecol* 2006; 13: 516-22.
31. Khachikyan I, Sinaii N, Shah J, Ortiz R, Segars J, Stratton P. CNS sensitization and myofascial dysfunction in patients with endometriosis and chronic pelvic pain. *Reprod Sci* 2011; 18: 192A-193A.
32. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976; 38: 35-44.

33. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JLF. Effects of selective slow sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999; 26: 1586-92.
34. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44: 222-30.
35. Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint Bone Spine* 2008; 75:397-402.
36. Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1787-97.
37. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012; 27: 1292–9.
38. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Giudice LC, Montgomery GW, Petraglia F et al. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis In Montpellier, France. *Reprod Sci* 2013; 20: 483-99.
39. Pocock SJ. *Clinical trials – a practical approach*. Chichester: John Wiley and Sons; 1987.
40. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). *Medical Care* 1992; 30: 473-83.

41. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 3: 143-50.
42. Webb WB, Bonnet M, De Jong GD. "A post-sleep inventory." *Percept Mot Skills* 1976; 43: 987-93.
43. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC et al. Questionário Internacional de atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Ativ Física e Saúde* 2001; 6: 5-18.
44. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 600-10.
45. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 9: 1127-31.
46. Howard FM. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 594-611.
47. Marques AP, Ferreira EAG, Matsutani LA, Pereira CAB, Assumpção A. Quantifying pain threshold and quality of life of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 266-71.
48. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223-31.
49. Thompson EN. Diagnostic criteria for fibromyalgia: comment on the article by Wolfe et al. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1674-5.

50. Vanderschueren S, Van Wambeke P, Morlion B. Fibromyalgia: do not give up the tender point count too easily: comment on the article by Wolfe et al. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1675.
51. Staud R, Price DD, Robinson ME. The provisional diagnostic criteria for fibromyalgia: one step forward, two steps back: comment on the article by Wolfe, et al. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1675-6.
52. Smythe HA. Unhelpful criteria sets for “diagnosis” and “assessment of severity” of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; 38: 975-8.
53. Toda K. The modification of the American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia should be supplemented and revised. *J Rheumatol* 2011; 38: 2075.
54. Yunus MB, Aldag JC. The concept of incomplete fibromyalgia syndrome: comparison of incomplete fibromyalgia syndrome with fibromyalgia syndrome by 1990 ACR classification criteria and its implications for newer criteria and clinical practice. *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 71-5.
55. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress* 2008; 11: 390–7.
56. Tripoli TM, Sato H, Sartori MG, de Araujo FF, Girão MJ, Schor E. Evaluation of quality of life and sexual satisfaction in women suffering from chronic pelvic pain with or without endometriosis. *J Sex Med* 2011; 8: 497-503.
57. Fourquet J, Báez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil Steril* 2011; 96: 107-12.

58. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, D'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011; 96: 366-73.
59. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, WERF EndoCost Consortium et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 2013; 28: 2677-85.
60. Minson FP, Abrão MS, Sardá Júnior J, Kraychete DC, Podgaec S, Assis FD. Importância da avaliação da qualidade de vida em pacientes com endometriose. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2012; 34: 11-5.
61. Marques A, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med* 2004; 49: 115-20.
62. Souza CA, Oliveira LM, Scheffel C, Genro VK, Rosa V, Chaves MF et al. Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis - a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 41.
63. Khachikyan I, Ortiz R, Sinaii N, Shah J, Segars J, Stratton P. All chronic pelvic pain is not the same: quality of life symptoms in women with endometriosis-associated pain differs from symptoms in chronic pelvic pain due to other causes. *Reprod Sci* 2011b; 18: 193A.

64. Nolan TE, Metheny WP, Smith RP. Unrecognized association of sleep disorders and depression with chronic pelvic pain. *South Med J* 1992; 85: 1181-3.
65. Dunlap KT, Yu L, Fisch BJ, Nolan TE. Polysomnographic characteristics of sleep disorders in chronic pelvic pain. *Prim Care Update Ob Gyns* 1998; 5: 195.
66. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001; 5: 385-96.
67. Sayar K, Arikan M, Yontem T. Sleep quality in chronic pain patients. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 844-8.
68. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev.* 2006; 10: 357-69.
69. Issa B, Onon TS, Agrawal A, Shekhar C, Morris J, Hamdy S et al. Visceral hypersensitivity in endometriosis: a new target for treatment? *Gut* 2012; 61: 367-72.
70. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
71. Evans S, Moalem-Taylor G, Tracey DJ. Pain and endometriosis. *Pain* 2007; 132: S22-S25.
72. Sherrill DL, Kotchou K, Quan SF. Association of physical activity and human sleep disorders. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1894-8.
73. Gebhart C, Erlacher D, Schredl M. Moderate exercise plus sleep education improves self-reported sleep quality, daytime mood, and vitality in adults

with chronic sleep complaints: awaiting list-controlled trial. *Sleep Disorders* 2011; 1-10. doi:10.1155/2011/809312.

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº no estudo:

**Limiar de dor e qualidade de sono em mulheres com endometriose e
relação com o estágio da doença**
Pesquisadora Responsável: Fabiana Roberta Nunes

Eu, _____, documento de identidade nº _____, fui informada que a finalidade do estudo que está sendo realizado é melhorar o conhecimento a respeito da dor e da qualidade de vida e do sono em mulheres com e sem endometriose.

Entendo que serei entrevistada para fornecer informações sobre idade e dor e responderei três questionários (questionário de qualidade de vida SF-36, Inventário do Sono e Questionário internacional de Atividade Física). Além disso, serão verificados o peso e altura. Será realizado um exame físico, pressionando duas vezes 20 pontos do corpo, com auxílio de um equipamento que ficará entre o dedo a pesquisadora e a minha pele (equipamento usado para mensurar a pressão aplicada nos pontos). Na primeira vez será feita uma pressão rápida e constante e da segunda uma pressão crescente. Estes procedimentos vão durar aproximadamente 35 minutos. Fui informada de que o exame físico pode gerar algum desconforto momentâneo.

Eu tenho oportunidade de perguntar qualquer dúvida sobre o estudo e sobre a minha participação nele, que deverá ser respondida para minha satisfação. Fui esclarecida também de que não terei nenhum benefício ou pagamento por participar deste estudo. Eu concordo em participar voluntariamente desse estudo. Também fui informada que a recusa em participar não trará prejuízo nos atendimentos futuros no Centro de Atendimento Integral à Saúde da Mulher – CAISM/UNICAMP. Fui esclarecida que as informações que fornecer e o exame físico que fizer, serão utilizados exclusivamente para este estudo e em momento algum meu nome será associado a estas informações.

Para esclarecer dúvidas a respeito deste estudo, sei que posso contatar a pesquisadora responsável Fabiana R. Nunes pelos telefones 3521-7087, 3289-2856 (ramal 209) de segunda a sexta-feira das 7:00-17:00 h ou pelo e-mail

fnunes@unicamp.br. Receberei uma cópia deste termo para entrar em contato caso seja necessário.

Fui informada, também, que para denúncia de abusos ou notificação sobre fatos adversos que possam afetar o curso normal desse estudo, se for o caso, posso contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP, através do número 3521-8936, e-mail: cep@fcm.unicamp.br ou endereço: R. Tessália Vieira de Camargo, 126 – CEP: 13083-887, Campinas-SP.

Campinas, ____ de _____ de 201__.

Nome da Voluntária

Assinatura da Voluntária

Assinatura do pesquisador

8.2. Anexo 2 - Formulário para Coleta de Dados

Nº no estudo:

Limiar de dor e qualidade de sono em mulheres com endometriose e relação com o estágio da doença

Data da Entrevista: ____ / ____ / ____

Peso da mulher |__|_|_|_|_| Kg Altura da mulher |__|_|_|_|_| m

IMC:

Escolaridade ____ anos

Medicamentos em uso:

Diagnósticos presentes no prontuário:

Tempo de diagnóstico de endometriose ____ anos (somente para voluntárias do grupo de endometriose)

Classificação da endometriose: _____ (somente para voluntárias do grupo de endometriose)

1. Qual a data do seu nascimento? ____ / ____ / ____

2. Entre estas cores que eu vou ler, qual a Sra. considera que é a sua cor ou raça: branca, preta, parda, amarela ou indígena?

[1] BRANCA [2] PRETA [3] PARDA [4] AMARELA [5] INDÍGENA

[6] OUTRA. Qual? _____

3. A Sra. Fuma? [1] Não, e nunca fumei [2] Não, mas já fumei e parei há ____ anos [3] Sim, ____ cigarros por dia.

4. Já fez alguma cirurgia que mostrasse que você tem endometriose? [1] SIM

[2] NÃO

5. A Sra. tem histórico de endometriose na sua família?

[1] SIM [2] NÃO Caso sim, qual o grau de parentesco? _____

6. Teve dificuldade para engravidar, cólicas menstruais fortes ou dor pélvica?

[1] SIM [2] NÃO

7. A Sra. tem histórico de doenças reumáticas na sua família?

[1] SIM [2] NÃO Caso sim , qual o grau de parentesco? _____

8. A Sra. é destra ou canhota? [1] DESTRA [2] CANHOTA

9. A Sra. sente dor no corpo? [1] SIM [2] NÃO (Passar para a pergunta 14)

10. Sente dor constantemente ou raramente? [1] CONSTANTEMENTE [2] RARAMENTE

11. Em quais lugares sente dor? (assinalar quantas opções a voluntária relatar)

[1] DOR ACIMA DA CINTURA [2] DOR ABAIXO DA CINTURA [3] DOR DO LADO DIREITO DO CORPO [4] DOR DO LADO ESQUERDO DO CORPO

[5] DOR NA COLUNA E/OU NA PARTE ANTERIOR DO TÓRAX

12. Durante a última semana a Sra. teve dor: [] cintura escapular direita [] cintura escapular esquerda [] braço direito [] braço esquerdo [] antebraço direito [] antebraço esquerdo [] quadril direito (nádega e trocânter) [] quadril esquerdo (nádega e trocânter) [] coxa direita [] coxa esquerda [] perna direita [] perna esquerda [] mandíbula direita [] mandíbula esquerda [] tórax [] abdômen [] região superior das costas [] região inferior das costas [] pescoço

13. Há quanto tempo a Sra. sente essa(s) dor(es)? _____

14. Indique o nível de severidade da fadiga/cansaço durante a última semana: [] SEM PROBLEMAS [] LEVE OU MODERADA, GERALMENTE INTERMITENTE [] MODERADA, GERALMENTE PRESENTE [] GRAVE, GENERALIZADA, CONTÍNUA/ PERTURBANDO A VIDA

15. Indique o nível de severidade do sono não reparador durante a última semana: [] SEM PROBLEMAS [] LEVE OU MODERADO, GERALMENTE INTERMITENTE [] MODERADO, GERALMENTE PRESENTE [] GRAVE, GENERALIZADO, CONTÍNUO/ PERTURBANDO A VIDA

16. Indique o nível de severidade dos sintomas cognitivos (déficits de atenção e / ou memória) durante a última semana: SEM PROBLEMAS LEVE OU MODERADO, GERALMENTE INTERMITENTE MODERADO, GERALMENTE PRESENTE GRAVE, GENERALIZADO, CONTÍNUO/ PERTURBANDO A VIDA

17. Você sente algum destes sintomas: dor muscular, síndrome do intestino irritável, fadiga / cansaço, problema muscular, fraqueza, dor de cabeça, dor / cólicas no abdome, dormência / formigamento, tontura, insônia, depressão, constipação, dor no abdome superior, náusea, nervosismo, dor no peito, visão turva, febre, diarreia, boca seca, prurido, sibilos, fenômeno de Raynaud, urticária / equimoses, zumbido nos ouvidos, vômitos, azia, úlceras orais, perda / alterações do paladar, convulsões, olhos secos, falta de ar, perda de apetite, erupção cutânea, sensibilidade ao sol, dificuldades auditivas, perda de cabelo, micção frequente, micção dolorosa, e os espasmos da bexiga. SEM SINTOMAS ALGUNS SINTOMAS UM NÚMERO MODERADO DE SINTOMAS UMA GRANDE QUANTIDADE DE SINTOMAS

18. Com que frequência se sente cansada?

1] SEMPRE 2] FREQUENTEMENTE 3] RARAMENTE 4] NUNCA

19. Com que frequência se sente preocupada, irritada ou nervosa?

1] SEMPRE 2] FREQUENTEMENTE 3] RARAMENTE 4] NUNCA

20. Com que frequência tem alterações do funcionamento intestinal, como cólicas, dor e endurecimento da barriga?

1] SEMPRE 2] FREQUENTEMENTE 3] RARAMENTE 4] NUNCA

21. Com que frequência sente vontade de urinar acompanhada da sensação de que corre risco de urinar na roupa se não for rapidamente ao banheiro?

1] SEMPRE 2] FREQUENTEMENTE 3] RARAMENTE 4] NUNCA

22. Você menstrua regularmente: 1] SIM 2] NÃO (Passar para a pergunta 26)

23. Com que frequência sua menstruação vem acompanhada de muita dor?

1] SEMPRE 2] FREQUENTEMENTE 3] RARAMENTE 4] NUNCA

24. Qual a data da sua última menstruação? ___/___/___ NÃO SABE

25. Em que dia do ciclo está: |____|____| dia

26. Quantas vezes a Sra. já ficou grávida? |____|____| [] NENHUMA (passar para o exame físico)

27. Quantos filhos a Sra. teve? |____|____| [] NENHUM

28. Quantos partos foram normais? |____|____| [] NENHUM

29. Quantos partos foram cesáreas? |____|____| [] NENHUM

30. Quantos abortos teve? |____|____| [] NENHUM

Exame físico:

Pontos dolorosos	Direito		Esquerdo	
	Palpação (presença de dor)	Limiar de dor	Palpação (presença de dor)	Limiar de dor
Occipital (na inserção do músculo suboccipital)				
Cervical baixa (atrás do terço inferior do músculo esternocleidomastóideo – ligamento intertransverso de C5-C7)				
Trapézio (ponto médio da borda superior)				
Supraespinhal (acima da espinha da escápula e próximo a borda medial, na origem do músculo supra-espinhoso)				
2ª junção costondral (lateral à junção, na origem do músculo peitoral maior)				
Epicôndilo lateral (2 cm distal ao epicôndilo)				
Joelho (coxim gorduroso, na linha medial do joelho)				
Trocânter maior (posterior à proeminência do trocanter)				
Glúteo (quadrante superior externo da nádega, na porção anterior do músculo glúteo médio)				
Abdome (linha média do abdome, 4 cm abaixo do umbigo)			_____	_____
Região lombar (abaixo da quinta vértebra lombar)			_____	_____

Escala analógica visual de dor: Marque com um traço na linha como está sua(s) dor(es), sendo que a extremidade direita da linha representa dor insuportável e a esquerda representa ausência de dor.

| _____ |

Ausência de dor

Dor insuportável

Questionário de Avaliação da Qualidade de Vida SF-36

1- Em geral você diria que a sua saúde é
(circule uma opção):

Excelente 1

Muito boa 2

Boa 3

Ruim 4

Muito ruim 5

2- Comparada a um ano atrás, como você classifica sua saúde em geral, agora?
(circule uma opção)

Muito melhor agora do que há um ano atrás 1

Um pouco melhor agora 2

Quase a mesma de um ano atrás 3

Um pouco pior agora do que há um ano atrás 4

Muito pior agora do que há um anos atrás 5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde**, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

Atividades	Sim. Dificulta muito.	Sim. Dificulta um pouco.	Não. Não dificulta de modo algum.
a) Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como, mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos.	1	2	3
d) Subir vários lances de escada.	1	2	3
e) Subir um lance de escada.	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se.	1	2	3
g) Andar mais de um quilômetro.	1	2	3
h) Andar vários quarteirões.	1	2	3
i) Andar um quarteirão.	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se.	1	2	3

4- Durante as **últimas quatro semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física?**

	SIM	NÃO
a) A quantidade de tempo que você levava para fazer seu trabalho ou outras atividades diminuiu?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras tarefas?	1	2
d) Teve dificuldades de fazer seu trabalho ou outras atividades (por ex. necessitou de esforço extra?)	1	2

5- Durante **as últimas quatro semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, **como consequência de algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	SIM	NÃO
a) A quantidade de tempo que você levava para fazer seu trabalho ou outras atividades, diminuiu?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6- Durante as **últimas quatro semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	1
Ligeiramente	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as **últimas quatro semanas**?

Nenhuma	1
Muito Leve	2
Leve	3
Moderada	4
Grave	5
Muito grave	6

8- Durante as **últimas quatro semanas**, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa) ?

De maneira alguma	1
Um pouco	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas quatro semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação as últimas quatro semanas. **(Circule um número em cada linha)**

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado ?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas **quatro semanas**, quanto do seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram com sua atividades sociais?
(como visitar amigos, parentes etc.)

- Todo tempo 1
- A maior parte do tempo 2
- Alguma parte do tempo 3
- Uma parte do tempo 4
- Nenhuma parte do tempo 5

11- O quanto **verdadeiro ou falso** é cada uma das afirmações para você?

(circule um número de cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b) Eu estou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço.	1	2	3	4	5
c) Eu acho que minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

Inventário do sono (IS)

Na hora de dormir

1. | _____ |

Caí no sono direto

Levei muito tempo para dormir

2. | _____ |

Estava muito tensa fisicamente

Estava muito relaxada

3. | _____ |

Estava sem preocupações

Estava muito preocupada

4. | _____ |

Estava pensando em

Não estava pensando em nada

uma porção de coisas

5. | _____ |

Estava com muito sono

Estava sem sono

6. | _____ |

Estava exausta

Não estava cansada

7. | _____ |

Sentia desconforto físico

Não sentia desconforto

8. | _____ |

Fui dormir de muito mau humor

Fui dormir de muito bom humor

Durante a noite

9. | _____ |

Acordei várias vezes

Dormi direto, sem acordar

10. | _____ |

Não havia barulho

Havia muito barulho

11. | _____ |

A temperatura do quarto

O quarto estava muito frio ou quente

era confortável

12. | _____ |

A cama estava muito desconfortável

A cama estava muito confortável

13. | _____ |

Quase não me mexi durante a noite

Fiquei virando na cama a noite inteira

14. | _____ |

Acordei e demorei muito

Acordei, mas dormi logo

para pegar no sono

15. | _____ |

Sono muito leve

Sono muito profundo

16. | _____ |

Dormi o suficiente

Não dormi o suficiente

17. | _____ |

Tive muitos pensamentos

Não pensei em nada

18. | _____ |

Senti-me fisicamente relaxada

Senti-me fisicamente muito tensa

19. | _____ |

Senti desconforto físico

Não senti desconforto

20. | _____ |

Tive sonhos agradáveis

Tive sonhos desagradáveis

21. | _____ |

Sonhei muito

Não sonhei

Ao acordar

22. | _____ |

Acordei bem antes ou

Acordei bem na hora que queria

depois da hora que queria

23. | _____ |

Acordei me sentindo muito cansada

Acordei me sentindo descansada

24. | _____ |

Custei muito a acordar

Acordei facilmente

25. | _____ |

Acordei de bom humor

Acordei de mau humor

26. | _____ |

Lembro-me dos sonhos

Não me lembro dos sonhos

27. | _____ |

Lembrei-me de sonhos desagradáveis

Lembrei-me de sonhos agradáveis

28. | _____ |

Acordei me sentindo

Acordei me sentindo fisicamente bem

fisicamente péssima

29. | _____ |

Acordei sem preocupação

Acordei com preocupações na cabeça

30. | _____ |

Acordei sem pensar em nada

Acordei pensando em um monte de coisas

Questionário Internacional de Atividade Física

Para responder as questões lembre que:

-atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal

- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntar pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

Dias ___ por SEMANA () Nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia?**

Horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem **moderadamente** sua

respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA).

Dias ___ por SEMANA () Nenhum

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia**?

Horas: _____ Minutos: _____

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias ___ por SEMANA () Nenhum

3b. Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta caminhando **por dia**?

Horas: _____ Minutos: _____

4a. Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo **por dia** você fica sentado em um dia da semana?

Horas: _____ Minutos: _____

4b. Quanto tempo **por dia** você fica sentado no final de semana?

Horas: _____ Minutos: _____

8.3. Anexo 3 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 21/12/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 1208/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0939.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "LIMIAR DE DOR E QUALIDADE DE SONO EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE E RELAÇÃO COM O ESTÁDIO DA DOENÇA"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Fabiana Roberta Nunes

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 06/12/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 21/12/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Trata-se de um pesquisa que tem como objetivo geral avaliar o limiar de dor e a qualidade de vida e de sono em mulheres com e sem endometriose. Como objetivos específicos o estudo pretende comparar: a prevalência de fibromialgia em mulheres com e sem endometriose e em mulheres com diferentes estádios de endometriose (I - mínimo, II - leve, III - moderado e IV – avançado / American Society for Reproductive Medicine, 1996); a presença de dor e o limiar de dor dos 20 diferentes pontos em mulheres com endometriose em diferentes estádios da doença; a dor, avaliada pela escala visual analógica (EVA), de mulheres sem endometriose e de mulheres com endometriose em diferentes estádios da doença; as respostas do questionário de qualidade de vida Short Form-36 (SF-36) em mulheres sem endometriose e em mulheres com endometriose em diferentes estádios da doença; as respostas do Inventário do Sono (IS) em mulheres sem endometriose e em mulheres com endometriose em diferentes estádios da doença; as respostas do IS em mulheres sem endometriose com os diferentes níveis de atividade física (sedentárias, insuficientemente ativas, ativas e muito ativas), de acordo com o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ).

III - SUMÁRIO

A amostra será composta por 253 mulheres com diagnóstico de endometriose (Grupo 1) e 253 sem histórico de endometriose (Grupo 2) atendidas nos Ambulatórios de Endometriose, que tenham diagnóstico laparoscópico e/ou histopatológico de endometriose (G1), e no Ambulatório de Planejamento Familiar do CAISM, UNICAMP (grupo de controle - G2), que não tenham histórico de endometriose e nem apresentem sinais e sintomas desta doença (infertilidade, dismenorréia e dispareunia). São critérios de inclusão: ter mais de 18 anos de idade; não estar grávida; ser capaz de entender as informações dadas; ser capaz de tomar decisões por si só em participar ou não do estudo. Critérios de exclusão: histórico de trauma físico recente; presença de lesões de pele nas áreas corporais que serão examinadas durante a coleta; ter ingerido medicamentos analgésicos, antiinflamatórios e/ou relaxantes musculares nas 24 horas precedentes a avaliação do estudo e corticóides na semana precedente a avaliação do estudo; ter

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -



ingerido medicamentos psicotrópicos nos 3 meses precedentes a coleta do estudo; ser usuária de drogas ilícitas; apresentar dor referida, característica de ponto-gatilho (trigger point), durante o exame físico, ou seja, durante a palpação dos pontos corporais, relatar que a dor se “desloca ou espalha” para uma região corporal adjacente ao ponto que está sendo examinado. As técnicas de coleta e avaliação dos dados estão detalhadamente descritas, assim como a análise e processamento dos dados. A abordagem das mulheres será feita pela pesquisadora responsável.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação dos sujeitos estão bem definidos; cálculo do tamanho amostral e análise estatística muito bem embasados por cálculos estatísticos. Os aspectos éticos estão bem discutidos no corpo do projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é claro e comunica adequadamente os possíveis desconfortos que a cliente poderá sentir durante a coleta de dados, comunicando a possibilidade de desistir da participação se desejar. O orçamento é detalhado e não prevê ressarcimento de custos para as voluntárias. Considero o projeto adequado a esse tipo de estudo.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.



Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na XII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de dezembro de 2010.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

8.4. Anexo 4 – Laudos de calibração do alômetro

KRATOS-CAS
BALANÇAS ELETRÔNICAS

CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO

Certificado Nº: **KC-831/1110** Página :1/2
Data: **21 outubro, 2010**

A KRATOS-CAS BALANÇAS ELETRÔNICAS LTDA, fabricante dos equipamentos KRATOS-CAS, estabelecida à Av. Jorge Alfredo Camasmie nº 470E, Pq. Industrial Ramos de Freitas no Município de Embu - São Paulo, CERTIFICA que executou nesta data a calibração conforme especificações abaixo:

I - Interessado : **FUNDAÇÃO MÉDICA DO RIO GRNADE DO SUL**
Endereço : **Rua Ramiro Barcelos,2350 - sala 117 Porto Alegre /RS**

II - Equipamento Calibrado:

Tipo:	Fabricante:	Modelo :	Número :
Indicador Eletrônico	KRATOS	IK-15	3296385
Célula de Carga	FLINTEC	PB	1776197E
Capacidade Nominal:	7,5 kgf		

III - Local de Calibração:

Laboratório de Calibração - KRATOS CAS BALANÇAS ELETRÔNICAS LTDA.
Av. Jorge Alfredo Camasmie, 470-E - Embu - SP

IV - Características do local de aferição :

Temperatura : **21,00 +/-1,0 °C**

V - Padrões de Referência:

Tipo:	Capacidades:		
Massa Padrão	1kgf; 5kgf+E79		
Certificado de Aferição:	Entidade Expedidora:	Data Emissão:	Vencimento:
1.452.236	IPEM-SP	outubro-08	outubro-10

Obs :

A incerteza de medição é resultante da incerteza combinada, multiplicada por um fator de abrangência $K=2$, para um nível de confiança de aproximadamente 95%.

Pesos certificados pelo IPEM-SP ajustados de acordo com Portaria 233/94 - Classe M2.

Pesos Certificados pela KNWAAGEN = incerteza +/- 0,04kg, Classe M1.

É proibida a reprodução parcial deste Certificado. Este Certificado refere-se exclusivamente ao instrumento calibrado, não extensivo a lotes, mesmo que similares.

KRATOS-CAS BALANÇAS ELETRÔNICAS LTDA.
Av. Jorge Alfredo Camasmie, 470 - 06816-050 - Embu - SP
Tel: (11) 4785-1100 - Fax: (11) 4785-1109 - e-mail: kratoscas@kratoscas.com.br

Certificado Nº: **KC-831/1110**

Data: **21 outubro, 2010**

VI - Executante: **Técnico Eletrônico Wagner Santos Figueiredo**

VII - Aferição executada conforme norma ABNT - NBR-8197

VIII - Tabela de Aferição:

Carregamento: **COMPRESSÃO**

Limite Inferior da Faixa: **0,20 kgf**

Subdivisões: **0,002 kgf**

Carga Real (kgf)	Séries de Leituras de Carga (kgf)			Média de Leituras de Carga (kgf)	Erro relativo de reprodutibilidade(%)	Erro relativo de Indicação (%)	Incerteza de Medição (kgf)
	1ª Série	2ª Série	3ª Série				
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,000	0,000
2	2,000	2,000	2,000	2,000	0,00	0,000	0,001
3	3,000	3,000	2,998	2,999	0,07	0,022	0,002
4	4,000	4,002	3,998	4,000	0,10	0,000	0,002
5	5,000	4,998	4,998	4,999	0,04	0,027	0,002
6	5,998	5,998	6,000	5,999	0,03	0,022	0,002
7	6,998	7,000	7,000	6,999	0,03	0,010	0,002

Validade: O intervalo entre duas calibrações depende da manutenção e da severidade de uso. Sob circunstâncias normais, deve-se efetuar a calibração em intervalos não maiores que 12 meses.
O instrumento de medição de força deve ser recalibrado no caso de ser submetido a força excedente que o danifique ou após reparos.


Eng. José Luis Azevedo

CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO

Certificado Nº: **KC-910/1111**

Página :1/2
Data: **8 novembro, 2011**

A KRATOS-CAS BALANÇAS ELETRÔNICAS LTDA, fabricante dos equipamentos KRATOS-CAS, estabelecida à Av. Jorge Alfredo Camasmie nº 470E, Pq. Industrial Ramos de Freitas no Município de Embu - São Paulo, CERTIFICA que executou nesta data a calibração conforme especificações abaixo:

I - Interessado : **FUNDAÇÃO MEDICA DO RIO GRANDE DO SUL**
Endereço : **Rua Ramiro Barcelos,2350 - sala 117 Porto Alegre /RS**

II - Equipamento Calibrado:

Tipo:	Fabricante:	Modelo :	Número :
Indicador Eletrônico	KRATOS	IK-15	3296385
Célula de Carga	FLINTEC	PB	1776197E
Capacidade Nominal:	7,5 kgf		

III - Local de Calibração:

Laboratório de Calibração - KRATOS CAS BALANÇAS ELETRÔNICAS LTDA.
Av. Jorge Alfredo Camasmie, 470-E - Embu - SP

IV - Características do local de aferição :

Temperatura : **21,00 +/-1,0 °C**

V - Padrões de Referência:

Tipo:	Capacidades:		
Massa Padrão	1kgf		
Certificado de Aferição:	Entidade Expedidora:	Data Emissão:	Vencimento:
13083146-7	IPEM-SP	outubro-09	outubro-11

Obs :

A incerteza de medição é resultante da incerteza combinada, multiplicada por um fator de abrangência $K=2$, para um nível de confiança de aproximadamente 95%.

Pesos certificados pelo IPEM-SP ajustados de acordo com Portaria 233/94 - Classe M2.

Pesos Certificados pela KNWAAGEN = incerteza $\pm 0,04\text{kg}$. Classe M1

É proibida a reprodução parcial deste Certificado. Este Certificado refere-se exclusivamente ao instrumento calibrado, não extensivo a lotes, mesmo que similares.

Certificado N°: **KC-910/1111**

Data: **8 novembro, 2011**

VI - Executante: **Técnico Eletrônico Wagner Santos Figueiredo**

VII - Aferição executada conforme norma ABNT - NBR-8197

VIII - Tabela de Aferição:

Carregamento: **COMPRESSÃO**

Limite Inferior da Faixa: **0,20 kgf**

Subdivisões: **0,002 kgf**

Carga Real (kgf)	Séries de Leituras de Carga (kgf)			Média de Leituras de Carga (kgf)	Erro relativo de reprodutibilidade(%)	Erro relativo de Indicação (%)	Incerteza de Medição (kgf)
	1ª Série	2ª Série	3ª Série				
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,000	0,000
1,000	1,002	1,002	1,002	1,002	0,00	-0,200	0,003
2,000	2,002	2,002	2,002	2,002	0,00	-0,100	0,003
3,000	3,004	3,004	3,004	3,004	0,00	-0,133	0,006
4,000	4,004	4,004	4,004	4,004	0,00	-0,100	0,006
5,000	5,004	5,004	5,004	5,004	0,00	-0,080	0,006
6,000	6,004	6,004	6,006	6,005	0,03	-0,078	0,007
7,000	7,006	7,006	7,006	7,006	0,00	-0,086	0,008

Validade: O intervalo entre duas calibrações depende da manutenção e da severidade de uso. Sob circunstâncias normais, deve-se efetuar a calibração em intervalos não maiores que 12 meses.

O instrumento de medição de força deve ser recalibrado no caso de ser submetido a força excedente que o danifique ou após reparos.


Engº José Luis Azevedo