

Bárbara Zille de Queiroz

**MEDIADORES INFLAMATÓRIOS, SARCOPENIA, FUNCIONALIDADE E DOR
LOMBAR AGUDA EM IDOSAS: estudo longitudinal *Back Complaints in the Elders-
Brasil***

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG

2015

Bárbara Zille de Queiroz

**MEDIADORES INFLAMATÓRIOS, SARCOPENIA, FUNCIONALIDADE E DOR
LUMBAR AGUDA EM IDOSAS: estudo longitudinal *Back Complaints in the Elders-
Brasil***

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências da Reabilitação da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Prof. Dra. Leani Souza Máximo Pereira
Co-orientadora: Prof. Dra. Daniele Sirineu Pereira

Belo Horizonte
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG
2015

Q3m Queiroz, Bárbara Zille de
2015 Mediadores inflamatórios, sarcopenia, funcionalidade e dor lombar aguda em idosos: estudo longitudinal Back Complaints in the Elders-Brasil. [manuscrito] / Bárbara Zille de Queiroz – 2015.
135 f., enc.:il.

Orientadora: Leani Souza Máximo Pereira
Co-Orientadora: Daniele Sirineu Pereira

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.
Bibliografia: f. 116-124

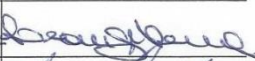
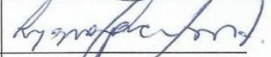

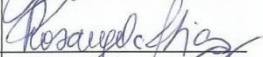

1. Dor lombar - Teses. 2. Citocinas - Teses. 3. Inflamação - Teses. 4. Idosos - Teses. 5. Sarcopenia - Teses. I. Pereira, Leani Souza Máximo. II. Pereira, Daniele Sirineu. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. IV. Título.

CDU: 616.711

COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS EM REABILITAÇÃO
DEPARTAMENTOS DE FISIOTERAPIA E DE TERAPIA OCUPACIONAL
SITE: www.eeffto.ufmg.br/mreab E-MAIL: mreab@eeffto.ufmg.br FONE/FAX: (31) 3409-4781

PARECER

Considerando que a Tese de Doutorado de **BARBARA ZILLE DE QUEIROZ** intitulada: **“Mediadores inflamatórios, funcionalidade e dor lombar aguda em idosas: Estudo longitudinal Back Complaints in the Elders-Brasil”**, defendida junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, nível: Doutorado cumpriu sua função didática, atendendo a todos os critérios científicos, a Comissão Examinadora **APROVOU** a Tese de doutorado, conferindo-lhe as seguintes indicações:

Nome do Professor	Aprovação	Assinatura
Professora Dra. Leani Souza Máximo Pereira	Aprovada	
Professora Dra. Lygia Paccini Lustosa	Aprovada	
Professor Dr. Ricardo Oliveira Guerra	Aprovado	
Professora Dra. Rosângela Corrêa Dias	Aprovada	
Professor Dr. Wellington Fabiano Gomes	APROVADA	

Belo Horizonte, 23 de outubro de 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Colegiado de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação / EEEFFTO/UFMG
DA REABILITAÇÃO / EEEFFTO
AV. ANTÔNIO CARLOS, Nº 6627 - CAMPUS UNIVERSITÁRIO
PAMPULHA - CEP 31270-901 - BH / MG

Agradecimentos

A Deus agradeço pela vida, pela oportunidade, por guiar meu caminho e confortar minha jornada.

A todas as idosas voluntárias desta pesquisa, muito obrigada pela colaboração.

Aos meus pais e irmãos, obrigada pelo apoio, confiança, compreensão e por todo o suporte para o meu desenvolvimento e para essa conquista.

Ao Davi, obrigada pelo carinho e companheirismo em todas as horas, por me ajudar e incentivar, pela paciência e por tornar o caminho sempre mais leve. Te amo.

À professora Leani Souza Máximo Pereira, minha orientadora, muito obrigada pela confiança, pela oportunidade de fazer parte de uma equipe tão competente, pelo aprendizado e todas as experiências que me foram proporcionadas.

À professora Daniele Sirineu Pereira, minha coorientadora, por trocar suas horas de folga pela ajuda nas minhas análises, pela amizade e incentivo a crescer. Obrigada pela disponibilidade. Será sempre bem vinda à minha vida.

À Nayza Maciel de Britto Rosa e Renata Antunes Lopes, amigas e companheiras diretas de trabalho duro no doutorado, obrigada pela contribuição e por “segurar a peteca”, vocês foram fundamentais.

À Maira, obrigada pela dedicação ao Laboratório de Dor e Inflamação e Estudos do Envelhecimento e pela imensa ajuda nas coletas, por ter tornado nosso trabalho mais fácil.

À equipe de colegas e alunos envolvidos no BACE, Nayza, Renata Antunes, Amanda, Luiza, Diogo, Juscélio, Fabianna, Juliano, Natália, Renata Vinhal, Vitor, Thiago, Taisa, Dayanne, Carla, Luiza Cabral, Marina, Nayara e tantos outros que contribuíram para o projeto BACE durante seus anos de coleta e acompanhamento; obrigada pelas discussões que tanto contribuíram, pelo trabalho, dedicação e empenho. Obrigada também pela amizade e horas descontraídas, tão importantes para todos.

Aos professores Rosângela Corrêa Dias, João Marcos Domingues e Lygia Paccini Lustosa pelas contribuições ao projeto BACE.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação pela convivência e ensinamentos.

Aos funcionários do Departamento de Fisioterapia da UFMG, sempre dispostos a ajudar.

Aos meus colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, obrigada pela convivência, discussões e aprendizado, vocês foram muito importantes nessa conquista.

Aos amigos e familiares que estiveram presentes nessa fase, vocês sempre serão essenciais. Muito obrigada.

Agradeço a todos os que contribuíram, incentivaram e ajudaram direta e indiretamente para que esse trabalho fosse concluído, muito obrigada!

RESUMO

A dor lombar (DL) é uma queixa relevante, com grande impacto econômico para a saúde pública e no desempenho funcional dos idosos. Níveis aumentados de mediadores inflamatórios estão presentes nos tecidos locais em processos dolorosos da coluna e apresentam correlação positiva com a intensidade do quadro álgico em adultos jovens. As citocinas modulam a atividade sináptica, aumentando a eficácia da transmissão nervosa, reduzindo o limiar para a resposta nociceptiva, gerando a atividade dos nociceptores. Com o envelhecimento há um processo inflamatório crônico sublimiar, com aumento da produção de mediadores inflamatórios, mesmo na ausência de doenças. Há uma lacuna na literatura em relação aos estudos sobre a DL em idosos principalmente sobre sua relação com os mediadores inflamatórios. O objetivo geral desta tese foi investigar a associação dos níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios na funcionalidade e na dor em idosas com DL aguda em um estudo longitudinal. Foi realizado um estudo longitudinal, com acompanhamento após 6 e 12 meses, com 155 idosas ($70,7 \pm 5,3$ anos) participantes do estudo epidemiológico *Back Complaints in the Elders (BACE)-Brasil*. Os níveis plasmáticos dos mediadores inflamatórios (fator de necrose tumoral (TNF)- α , receptor solúvel do TNF- α (sTNF-R1), interleucina(IL)-1 β e IL-6 foram mensurados pelo método de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*); a DL foi avaliada pela escala numérica de dor e pelo questionário McGill de dor; a funcionalidade foi avaliada pelos testes velocidade de marcha e pelo Questionário Rolland Morris. A força muscular de preensão manual foi avaliada pelo dinamômetro de Jamar, e os idosos foram categorizados pela presença e ausência de risco de sarcopenia de acordo com o *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)*. A Escala de Depressão Geriátrica foi usada para rastreamento de sintomas depressivos e o nível de atividade física foi verificado por meio do Questionário internacional de atividade física (IPAq)-Short. Os resultados foram apresentados em três estudos. O objetivo do primeiro foi comparar a dor, o desempenho funcional e os níveis de mediadores inflamatórios (TNF- α , sTNF-R1, IL-1- β e IL-6) entre idosas “com” e “sem de risco de sarcopenia”. das Idosas com DL aguda em “risco de sarcopenia” (52,26%) apresentaram maiores níveis plasmáticos de sTNF-R1 ($p=0,037$), maior intensidade e frequência da DL ($p=0,043$; $p=0,037$ respectivamente) e pior desempenho funcional ($p=0,011$) quando comparadas as

idosas “sem risco de sarcopenia”. No segundo estudo foi investigado de forma transversal a fim de investigar a associação entre os níveis plasmáticos de TNF- α , sTNF-R1, IL-6 e IL-1- β , variáveis clínicas, intensidade e qualidade da dor e desempenho funcional em idosas com DL aguda. Os sintomas depressivos e a IL-6 foram associados e explicaram 20,9% da variabilidade da qualidade da DL, avaliada pelo questionário McGill de dor. TNF- α , sTNF-R1, nível de escolaridade, índice de massa corporal (IMC) e sintomas depressivos explicaram 8,4% da variabilidade da intensidade da DL. Os níveis de TNF- α , escolaridade, IMC, sintomas depressivos, intensidade da dor presente, qualidades da dor e frequência da DL explicaram 48,6% do desempenho funcional avaliado pelo Questionário de Incapacidade Rolland Morris. Não foi encontrada associação entre a intensidade da dor presente, a frequência da DL e os mediadores inflamatórios avaliados. No terceiro estudo foi realizado um estudo longitudinal para verificar o curso (variação) dos índices plasmáticos dos mediadores inflamatórios e da intensidade DL em um seguimento de 6 e 12 meses, além de verificar a associação dos mediadores inflamatórios e a recuperação da DL. Durante o seguimento houve redução significativa da intensidade da DL ($p=0,033$) e dos níveis de IL-6 e TNF- α ($p<0,001$), enquanto houve aumento dos níveis de sTNF-R1 ($p<0,001$). Em 47.1% das idosas houve melhora de mais de 2 pontos na escala numérica de dor aos 12 meses. A probabilidade de ocorrência de recuperação da DL foi 2,22 vezes maior nas idosas que tinham níveis mais baixos de IL-6 (menores que 1,58 pg/mL) no início do estudo. Os resultados dos estudos demonstraram que há associação entre os níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios, a DL e a funcionalidade. Além disso, idosas com DL aguda em risco de sarcopenia apresentaram níveis mais elevados desses mediadores, mais dor e pior desempenho funcional que idosas com DL sem risco de sarcopenia. No seguimento de 12 meses, a DL e os mediadores inflamatórios apresentaram um prognóstico favorável com redução dos seus níveis. Nossos resultados suportam o conceito de que as citocinas pró-inflamatórias podem promover a dor. Os dados longitudinais mostraram a relação entre a inflamação e a DL, estabelecendo que a causa (níveis baixos de IL-6) precedeu o resultado (recuperação da DL). Os biomarcadores avaliados apontaram para o entendimento do mecanismo de ação entre as citocinas, dor, sarcopenia e a funcionalidade e podem contribuir para as pesquisas e abordagens terapêuticas da DL em idosas. Na

avaliação e tratamento de idosos com DL, a ação silenciosa desses mediadores periféricos devem ser avaliados e considerados.

Palavras-chave: Citocinas. Dor lombar. Funcionalidade. Idosos. Inflamação. Sarcopenia.

ABSTRACT

Low back pain (LBP) is a relevant complaint, with great economic impact on public health and impact on the functionality of the elderly. Literature shows increased levels of inflammatory mediators by assessing local tissue in adults with LBP. Cytokines locally modulate synaptic activity by increasing the efficacy of neural transmission and reducing the nociceptive-response threshold. With aging there is a chronic inflammatory process, with an increased production of inflammatory mediators, even in the absence of disease. There is a gap in the literature relative to studies about LBP in the elderly, especially about its relationship with the inflammatory mediators. The aim of this thesis was to investigate the impact of inflammatory mediators plasma levels in the functionality and pain in elderly with acute LBP at baseline and at 6 and 12 months follow-up. A longitudinal study was conducted with 155 elderly women (70.7 ± 5.3 years), it was a subsample of the epidemiological study Back Complaints in the Elders (BACE) -Brazil. Enzyme-linked immunosorbent assays were used to measure plasma levels of inflammatory mediators (tumor necrosis factor (TNF) α , soluble TNF- α receptor (sTNF-R1), interleukin (IL) 1β and IL-6); LBP was assessed by the numerical pain scale (END) and the McGill pain questionnaire; the functionality was assessed by gait speed and Rolland Morris Disability Questionnaire. Handgrip was evaluated by Jamar dynamometer, and the elderly were categorized by the presence and absence of risk for sarcopenia according to European Working Group on Older People in Sarcopenia (EWGSOP). The Geriatric Depression Scale was used for screening of depressive symptoms and the physical activity level was measured using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-Short. The results were presented in three studies. The aim of the first study was to compare the pain, functional performance and levels of inflammatory mediators (TNF- α , sTNF-R1, IL- 1β e IL-6) among elderly women with and without risk for sarcopenia. 52.26% were at risk for sarcopenia and showed higher plasma levels of sTNF-R1 ($p = 0.037$), higher LBP severity and frequency ($p = 0.043$; $p = 0.037$) and worst functional performance ($p = 0.011$) compared to the elderly women without risk for sarcopenia. The second study was a cross-sectional study to investigate the association between plasma levels of TNF- α , sTNF-R1, IL-6 and IL- 1β , clinical variables, severity and qualities of pain, and disability in elderly women with acute LBP. Depressive symptoms and IL-6 were

explained 20.9% of the variability of the LBP qualities. TNF- α , sTNF-R1, education level, body mass index (BMI) and depressive symptoms explained 8.4% of the variability of the LBP severity. TNF- α levels, education, BMI, depressive symptoms, severity, qualities and frequency of LBP explained 48.6% of the disability assessed by Rolland Morris. There were no association between the severity and frequency of the LBP and the inflammatory mediators. The third study was a longitudinal study to determine the natural course of pain and plasma levels of inflammatory mediators in a follow-up of 6 and 12 months, in addition the aim was to verify the longitudinal association of inflammatory mediators and the LBP recovery. There was a decrease in mean severity of LBP ($P=0.033$) and in the IL-6 and TNF- α ($p<0.001$) levels over time. There was an increase in sTNF-R1 ($p<0.001$) levels in the first year after an acute episode of LBP. The probability of occurrence of pain relief at 12 months follow-up was 2.22 times higher in elderly women who had lower levels of IL-6 (less than 1.58 pg/mL) at baseline. The results of the studies showed that there is an association between plasma levels of inflammatory mediators, LBP and functionality. In addition, elderly women with acute LBP at risk for sarcopenia had higher levels of inflammatory mediators, more pain and worse functional performance than elderly women without risk for sarcopenia. The 12 months follow-up showed a favorable prognosis with a reduction of inflammatory mediators and LBP severity. Our findings support the concept that pro-inflammatory cytokines may promote pain. Longitudinal data showed the relationship between inflammation and LBP by establishing that the cause (low IL-6 plasma levels) preceded the outcome (LBP recovery). The evaluated biomarkers pointed to the understanding of the mechanism of action of cytokines, pain, sarcopenia and functionality, and could contribute to the research and therapeutic interventions of LBP in the elderly. The silent action of these peripheral mediators should be considered in the assessment and treatments of elderly patients with LBP.

Keywords: Cytokines. Disability. Elderly. Inflammation. Low back pain. Sarcopenia.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1. Envelhecimento populacional.....	14
1.2. Imunossenescência e mediadores inflamatórios.....	15
1.3. Sarcopenia.....	20
1.4. Dor.....	23
1.5. Dor lombar.....	25
1.6. Dor lombar e mediadores inflamatórios.....	29
1.6.1. Dor lombar, sintomas depressivos e mediadores inflamatórios.....	33
1.7. Dor lombar e funcionalidade.....	34
1.8. Justificativa e relevância clínica.....	37
1.9. Objetivos.....	39
1.9.1. Objetivo Geral.....	39
1.9.2. Objetivos específicos.....	39
2. MATERIAIS E MÉTODO.....	41
2.1. Delineamento do estudo.....	41
2.2. Amostra.....	41
2.2.1. Critérios de inclusão.....	43
2.2.2. Critérios de exclusão.....	43
2.3. Instrumentos de medidas.....	44
2.3.1. Caracterização da amostra.....	44
2.3.2. Níveis plasmáticos de IL-1, IL-6, TNF- α e sTNF-R1.....	44
2.3.3. Intensidade da Dor.....	45
2.3.4. Caracterização da dor.....	46
2.3.5. Força muscular de preensão manual.....	47
2.3.6. Capacidade física e desempenho funcional.....	48
2.3.7. Sarcopenia.....	48
2.4. Procedimentos.....	49
3. ARTIGO 1.....	51
4. ARTIGO 2.....	70
5. ARTIGO 3.....	93
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	113
REFERÊNCIAS	116

ANEXOS

Anexo A.....125

Anexo B.....126

APÊNDICE

Apêndice A.....130

PREFÁCIO

A presente tese de doutorado foi elaborada de acordo com as orientações relativas ao formato opcional da tese, aprovadas pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

Sua estrutura compreende dez seções.

A **primeira seção** constitui-se da introdução que abrange a contextualização do tema, justificativa e relevância clínica do estudo.

A **segunda seção** contém os objetivos, geral e específicos da tese.

A **terceira seção** descreve a metodologia, incluindo o delineamento do estudo, amostra, instrumentos de medidas e os procedimentos.

As **seções quarta a sexta** contêm os resultados apresentados em forma de artigos científicos produzidos de acordo com as normas dos periódicos a que foram submetidos.

A **quarta seção** refere-se ao artigo "***Risk for sarcopenia, inflammatory mediators, and disability in elderly women with low back pain: the Back Complaints in the Elders-Brazil Study***", submetido ao periódico *Topics in Geriatric Rehabilitation* (journals.lww.com/topicsingeriatricrehabilitation/pages/default.aspx)

A **quinta seção** contém o artigo "***Association between the plasma levels of mediators of inflammation with pain and disability in the elderly with acute low back pain: Data from the Back Complaints in the Elders (BACE)-Brazil study***", aceito para publicação no periódico *Spine Journal* (journals.lww.com/spinejournal/pages/default.aspx).

A **sexta seção** contém o artigo "***Inflammatory Mediators and Pain in the First Year after Acute Episode of Low Back Pain in Elderly Women: Longitudinal Data from Back Complaints in the Elders (BACE)-Brazil***", submetido ao periódico *PAIN* (www.journals.elsevier.com/pain).

Na **sétima seção** são apresentadas as considerações finais relacionadas aos resultados encontrados.

A **oitava seção** refere-se às referências bibliográficas.

A **nona e décima seções** referem-se aos anexos e apêndices.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Envelhecimento populacional

O envelhecimento da população é uma tendência mundial e o índice de envelhecimento brasileiro aponta para mudanças na estrutura etária do país (CARVALHO; WONG, 2008).

As melhorias nas condições gerais de vida da população repercutem no aumento da expectativa de vida ao nascer do brasileiro, que foi de 45,5 anos de idade em 1940, e tornou-se 72,7 anos em 2008. Segundo projeções do IBGE, o país alcançará em 2050 uma expectativa de vida de 81,29 anos. A nova estrutura etária é caracterizada também por um crescimento da participação relativa da população com 65 anos ou mais, que era de 4,8% em 1991, passando a 5,9% em 2000 e chegou a 7,4% em 2010 (IBGE, 2008).

Além do aumento relativo no número de idosos, o Brasil tem experimentado uma transição epidemiológica, com alterações relevantes no quadro de morbimortalidade, em que o predomínio das doenças infectocontagiosas dá lugar às doenças crônico-degenerativas, que levam a condições de incapacidades, dependência e dor. Em menos de 40 anos, o Brasil passou a enfrentar uma maior utilização dos serviços de saúde por usuários mais idosos, com enfermidades mais complexas e onerosas, próprias das faixas etárias mais avançadas. Porém o desenvolvimento da infraestrutura de serviços no Brasil não acompanhou esse rápido aumento do número de idosos, diferente dos países desenvolvidos que passaram por um aumento lento e gradual do número de idosos, e tiveram tempo e planejamento para adaptarem-se à mudança epidemiológica (CALDAS, 2003; WONG; CARVALHO, 2006).

Entre os idosos brasileiros há uma maior prevalência das mulheres em relação aos homens, com uma proporção de 55,9% e 44,1%, respectivamente, fenômeno que é conhecido como “feminização da velhice”. As mulheres brasileiras têm expectativa de vida maior que os homens e vivem, em média, 7,6 anos a mais. Em 2006, a expectativa de vida das pessoas de 60 anos era de 19,3 anos para os

homens e de 22,4 anos para as mulheres. Entre os idosos de 80 anos ou mais, a expectativa de vida das mulheres excede, também, a dos homens: 9,8 anos e 8,9 anos, respectivamente (NASRI, 2008).

Barreto *et al.* (2006) estudaram uma amostra representativa de homens e mulheres, com idade maior ou igual a 60 anos, participantes da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD, 1998) (BARRETO *et al.*, 2006). Os resultados indicaram que as mulheres idosas procuram atendimento médico em maior proporção do que os homens, sendo 71,2%, para os homens, e 83,4%, para as mulheres. Embora vivam mais que os homens, há evidências que as mulheres idosas vivem com maior número de comorbidades e declínio funcional. Essas mulheres são em grande parte viúvas, vivem sozinhas, não têm experiência de trabalho no mercado formal e apresentam baixa escolaridade (BARRETO *et al.*, 2006). Dada as diferenças do processo de envelhecimento entre homens e mulheres, optou-se por investigar uma amostra feminina no presente estudo, com o intuito de evitar a influência do sexo sobre a saúde dos indivíduos pesquisados.

1.2 Imunossenescência e mediadores inflamatórios

O envelhecimento fisiológico, também denominado senescência, pode ser definido como um processo dinâmico e progressivo, no qual ocorrem mudanças morfológicas, bioquímicas, fisiológicas e psicológicas (FRANCESCHI; BONAFE, 2003) ao longo do tempo. Essas alterações levam a uma perda gradual da capacidade do indivíduo adaptar-se ao meio ambiente, resultando em maior vulnerabilidade e maior incidência de alterações da saúde. Dentre os sistemas envolvidos no processo de envelhecimento, destacamos o sistema imunológico e suas disfunções, que são denominados de imunossenescência (VEIGA *et al.*, 2006). As alterações na imunossenescência estão relacionadas à involução tímica, linfopenia, proliferação diminuída das células T, acúmulo de células T de memória, resposta humoral reduzida a novos antígenos e alterações na produção de citocinas (TARAZONA *et al.*, 2002; VEIGA *et al.*, 2006).

As citocinas são um grupo heterogêneo de proteínas de baixo peso molecular, produzidas por macrófagos, linfócitos, células endoteliais, musculares,

fibroblastos e adipócitos, quando estimulados por agentes fisiológicos e/ou patológicos. Elas são responsáveis por regular e modular as respostas imunológicas, inibindo ou estimulando a ativação, proliferação e diferenciação de diversos tipos celulares, regulando a secreção de anticorpos e de outros mediadores. Elas são mediadores inflamatórios que funcionam como uma complexa linguagem sinalizadora, podendo ser pró ou anti-inflamatórias. As citocinas iniciam sua ação através de sua ligação a receptores específicos, provocando alteração da síntese do RNA e de proteínas de diferentes células do organismo. Podem agir no local onde são produzidas, em células próximas, ou são secretadas para a circulação, com efeitos à distância. Dessa forma, as citocinas controlam a intensidade e duração do processo inflamatório (KRAYCHETE *et al.*, 2006).

Destaca-se ainda que, no processo de envelhecimento há um aumento dos índices plasmáticos de mediadores inflamatórios, caracterizando um processo inflamatório crônico sublimiar (HADDAD *et al.*, 2005; KRABBE *et al.*, 2004), denominado “*inflammaging*” (FRANCESCHI *et al.*, 2007a), que ocorre nos idosos mesmo na ausência de patologias. Evidências indicam que ocorre um desequilíbrio na produção e liberação de citocinas inflamatórias, com um aumento de 2 a 4 vezes nos índices plasmáticos das citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína C reativa (PCR) dentre outras (ERSHLER; KELLER, 2000; STEPTOE *et al.*, 2002). Diferentes fatores parecem contribuir para esse estado de inflamação crônica. A produção e liberação de mediadores inflamatórios podem ocorrer em resposta tanto à inflamação tecidual (WATKINS *et al.*, 1995), quanto ao aumento do tecido adiposo com a idade, a redução da produção dos hormônios sexuais, tabagismo, presença de doenças crônicas, níveis elevados de estresse, condições socioeconômicas adversas, hábitos de saúde, depressão, imunossenescência e também pela presença de dor (FRANCESCHI *et al.*, 2007a; FRANCESCHI *et al.*, 2007b; HEFFNER *et al.*, 2011; HEMINGWAY; MARMOT, 1999; KOCH *et al.*, 2007; KRISHNADAS; CAVANAGH, 2012; ROSA *et al.*, 2011) A inflamação é um processo que pode ser desencadeado também em resposta a estímulos nocivos, tais como danos celulares e teciduais ou infecções. Embora a inflamação seja um processo necessário na recuperação, se a inflamação persiste pode danificar os tecidos e órgãos e pode contribuir para a dor.

Estudos na população idosa demonstraram uma associação entre altos índices de citocinas inflamatórias e a redução da capacidade funcional e da função

muscular (BRINKLEY *et al.*, 2009; PEREIRA *et al.*, 2013; TIAINEN *et al.*, 2010). O processo pelo qual as citocinas estão envolvidas nessas alterações ainda não foi completamente esclarecido, porém a literatura indica uma ligação direta entre elevados índices de IL-1, IL-6 e TNF- α e a redução da massa e força muscular estando, portanto, relacionadas à sarcopenia (KRABBE *et al.*, 2004; ROUBENOFF, 2003a; ROUBENOFF, 2007; SANTOS *et al.*, 2011).

O TNF- α , é uma citocina pró-inflamatória de resposta rápida, com reconhecida ação catabólica, com ação sobre o tecido muscular. Ele coordena a promoção e desenvolvimento da cascata de resposta ao processo inflamatório (CESARI *et al.*, 2004), induzindo a produção e o controle de outras citocinas. Ele age determinando a força, efetividade e a duração das reações inflamatórias locais e sistêmicas (CESARI *et al.*, 2004). Esse mediador estimula a produção de seus receptores solúveis (sTNF-R).

O TNF- α exerce seus efeitos biológicos através de dois diferentes receptores solúveis: sTNF-R1 e sTNF-R2 que regulam suas funções biológicas, muitas vezes agindo como seus inibidores naturais (TRACEY; CERAMI, 1994). Os receptores solúveis tem a capacidade de se ligarem ao TNF- α com uma afinidade comparável aos receptores ligados à membrana, e competem pela ligação. Dessa forma, os receptores solúveis funcionam como inibidores da atividade do TNF- α . Os próprios tecidos-alvo tendem a liberar sTNF-R, que tendem a dessensibilizar/inibir a atividade do TNF- α no tecido local (OPAL; DEPALO, 2000). Um estudo brasileiro com idosas com osteoartrite de joelho indicou um aumento dos níveis de sTNF-R1 e redução dos níveis de sTNF-R2 após intervenção fisioterapêutica, associados à melhora clínica, atribuindo um efeito anti-inflamatório ao sTNF-R1 (GOMES *et al.*, 2012).

Por outro lado, os receptores do TNF- α podem, sob certas circunstâncias, funcionar como agonistas do TNF- α , e não antagonistas (OPAL; DEPALO, 2000). Os receptores solúveis podem ligar-se ao TNF- α na circulação e prolongar a sua meia-vida, de forma que o TNF- α pode facilmente dissociar-se dos sTNF-R e o resultado pode ser o prolongamento da atividade do TNF- α na circulação sistêmica, com efeitos potencialmente prejudiciais (OPAL; DEPALO, 2000), sendo os receptores considerados reservatórios de lenta liberação (BRADLEY, 2008).

As vias pró-inflamatórias e de apoptose são ativadas pelo TNF- α e são associados com lesão tecidual. Essas vias são em grande parte mediadas pelo

sTNF-R1, e as ações do sTNF-R2 são menos conhecidas. O sTNF-R1 e sTNF-R2 utilizam mecanismos diferentes através da habilidade de cada receptor de sinalizar respostas biológicas distintas. O sTNF-R1 é necessário para induzir respostas citotóxicas e pró-inflamatórias do TNF- α , enquanto o sTNF-R2 pode promover a ativação celular, migração e proliferação (BRADLEY, 2008).

Dificuldades para mensurar o TNF- α no plasma são descritas na literatura, ele apresenta concentrações menores que seus receptores, e possui uma meia vida curta. A literatura tem sugerido a mensuração do sTNF-R1 como uma medida mais confiável da presença dos níveis plasmáticos de TNF- α e da resposta inflamatória (COELHO *et al.*, 2008; COELHO *et al.*, 2010), já que são receptores mais estáveis e estão diretamente relacionados a presença do TNF- α (BROCKHAUS, 1997).

A IL-6 é uma citocina multifuncional, podendo ser pró ou anti-inflamatória, com um importante papel na homeostase dos sistemas imunológico e neuroendócrino, e também no equilíbrio de vias pró e anti-inflamatórias e em respostas ao estresse (ERSHLER; KELLER, 2000; KRABBE *et al.*, 2004; MAGGIO *et al.*, 2006). A produção de IL-6 é normalmente baixa, e seus índices séricos frequentemente não são detectáveis em indivíduos jovens, exceto na presença de traumas, infecções ou doenças agudas (GALLUCCI *et al.*, 2007). Esta citocina encontra-se envolvida no controle e coordenação de respostas inflamatórias, sendo produzida por diferentes tipos celulares, como células do sistema imunológico, células endoteliais, adipócitos, fibroblastos, células musculoesqueléticas, dentre outras (FEBBRAIO; PEDERSEN, 2002; MAGGIO *et al.*, 2006).

A IL-6, tendo em vista sua função pró-inflamatória, está envolvida no desequilíbrio entre a síntese e degradação das proteínas musculares, sendo também considerada uma proteína catabólica quando liberada por vias dependentes do TNF- α (WALRAND *et al.*, 2011). Índices plasmáticos elevados de IL-6 têm sido associados a várias condições adversas de saúde relacionadas ao envelhecimento, como doenças cardiovasculares e reumáticas, sarcopenia, incapacidade e mortalidade (FERRUCCI *et al.*, 2005; GRIMBLE, 2003; HADDAD *et al.*, 2005). A literatura indica que índices elevados de IL-6 mostraram-se inversamente relacionados à massa e à força muscular, e estão também relacionados ao pior desempenho funcional, ao equilíbrio, à velocidade de marcha (CHAIMOWICZ, 1997; PETERSEN; PEDERSEN, 2005; ROUBENOFF, 2003b). Por outro lado, alguns estudos indicam que a ação da IL-6 seria anti-inflamatória quando liberada pela

contração muscular (miocina), em uma via independente do TNF- α . Como miocina, ela estimula a produção de proteínas de fase aguda, com perfil anti-inflamatório, além de outras citocinas anti-inflamatórias tais como o receptor antagonista da IL-1 (IL-1Ra) e interleucina-10 (IL-10) (BRANDT *et al.*, 2009; MATHUR; PEDERSEN, 2008; PETERSEN; PEDERSEN, 2005); limitando a resposta inflamatória (ROUBENOFF, 2003b).

A IL-1 é uma citocina pró-inflamatória, geralmente avaliada em suas formas IL-1 α e IL-1 β . Apesar de ambas estarem presentes em humanos, a IL-1 β é a forma mais estudada e predominante em humanos, enquanto a IL-1 α é predominante em ratos. A cascata inflamatória é iniciada pelo TNF- α , que induz a maior parte da produção da IL-1 β , que por sua vez é uma das citocinas indutoras da produção de IL-6, demonstrando sua importância na regulação da resposta inflamatória (REN; TORRES, 2009). Com conhecidas propriedades catabólicas musculares, e com papel central nos processos degenerativos comuns no envelhecimento, atuando na degradação da cartilagem em processos inflamatórios articulares, a IL-1 β tem sido estudada juntamente com a IL-6 e TNF- α , como uma citocina com concentrações plasmáticas usualmente elevadas no processo inflamatório crônico relacionado ao envelhecimento (PHILLIPS *et al.*, 2010; WALRAND *et al.*, 2011).

Dada a importância das citocinas inflamatórias sobre o tecido muscular em idosos, há estudos que apontam intervenções para reduzir os seus níveis. Evidências apontam que a atividade física está associada a menores concentrações de citocinas inflamatórias, sugerindo que a prática de exercícios físicos pode reduzir o processo inflamatório crônico em idosos (COLBERT *et al.*, 2004; PEDERSEN; BRUUNSGAARD, 2003; REUBEN *et al.*, 2003). Investigações demonstraram que a contração muscular induz um aumento dos índices plasmáticos sistêmicos de mediadores com propriedades anti-inflamatórias (MATHUR; PEDERSEN, 2008; OSTROWSKI *et al.*, 2000; PETERSEN; PEDERSEN, 2005). A IL-6, quando liberada pelo tecido muscular (miocina), promove a lipólise, quebra do glicogênio e inibição do TNF- α , fatores que conferem um efeito anti-inflamatório do exercício, mediado pela IL-6 (PEDERSEN; BRUUNSGAARD, 2003). Neste contexto, existem evidências de que indivíduos idosos fisicamente ativos apresentam níveis mais baixos de mediadores inflamatórios, comparados àqueles sedentários, o que pode influenciar positivamente a saúde do indivíduo (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2009).

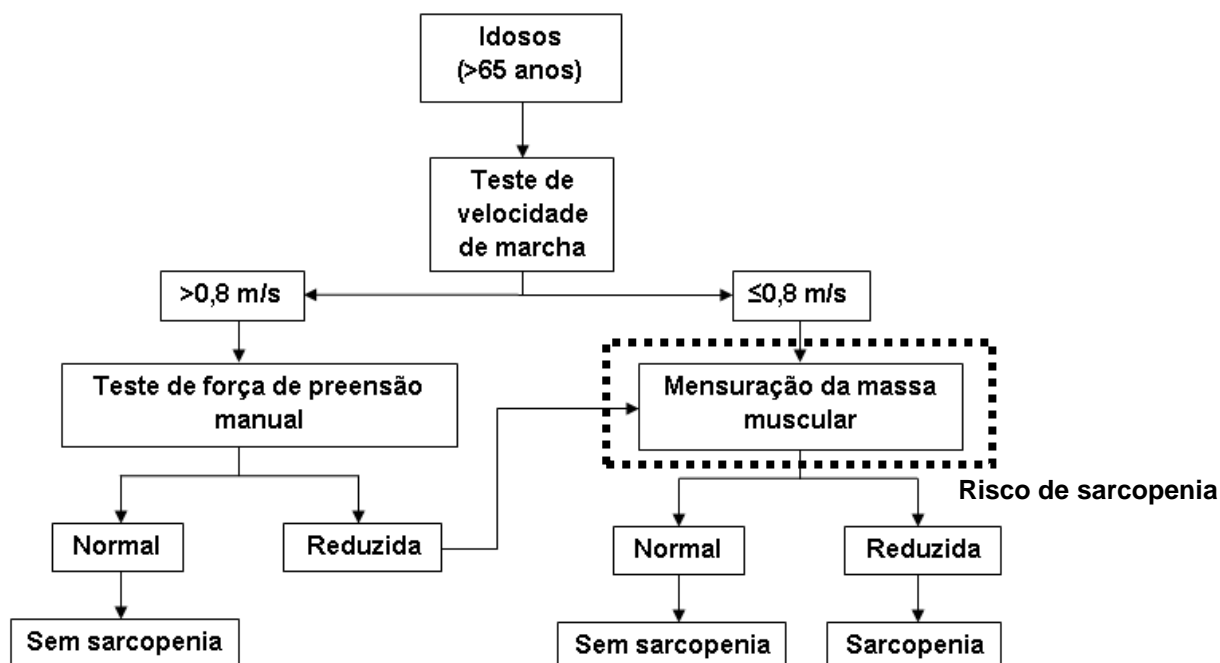
1.3 Sarcopenia

Uma importante síndrome associada ao envelhecimento é a sarcopenia, definida pelo consenso europeu *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) como a perda progressiva e generalizada de massa e força muscular esquelética, associada a desfechos adversos, tais como a fragilidade, piora da funcionalidade, da qualidade de vida e maior risco de morte (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Essa síndrome acomete idosos mesmo sem a presença de doenças.

Identificar indivíduos com sarcopenia é importante tanto para a prática clínica quanto para a pesquisa. Para suprir essa demanda foi desenvolvido um algoritmo pelo EWGSOP (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010) baseado no rastreamento preliminar da baixa velocidade de marcha (marcha usual) e baixa força de preensão palmar (Figura 1). A ausência desses fatores descarta a sarcopenia, enquanto a existência desses critérios indica que o indivíduo está em risco de sarcopenia e deve ser submetido à avaliação da massa muscular, sendo indicado pelo consenso o uso da técnica de Absorciometria com Raios-X de Dupla Energia (DEXA) para essa avaliação.

O EWGSOP sugere a medição da velocidade da marcha como a maneira mais fácil e confiável para iniciar o diagnóstico ou realizar uma triagem de indivíduos com sarcopenia, tendo sido sugerido um ponto de corte $\leq 0,8$ m /s, que identifica risco de sarcopenia.

Figura 1- Algoritmo proposto pelo EWGSOP para identificação da sarcopenia.



A prevalência total de sarcopenia no Brasil foi recentemente avaliada em uma amostra de 1.149 idosos saudáveis, com idade de 60 anos ou mais ($69,6 \pm 0,6$ anos), provenientes do estudo multicêntrico de base populacional, SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento). Foi utilizado o algoritmo proposto pelo EWGSOP para a avaliação, tendo resultado em 15,4% de prevalência dessa síndrome nos idosos (ALEXANDRE *et al.*, 2014). Uma revisão sistemática e metanálise realizada recentemente, submetida ao periódico *Journal of Community Epidemiology and Health*, com objetivo de determinar a prevalência da sarcopenia em idosos brasileiros, avaliou um total de 31 estudos (9416 participantes) de ambos os sexos (68,6% mulheres) com média de idade variando de $64,9 \pm 5,7$ a $83,4 \pm 2,9$ anos. O estudo demonstrou que a prevalência total de sarcopenia em idosos brasileiros foi de 17% (IC95% 13,0 – 22,0), já a análise de prevalência por sexo foi de 20% (IC95% 11,0 – 32,00) em mulheres e 12% (IC95% 9,0 – 16,0) em homens (DIZ, 2015).

Os mecanismos envolvidos na sua etiologia e progressão são múltiplos, incluindo alterações na síntese de proteínas, proteólise, diminuição da função neuromuscular, inflamação crônica, estresse oxidativo, alterações hormonais, anormalidades metabólicas e nutricionais, além da inatividade física (VAN KANA *et*

al., 2012). Essas alterações que contribuem com a sarcopenia são representadas pelo desequilíbrio entre os fatores anabólicos e catabólicos musculares.

A diminuição da massa muscular que dá origem a sarcopenia envolve tanto uma diminuição no tamanho (atrofia) quanto no número (hipoplasia) de fibras musculares. Neste sentido, a sarcopenia mostra uma diferença fundamental em relação à atrofia muscular por desuso. A atrofia envolve apenas uma redução no tamanho das fibras musculares, mas não no número (WALRAND *et al.*, 2011).

Há evidências que, com o envelhecimento, as fibras tipo II (contração rápida) são mais vulneráveis à sarcopenia que as fibras do tipo I (contração lenta). Isso faz com que a sarcopenia não seja uma condição uniforme, e afete de forma diferente os membros e o tronco de acordo com sua composição e padrão de uso da musculatura (TAKASHI *et al.*, 2014).

A musculatura estabilizadora de tronco é importante nos acometimentos da coluna. Em estudo recente, que avaliou a área de secção dos músculos anteriores e posteriores do tronco, além dos músculos dos membros inferiores e superiores em uma amostra de 1559 sujeitos, com idade de 20 a 79 anos, indicou que as taxas de perda muscular em homens e mulheres diferem em cada segmento avaliado (TAKASHI *et al.*, 2014).

Em ambos os sexos houve perda da musculatura anterior do tronco com a idade (semelhante dos 20 aos 59, e pior dos 60 aos 79 anos). Já a musculatura posterior de tronco declinou significativamente após os 60 anos de idade. Tanto a musculatura posterior do tronco, quanto a anterior, são importantes na estabilização da coluna. Uma melhor estabilidade na coluna pode fornecer uma estrutura mais adequada para a produção de força e movimento nos membros inferiores e superiores, importantes nas atividades funcionais (TAKASHI *et al.*, 2014).

Estudos mostraram ainda, que a perda de massa muscular é acompanhada pela infiltração de tecido gorduroso e conectivo, que representam não só uma massa inerte que acrescenta peso ao indivíduo, como também contribui com a sarcopenia por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias (como o TNF- α , IL-6, IL-1) (BEYERA *et al.*, 2012). Esses achados podem explicar a associação da perda de massa e força muscular postural, com os mediadores inflamatórios.

Do ponto de vista funcional, a literatura indica que com o envelhecimento há uma maior perda de potência, além da perda de força muscular isométrica, gerando consequências na qualidade de vida dos idosos. A maioria das atividades de vida

diária, como levantar de uma cadeira ou subir um lance de escadas, exigem potência muscular preservada. O processo de incapacidade proveniente da sarcopenia pode, em teoria, ser representado por uma perda inicial de massa muscular que conduz à redução de força e potência muscular, e conseqüentemente levando à limitação funcional clinicamente significativa (VAN KANA *et al.*, 2012). Além disso, a sarcopenia está associada ao risco de quedas, dificuldade de recuperação de doenças, no prolongamento de internações hospitalares, no aumento da necessidade de assistência nas atividades de vida diária em longo prazo, e na perda de independência. Condições essas, que representam um alto custo econômico na assistência à saúde do idoso (DREY, 2011; NARICI; MAFFULLI, 2010). O idoso com dificuldades em realizar as atividades funcionais torna-se sedentário, e ainda o descondicionamento físico está diretamente relacionado à processos dolorosos, como a dor lombar (DL) (BALAGUÈ *et al.*, 2012) .

Uma das intervenções de baixo custo financeiro, não invasiva e descrita na literatura para abordagem da sarcopenia é o exercício físico. O exercício físico prescrito adequadamente pode prevenir ou mesmo reverter a perda de massa muscular relacionada à idade, levando à hipertrofia das fibras musculares sobreviventes. Além disso, o exercício físico pode reduzir o processo inflamatório crônico sistêmico dos idosos, que é um dos fatores determinantes para o catabolismo muscular (BEYERA *et al.*, 2012).

1.4 Dor

Com o aumento da expectativa de vida, as doenças crônico-degenerativas e suas complicações tornam-se mais frequentes (CALDAS, 2003), sendo muitas vezes acompanhadas pela dor.

Para a Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain - IASP*) a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada ou relacionada à lesão real ou potencial dos tecidos. A dor é sempre subjetiva, sendo uma experiência sensorial muito complexa, modificada pelas experiências anteriores, memória, expectativas e emoções de cada um, associada ao sofrimento ou ao desconforto (MERSKEY; BOGDUK, 1994). A dor

é um mecanismo protetor que quando ocorre em resposta a um tecido lesionado, faz com que o indivíduo reaja para remover o estímulo doloroso (GUYTON; HALL, 2006).

Os receptores para a dor são as terminações nervosas livres, que podem desencadeá-la por estímulos mecânicos, térmicos e químicos. Algumas das substâncias que sensibilizam os nociceptores são: bradicinina, histamina, acetilcolina, íons potássio e enzimas proteolíticas. Além disso, as prostaglandinas e a substância P aumentam a sensibilidade das terminações nervosas, mas não excitam diretamente essas terminações. Essas substâncias que excitam os nociceptores são também induzidas por mediadores inflamatórios presentes na cascata inflamatória. Ao contrário de outros receptores, os da dor geralmente não sofrem adaptações frente a estímulos persistentes, e a excitação das fibras dolorosas torna-se cada vez maior à medida que o estímulo persiste. Esse aumento da sensibilidade dos receptores é chamado hiperalgesia (GUYTON; HALL, 2006).

As terminações nervosas livres utilizam duas vias para transmissão da dor ao sistema nervoso central. Os estímulos são transmitidos dos nervos periféricos para a medula espinhal através de fibras A δ para sinais dolorosos pontuais-rápidos, e através das fibras tipo C para as dores lentas-crônicas desencadeadas principalmente por estímulos persistentes, que podem ser químicos, mecânicos ou térmicos. Ao entrar na medula espinhal as vias para o encéfalo são o trato neoespinotalâmico e o trato paleoespinotalâmico, que cruzam para o lado oposto da medula espinhal e ascendem nas colunas anterolaterais. Os sinais dolorosos que penetram na formação reticular do tronco cerebral, tálamo e outras regiões inferiores do encéfalo podem causar uma percepção consciente da dor. Alguns estímulos dolorosos chegam ao córtex, sendo ele relacionado à avaliação normal da dor, além de desempenhar um papel importante na interpretação da qualidade da dor, mesmo que a percepção seja uma função dos centros inferiores (GUYTON; HALL, 2006).

Por seu caráter multidimensional, subjetivo e individual, e por ser afetada por aspectos psicoemocionais, sociais, culturais e pela faixa etária, a abordagem da dor deve ser ampla em relação à sua caracterização.

Evidências recentes mostraram que os idosos são mais susceptíveis à dor que os outros segmentos populacionais (HOY *et al.*, 2012). Aproximadamente 50% das pessoas com 65 anos ou mais apresentam algum grau de dor ou desconforto, sendo que essa proporção aumenta com a idade. A dor é uma das razões mais

comuns para a procura de serviços de saúde, sendo os idosos, os principais usuários. O manejo da dor tem avançado significativamente, entretanto na população idosa isso não ocorre de maneira tão adequada quanto nos jovens (FEJER; LEBOEUF-YDE, 2012).

Diferenças na prevalência, gravidade e impacto da dor, associadas à idade, demonstraram que o efeito da idade sobre a dor é um tema complexo. A dor nos idosos é frequentemente manifestada atipicamente, em locais inesperados e mal localizada. O impacto dessa condição na vida desses indivíduos pode levar a desesperança, depressão, isolamento e incapacidade (RUDY *et al.*, 2007).

1.5 Dor lombar

Dentre os processos dolorosos que acometem os idosos, a DL é uma queixa relevante, com grande impacto no desempenho funcional. A DL é definida como dor, tensão ou rigidez localizada na região compreendida entre as últimas costelas e a linha glútea (AIRAKSINEN *et al.*, 2006).

A DL pode ser classificada como específica, quando os sintomas são causados por condições clínicas definidas, e não específica, quando o mecanismo da dor não é claramente definido, sendo a forma anatomoclínica de apresentação inicial e a mais prevalente das causas de natureza mecano-degenerativas (AIRAKSINEN *et al.*, 2006; BALAGUÈ *et al.*, 2012). Entre as causas específicas podemos citar a dor causada por doenças inflamatórias, degenerativas, neoplásicas, defeitos congênitos, predisposição reumática, sinais degenerativos da coluna ou dos discos intervertebrais. Além disso, fatores como o sobrepeso, desuso, fatores genéticos e psicossociais que podem influenciar a DL (BALAGUÈ *et al.*, 2012; RUDY *et al.*, 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1985). As causas específicas de DL são incomuns (<15%), sendo recomendados exames de imagem somente para pessoas com sintomas radiculares ou deformidades estruturais.

Estudos demonstraram que os diagnósticos por imagem nem sempre detectam a causa dos sintomas apresentados (AIRAKSINEN *et al.*, 2006). Diagnósticos radiológicos não se correlacionam fortemente aos sintomas, exceto em condições mais graves e persistentes. Além disso, os achados radiológicos não se

correlacionam com os desfechos de tratamentos de pacientes que estão com dor (OMAIR *et al.*, 2013). Uma revisão sistemática recente indica que há um número limitado de estudos adequados, e não há uma conclusão definitiva sobre a presença de achados na ressonância magnética em pacientes com DL ser um preditor de resposta a um determinado tipo tratamento para a DL (conservador ou cirúrgico) (D.STEFFENS *et al.*, 2015). Essa discrepância entre os exames de imagem e os sintomas enfatiza a importância da melhor caracterização dos mecanismos envolvidos na degradação da coluna e suas relações com os sintomas, principalmente com a dor.

De acordo com a duração, a DL pode ser classificada como aguda, usualmente definida como um episódio de dor com duração de até 6 semanas; subaguda, com duração de 6 a 12 semanas; e crônica, persistindo por mais de 12 semanas. Dez a 15% das pessoas com DL aguda desenvolvem dor crônica, o que gera maior gasto de recursos financeiros com seu tratamento (AIRAKSINEN *et al.*, 2006; BALAGUÈ *et al.*, 2012).

A classificação baseada somente na duração dos sintomas não é suficiente. Alguns pesquisadores categorizam a DL baseados na combinação do tempo, localização, sintomas, frequência, intensidade, qualidade e incapacidades geradas pela dor (BALAGUÈ *et al.*, 2012).

Em uma revisão sistemática desenvolvida por Hoy *et al.* (2012), com um total de 165 estudos de 54 países incluídos, a DL foi analisada em 966 indivíduos e encontrada uma prevalência de 38,9% nos estudos analisados, considerando o período total de vida. Não houve diferença significativa entre as áreas urbanas e rurais. A prevalência em países desenvolvidos foi mais alta que em países subdesenvolvidos (HOY *et al.*, 2012). A DL foi também mais prevalente em mulheres, possivelmente devido a diferenças em reportar sintomas somáticos entre os sexos (HOY *et al.*, 2012).

Quando as análises foram restritas às formas de dor mais intensas, foi observado que a prevalência da DL apresenta um crescimento nos sujeitos mais idosos (HOY *et al.*, 2012). Dionne *et al.* (2006) sugerem que há um declínio da prevalência dos casos de DL menos graves com a idade. Esse declínio poderia ser explicado pelas alterações cognitivas, depressão, menor percepção e aumento da tolerância à dor (DIONNE *et al.*, 2006).

Em termos da frequência ou intensidade da DL, indivíduos que procuram atendimento médico não diferem substancialmente dos que não procuram (VINGARD *et al.*, 2002).

No Brasil, cerca de 10 milhões de brasileiros tornam-se incapacitados, e pelo menos 70% da população sofrerá um episódio de DL na vida (TEIXEIRA *et al.*, 2001). A DL representa um desafio para a saúde pública, com elevados custos financeiros (GALLAGHER, 2003).

Embora identificada como um importante problema de saúde, a DL é pouco estudada entre os idosos (TEIXEIRA *et al.*, 2001). Esses são geralmente excluídos dos estudos devido às alterações cognitivas e por não se encontrarem economicamente ativos. Em revisão sistemática realizada recentemente pelo grupo de pesquisa do BACE-Brasil, encontrou-se uma prevalência de 25% (95% IC= 18-32%) de DL em idosos brasileiros com idade >60 anos, considerando 16 estudos originais incluídos com 28.448 participantes (LEOPOLDINO *et al.*, 2015).

Uma revisão sistemática avaliou o prognóstico da DL aguda, com somente indivíduos adultos incluídos nos estudos, indicando que o curso natural da DL aguda é inicialmente favorável: há uma redução acentuada na média da intensidade da dor e da incapacidade nas primeiras 6 semanas. Após as 6 semanas, a melhora diminui e apresenta pequenas reduções no seguimento de um ano. Níveis moderados de dor e incapacidade ainda estão presentes um ano após o episódio agudo de DL (COSTA *et al.*, 2012).

A dor pode estar associada à sarcopenia. Entretanto, não foram encontrados estudos na literatura que associam a sarcopenia e a DL. Foi encontrado um único estudo que avaliou a associação entre a sarcopenia e dor, porém não foi conduzido com uma amostra com DL. O estudo demonstrou uma associação entre a dor no joelho ou no quadril e a sarcopenia. Foram avaliados 709 idosos e acompanhados em um seguimento de 2,6 anos, os resultados indicaram que apresentar dor no joelho ou no quadril foi fator preditivo de perda de força muscular (DAVID *et al.*, 2012).

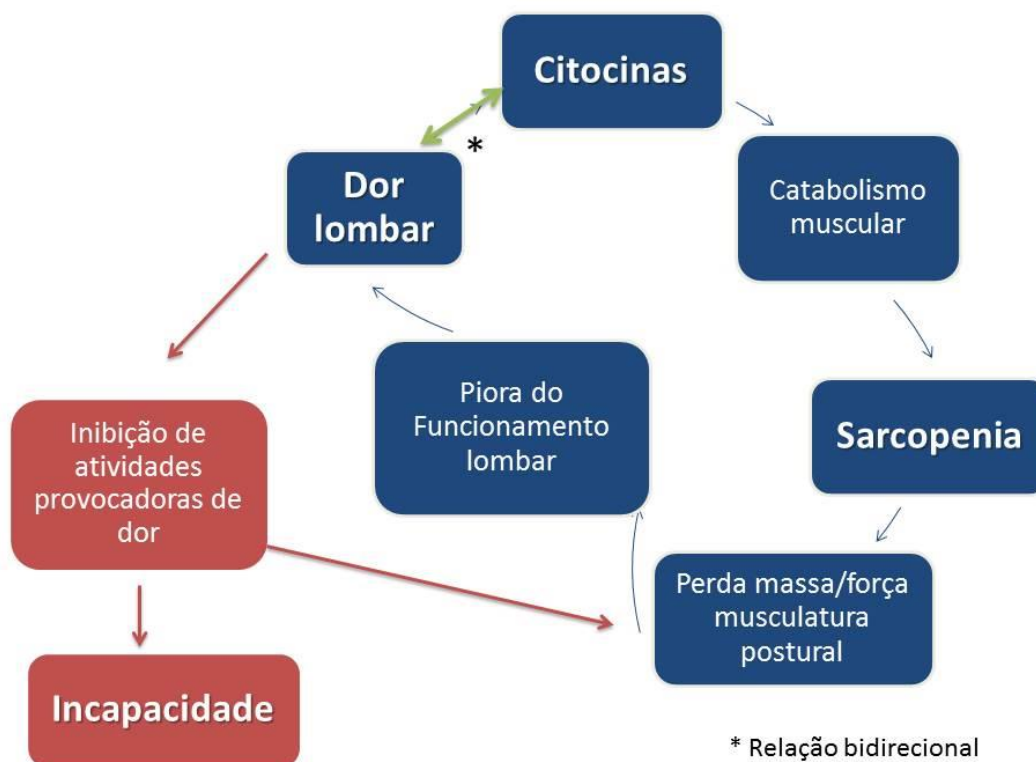
A sarcopenia, sendo uma condição que afeta todos os tipos de fibra muscular, pode afetar os músculos posturais, causando perda de força e massa muscular dos músculos importantes para o funcionamento normal da coluna (HODGES; RICHARDSON, 1996). Em contrapartida, a dor pode gerar inibição da estimulação eferente dos neurônios motores dos músculos afetados (DAVID *et al.*, 2012). É

possível que ocorra atrofia e perda da força muscular resultantes da DL, que pode levar a inibição de atividades provocadoras de dor, gerando um ciclo entre a perda de força e a dor (DAVID *et al.*, 2012). Essa associação entre a DL, sarcopenia, citocinas e incapacidade está representada na figura 2.

Em estudo que realizou análise histológica e imunohistoquímica dos multífidos de ovelhas, no seguimento após cirurgia de hérnia de disco lombar, encontrou que citocinas pro-inflamatórias podem mediar a transformação de fibras musculares lentas para rápidas, além da proliferação de tecido adiposo e conectivo intramusculares que ocorre na transição das fases subaguda para crônica. As citocinas estariam envolvidas ainda na inibição reflexa muscular, na atrofia secundária por desuso (local ou geral) e/ou denervação (HODGES *et al.*, 2015).

As alterações nos músculos posturais estão relacionadas ao aparecimento e cronificação da dor lombar (DL). Os músculos posturais profundos, transversos abdominal, multífidos e paravertebrais, são os mais abordados em estudos de intervenção para a DL (MACEDO *et al.*, 2009).

Figura 2: Relação entre dor lombar, citocinas, sarcopenia e incapacidade em idosos.



1.6 Dor lombar e mediadores inflamatórios

Níveis aumentados de mediadores inflamatórios foram detectados em processos dolorosos da coluna em avaliações dos tecidos locais, como por exemplo, compressão nervosa (CUI *et al.*, 2000), hérnia discal (HOMMA *et al.*, 2002) e degeneração facetária (AKIRA IGARASHI *et al.*, 2004; WILLBURGER, 1994), e apresentaram correlação positiva com a intensidade do quadro algico (KOCH *et al.*, 2007).

Foi encontrado nos processos dolorosos causados por compressão nervosa, que as citocinas modulam a atividade sináptica, aumentando a eficácia da transmissão nervosa, reduzindo o limiar para a resposta nociceptiva e gerando atividade dos nociceptores (fibras nervosas de pequeno calibre, aferentes sensitivas tipo A δ – mielinizadas- e C – não mielinizadas). Dessa forma as citocinas pró-

inflamatórias parecem estar envolvidas na hiperalgesia e na alodínia mecânica decorrente da lesão (REN; TORRES, 2009).

Em estudo com ratos avaliando diversos modelos de compressão nervosa foi evidenciado o aumento da expressão de IL-6 e TNF- α nos ratos com alodínia quando comparados aos normais. Além disso, houve correlação positiva dos níveis das citocinas pró-inflamatórias com a intensidade da dor (CUI *et al.*, 2000).

A IL-6 em conjunto com a IL-1 α , IL-1 β e TNF- α estão entre as mais potentes citocinas pró-inflamatórias e catabólicas que são liberadas em consequência de danos teciduais e celulares. Como resultado do aumento da produção dessas citocinas pró-inflamatórias que ocorre na presença de hérnias discais, há produção de óxido nítrico e prostaglandinas, que são mediadores da dor. As citocinas podem, além de induzir a produção, aumentar a sensibilidade à essas substâncias indutoras de dor (KARPPINEN *et al.*, 2008).

A IL-1 β foi avaliada em estudos que indicam seu papel na patofisiologia da degeneração discal, e também na indução de dor (SOLOVIEVAA *et al.*, 2004). A IL-1 β induz a liberação de prostaglandinas que causam dor diretamente, como também aumentam a sensibilidade à produção de outras substâncias, como a bradiquinina, que é um mediador que atua em terminações nervosas causando ativação das vias da dor. O aumento dessas substâncias está diretamente relacionado à dor e ao processo inflamatório (REN; TORRES, 2009).

Nos casos de hérnias discais é provável que a ruptura do anel fibroso cause a liberação de substâncias (histamina, prostaglandinas e leucotrienos), as quais provocam a reação inflamatória e a sensibilização das terminações nervosas, surgindo o edema e a dor. Assim, ocorre a maior expressão de moléculas de adesão e infiltração de macrófagos e células T no local, causando aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8) no disco intervertebral. Desse modo, as citocinas podem ser reconhecidas por neurônios e utilizadas para desencadear reações intracelulares que irão determinar alterações na atividade elétrica dos nervos (HOMMA *et al.*, 2002).

A inflamação está envolvida tanto na causa quanto no efeito de processos degenerativos da coluna, e envolve células e moléculas que participam em respostas imunes globais no organismo (WEBER *et al.*, 2015). Assim, os acometimentos lombares podem provocar uma resposta imune mediada por sinalização pró-inflamatória, e gerar dor por estimular quimicamente as raízes

nervosas ou gânglios da raiz dorsal (WEBER *et al.*, 2015). Dessa forma, a DL no idoso pode ser um fator que implica em distúrbios acentuados no processo de regulação dos mediadores inflamatórios.

Tais observações criaram um embasamento para a pesquisa de biomarcadores para a DL. Seria ainda mais útil definir biomarcadores que possam ser mensurados no plasma, uma vez que as amostras são mais fáceis de obter a partir do sangue que em coletas mais invasivas de tecidos locais.

Dentre as citocinas mais estudadas no processo inflamatório relacionadas à DL destacam-se o TNF- α e seus receptores solúveis, a IL-1 e a IL-6.

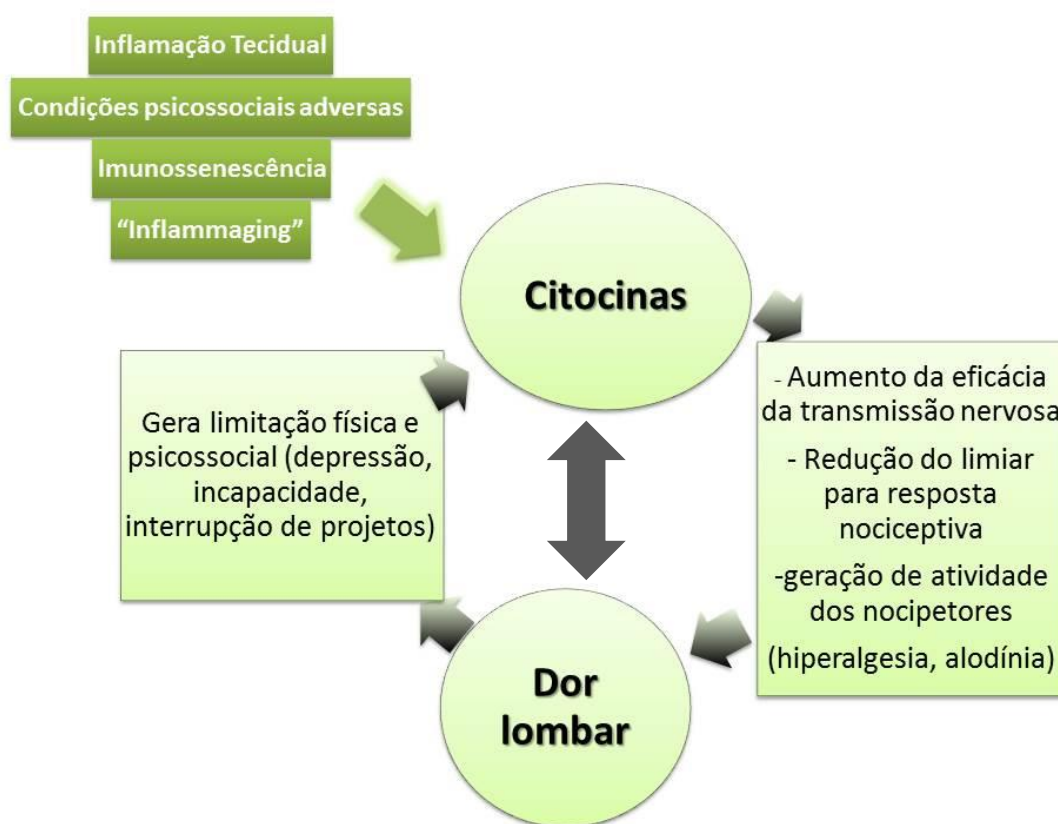
O TNF- α parece exercer um papel central nos processos de DL (WANG *et al.*, 2008) sendo que concentrações elevadas desse marcador são associadas a piores prognósticos, como o observado em um estudo realizado com 240 voluntários divididos em grupo com DL crônica e controle. Os voluntários eram adultos, com média de idade de $46,6 \pm 10,9$ anos. Nas avaliações realizadas em um período de 6 meses foram observados níveis plasmáticos mais elevados de TNF- α no grupo com DL crônica comparado aos indivíduos saudáveis (WANG *et al.*, 2008).

Hasselhorn (2001), em uma amostra de 67 pacientes adultos com DL aguda, com idade entre 21 e 59 anos, verificaram que níveis plasmáticos de IL-6 elevados no *baseline* foram associados à persistência de dor e incapacidade no seguimento de 6 meses entre os homens que procuravam atendimento médico por motivo de DL (HASSELHORN *et al.*, 2001). A incapacidade foi avaliada por autorrelato, os participantes reportaram o quanto a DL influenciava as suas atividades de vida diária, atividades sociais e o trabalho (escala visual analógica, 0-10). Esses resultados corroboram um estudo brasileiro que identificou níveis plasmáticos aumentados de TNF- α e IL-6 nos indivíduos com DL crônica específica, causada por hérnia discal, quando comparados a sujeitos saudáveis. O estudo incluiu sujeitos com média de idade de $42,8 \pm 7,0$ anos (KRAYCHETE *et al.*, 2010).

Em 2014, Schistad e colaboradores encontraram em seu estudo prospectivo com acompanhamento de um ano que níveis mais elevados de IL-6 no *baseline* foram preditores de maior intensidade de DL e pior capacidade funcional (mensurada pelo Oswestry Disability Index) aos 12 meses. O estudo avaliou 110 adultos (idade entre 18 e 60 anos) com hérnia de disco visualizada em ressonância magnética, sintomática, com dor e teste de Laseguè positivo no *baseline* (SCHISTAD *et al.*, 2014).

De acordo com a revisão de literatura realizada para a presente tese de doutorado, sobre a relação das citocinas e a DL, encontramos na literatura uma relação bidirecional, em que as citocinas são responsáveis pela geração de dor, e a dor como uma condição adversa de saúde gera aumento das citocinas nos idosos (figura 3).

Figura 3: Relação entre citocinas e dor lombar em idosos.



Em estudo preliminar realizado por nosso grupo de pesquisa, com 213 idosas com idade ≥ 65 anos, ao comparar um grupo com DL aguda e dois grupos controle: idosas com outras dores musculoesqueléticas e, idosas sem relato de dor, o grupo com DL aguda apresentou maiores níveis plasmáticos de sTNF-R1 (QUEIROZ *et al.*, 2014).

Uma importante linha de pesquisa para o tratamento da DL vem sendo desenvolvida, considerando a importância das citocinas nesses acometimentos. Ensaios clínicos têm explorado o uso de terapias anti-citocinas para o tratamento de

DL e radicular, através de injeção epidural. Medicamentos visando a redução de citocinas inflamatórias, tais como TNF- α e IL-1, estão sendo amplamente utilizadas clinicamente no tratamento de doenças reumatológicas através de administração sistêmica (WEBER *et al.*, 2015).

O inibidor de TNF- α *etanercept* demonstrou resultados variados para o tratamento da dor ciática ou estenose do canal vertebral, com alguns estudos mostrando melhora significativa na dor quando comparados a grupos controle. Alguns estudos não demonstram benefícios em relação aos grupos controle, e em outros demonstraram ser menos eficazes do que os esteróides (WEBER *et al.*, 2015)

Um estudo sobre um inibidor de IL-6, *tocilizumab*, demonstrou melhora significativa da dor e dormência nos membros inferiores, e também da DL, quando comparado ao grupo que recebeu tratamento com esteróides. Atualmente, as evidências para as terapias anti-citocinas para DL permanecem limitadas (WEBER *et al.*, 2015).

Os únicos estudos envolvendo mediadores inflamatórios e DL encontrados na literatura foram realizados com participantes adultos. Dessa forma, pesquisas sobre o tema com amostras específicas de idosos são necessários.

1.6.1 Dor lombar, sintomas depressivos e mediadores inflamatórios

Dentre as variáveis descritas na literatura que podem influenciar a DL e também os mediadores inflamatórios, destacamos os sintomas depressivos.

A dor e os sintomas depressivos apresentam mecanismos biológicos comuns, indicando que os mesmos mecanismos podem predispor os indivíduos tanto à depressão quanto à dor. Entretanto suas relações não estão totalmente esclarecidas na literatura. Indivíduos com dor ou depressão apresentam sintomas comuns como letargia, anorexia, sonolência, hiperalgesia, e falta de concentração, que indicam que a dor e a depressão compartilham aspectos da patofisiologia, com possíveis vias e neurotransmissores em comum. Além disso, a dor é considerada um importante preditor da depressão (RUDY *et al.*, 2007).

Como descrito anteriormente, estudos demonstraram que as citocinas podem agir como mediadores na dor, como também podem mediar a depressão. Elevados

níveis de TNF- α são encontrados em indivíduos com depressão maior e tem seus níveis reduzidos com o tratamento com antidepressivos (WANG *et al.*, 2010).

Evidências indicam que a associação entre a incapacidade e os sintomas depressivos pode ser mediada pela dor, e os sintomas depressivos contribuem para perdas funcionais de idosos (SILVA *et al.*, 2013). Alguns estudos têm demonstrado que há associação negativa entre a capacidade funcional e os sintomas depressivos, esses indivíduos tenderiam a apresentar maior incapacidade por autorrelato e pior performance nos testes físicos (RUDY *et al.*, 2007). A depressão é também um dos fatores prognósticos para a incapacidade relacionada à DL (SCHIOTTZ-CHRISTENSEN *et al.*, 1999).

Considerando que os sintomas depressivos são tratáveis, sua adequada identificação e tratamento podem estar associados à melhora da dor e da capacidade funcional.

1.7 Dor lombar e Funcionalidade

As causas que levam indivíduos com DL a perdas na funcionalidade são complexas e multifatoriais. Considerando a funcionalidade como um fator que pode ser afetado em caso de doenças, a Organização Mundial de Saúde tem hoje duas classificações de referência para a descrição dos estados de saúde: Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE-OMS, 2003).

A CIF foi introduzida como uma classificação complementar à CID, e surgiu a partir da necessidade de cobrir os aspectos não cobertos pela CID, a princípio as consequências das doenças. A CIF, como uma classificação que se propõe a retratar os aspectos de funcionalidade, incapacidade e saúde das pessoas, tem um caráter multidisciplinar, sendo possível ser aplicada em diferentes culturas. É uma classificação que leva em consideração os aspectos do contexto no qual o indivíduo está inserido, isso a torna um instrumento bem mais complexo que a CID, o que faz com que exija um maior detalhamento. Entre seus objetivos específicos, está o de oferecer um modelo para a compreensão dos estados de saúde e de condições

relacionadas, bem como de seus determinantes e efeitos. Além disso, estabelece uma linguagem comum para a descrição completa da experiência de saúde de um indivíduo, melhorando a comunicação entre as pessoas interessadas e os profissionais da área (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE-OMS, 2003).

Em relação aos desfechos de funcionalidade e incapacidade, tornou-se importante a padronização dos conceitos, que foram divulgados pela CIF como: “Funcionalidade” referindo-se a todas as funções do corpo e desempenho de tarefas ou ações como um termo genérico; e “incapacidade” servindo como um termo genérico para deficiências, limitações de atividades e restrições à participação, com os qualificadores de capacidade ou desempenho (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE-OMS, 2003).

A funcionalidade é influenciada por 3 elementos: as habilidades do indivíduo, a natureza da tarefa, e o nível de desafio do ambiente. A DL leva a restrição da função física e a um desarranjo da interação com o meio ambiente (FRANK; PATLA, 2003). O comprometimento funcional relacionado à DL pode ser mascarado pela utilização de estratégias compensatórias, porém quando os pacientes são submetidos a tarefas difíceis, que não podem ser compensadas, suas deficiências se tornam evidentes. Através deste mecanismo, os idosos com DL podem reduzir suas atividades e ao longo do tempo perder progressivamente a sua funcionalidade e independência (LORIO *et al.*, 2007).

Importantes testes funcionais são difundidos na literatura para avaliar a capacidade física e desempenho funcional de idosos com DL. Como exemplo, o teste de velocidade de marcha habitual é um teste de capacidade física realizado em ambiente controlado. Já o desempenho funcional foi avaliado pelo Questionário de Incapacidade *Rolland Morris* que é um questionário estruturado que indica como o indivíduo com dor lombar se comporta na realização das tarefas do dia-a-dia, no ambiente do indivíduo avaliado (FRANK; PATLA, 2003).

O estudo *InCHIANTI* avaliou os efeitos da DL na função física e incapacidade em uma coorte de 958 pessoas com 65 anos ou mais, com diferentes níveis de saúde e estado funcional, 306 (31,9%) participantes do estudo relataram DL e 7,4% do total tinha DL relacionada com limitação funcional. Na comparação entre os grupos com e sem DL, os que apresentaram DL foram significativamente mais propensos ao autorrelato de dificuldade no desempenho de tarefas domésticas pesadas, carregar compras, cortar as unhas dos pés e utilizar transportes públicos.

Os participantes que relataram dificuldade ou incapacidade em realizar atividades básicas de vida diária, tiveram pontuações mais baixas nos testes de capacidade física (SPPB, velocidade de marcha de 7m, extensão e flexão de tronco) (LORIO *et al.*, 2007).

Em estudo com 1002 mulheres, com idade entre 18 e 75 anos, Leveille e colaboradores (1999) encontraram que a DL foi associada à redução da velocidade de marcha, perda de força de flexão e extensão de quadril e maior tempo para levantar-se de cadeira, com uma relação linear negativa entre a intensidade da dor e o desempenho funcional. Além disso, as idosas com DL intensa foram 4 vezes mais propensas que as outras idosas a terem muita dificuldade em atividades domésticas leves ou fazer compras (LEVEILLE *et al.*, 1999).

Weiner e colaboradores estudaram 2766 idosos, com idade entre 70 e 79 anos, da coorte do estudo *Health ABC*. Os idosos incluídos no estudo apresentavam um bom estado funcional, não relatavam dificuldade em andar 250 metros, subir 10 degraus, ou na realização de atividades básicas de vida diária. Os pesquisadores não encontraram uma relação independente entre a intensidade da DL e a *performance* nos testes funcionais (equilíbrio estático, velocidade de marcha, teste de levantar da cadeira). Porém a prevalência do autorrelato de dificuldade em tarefas funcionais (puxar / empurrar, trabalho doméstico pesado, e caminhar uma milha) foi significativamente diferente entre os 5 grupos estudados (sem dor; dor leve; \geq Moderada e $<$ muito frequente; muito frequente; \geq muito frequente). O que mostra que a intensidade da dor pode influenciar a percepção da dificuldade em realizar tarefas (testes de desempenho) (WEINER *et al.*, 2003).

Por sua vez, as diferenças na percepção podem estar relacionadas ao fato de que a capacidade e o desempenho em testes físicos são diferentes dimensões da funcionalidade (REUBEN *et al.*, 1995). O autorrelato pode ser uma variável que apresenta alteração mesmo em indivíduos com bom estado funcional. Esses achados corroboram com a literatura que considera que instrumentos distintos podem revelar diferentes níveis de funcionalidade, o que demonstra a importância da utilização de testes de desempenho e capacidade física nas avaliações.

Em outro estudo com 323 indivíduos com média de idade de 73,5 anos, com osteoartrite de coluna, a intensidade da dor apresentou associação negativa com os testes físicos de velocidade de marcha, alcance funcional, levantar de cadeira,

rotação de tronco e levantamento de peso estático e dinâmico e o autorrelato de disfunção dada pelo Índice de Status Funcional (WEINER *et al.*, 2006).

Em nosso estudo preliminar, dados comparativos indicaram uma pior capacidade funcional de idosas com DL aguda, comparadas a grupos controle. Verificou-se que o grupo com DL aguda, além de apresentar maiores níveis plasmáticos de sTNF-R1, também apresentou pior performance nos testes de velocidade de marcha e Timed Up and Go (TUG) quando comparado a idosas com outras dores musculoesqueléticas e idosas sem relato de dor (QUEIROZ *et al.*, 2014).

Há evidências que demonstraram uma associação da intensidade e da frequência da DL com a incapacidade em tarefas funcionais e atividades de vida diária (FRANK; PATLA, 2003; LEVEILLE *et al.*, 1999; LORIO *et al.*, 2007; WEINER *et al.*, 2003; WEINER *et al.*, 2004; WEINER *et al.*, 2006), e podem constituir um fator de risco para futuras perdas funcionais em idosos considerando o curso da DL ao longo do tempo (COSTA *et al.*, 2012; WEINER *et al.*, 2006).

Além dessa relação entre a DL e a funcionalidade, a literatura indica que os mediadores inflamatórios, geralmente aumentados em indivíduos idosos e também em indivíduos com DL (HASSELHORN *et al.*, 2001; KRAYCHETE *et al.*, 2010; QUEIROZ *et al.*, 2014), estão associados a perdas na capacidade funcional. Em estudo prospectivo, níveis plasmáticos mais elevados de IL-6 em uma amostra de idosos foram associados ao declínio da velocidade de marcha no seguimento de 12 meses (VERGHESE *et al.*, 2011). Outro estudo com adultos com hérnia discal encontrou associação de níveis elevados de IL-6 no *baseline* com pior capacidade funcional relacionada à DL (*Oswestry Disability Index*) aos 12 meses (SCHISTAD *et al.*, 2014).

Dessa forma, a DL limita aspectos tanto físicos quanto psicossociais da vida do idoso, impondo muitas vezes mudanças que causam transtornos pessoais, familiares, redução da capacidade funcional e interrupção de projetos de vida.

1.8 Justificativa e relevância clínica

Apesar do impacto da DL na saúde pública, essa é uma condição pouco estudada em idosos. Sabemos que os idosos apresentam origens anatomopatológicas para a DL diferentes dos adultos, como as osteoartrites, alterações osteoporóticas, uso de medicamentos, sarcopenia, fragilidade, e comorbidades associadas. Além disso, apresentam desfechos de saúde diferentes, como quedas, institucionalização, hospitalização e perdas funcionais. E ainda, as queixas de DL são normalmente mais graves com o envelhecimento. Porém, os idosos são frequentemente excluídos de estudos por não estarem envolvidos em atividades laborais ou apresentarem déficits cognitivos, dificultando o entendimento dessa condição nessa população, o que justifica e demonstra a importância do estudo da DL em idosos.

Diante da revisão de literatura exposta, pode-se perceber que a origem da DL é multifatorial, sendo os mediadores inflamatórios reconhecidos como integrantes da patofisiologia da DL. Apesar de observarmos estudos com adultos jovens nesse sentido, não foram encontrados estudos que avaliassem os níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios em idosos com DL.

A DL está associada bidirecionalmente ao aumento de citocinas inflamatórias. Os mediadores atuam na regulação e transmissão de estímulos dolorosos. A dor, sendo uma experiência sensorial subjetiva e individual, também afetada por aspectos psicoemocionais, sociais, culturais e pela faixa etária, é uma condição que pode elevar os mediadores inflamatórios sistemicamente. Deve ser considerado que com o envelhecimento há uma inflamação crônica subliminar, com níveis elevados das citocinas, que podem implicar em piora da intensidade e qualidade da DL. Além disso, o aumento dos mediadores inflamatórios pode causar sarcopenia, e a sarcopenia pode causar DL, com impacto na funcionalidade do idoso, especialmente ao consideramos um curso prolongado da DL (Figura 2).

Considerando o curso natural da DL aguda, na população geral, ocorre melhora (redução) dos níveis de dor e de incapacidade ao longo de um ano. Assim, acredita-se que a DL possa ter o mesmo comportamento nos idosos. Além disso, é esperado que à medida que a DL diminui, os mediadores pró-inflamatórios também tenham uma tendência a diminuir. Em estudos prospectivos encontrados na literatura, não houve mensuração dos níveis plasmáticos dos mediadores inflamatórios no *follow-up* com objetivo de saber seu curso após um episódio agudo de DL.

Os mediadores inflamatórios escolhidos no presente estudo são importantes mediadores nas vias inflamatórias, catabólicas e de dor. A avaliação desses marcadores tem o potencial para contribuir para a compreensão do mecanismo do processo de DL e pode, portanto, conduzir a ferramentas diagnósticas e terapêuticas.

Considerando a importância dos mediadores inflamatórios nos processos dolorosos, na sarcopenia e no contexto do envelhecimento, torna-se importante investigar o curso dos níveis dos mediadores inflamatórios após um episódio agudo de DL nos idosos. Além disso, é importante investigar se os mediadores inflamatórios estão associados à dor e à funcionalidade, e se são fatores preditivos da recuperação da DL ao longo do tempo.

1.9 Objetivos

1.9.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre dos níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios e a funcionalidade e a dor em idosas com DL aguda em um estudo longitudinal

1.9.2 Objetivos Específicos

- 1) Caracterizar a amostra de idosas com DL aguda quanto às variáveis sócio-demográficas e clínicas;
- 2) Avaliar a capacidade física das participantes por meio do Teste de Velocidade de Marcha usual e o desempenho funcional, por meio do Questionário de Incapacidade *Roland Morris*, no *baseline*;

- 3) Avaliar a dor de forma multidimensional: a intensidade, por meio da Escala Numérica de Dor; a qualidade, pelo questionário *McGill* de dor; e a frequência da DL, pelo questionário estruturado do BACE no *baseline* e no seguimento;
- 6) Avaliar a presença e ausência de risco de sarcopenia de acordo com os critérios propostos pelo EWGSOP na amostra de idosas com DL aguda.
- 7) Mensurar os índices plasmáticos dos seguintes mediadores inflamatórios: IL-1 β , IL-6, TNF- α e sTNF-R1, em idosas com DL aguda no *baseline*, e verificar o seu curso em um seguimento de 6 e 12 meses;
- 8) Investigar a associação entre os níveis plasmáticos de IL-1- β , IL-6, TNF- α e sTNF-R1 e as variáveis de dor e funcionalidade, no *baseline*;
- 9) Verificar a associação longitudinal dos níveis de mediadores inflamatórios e a recuperação da DL no seguimento de 12 meses.

2 MATERIAIS E MÉTODO

2.1 Delineamento do estudo

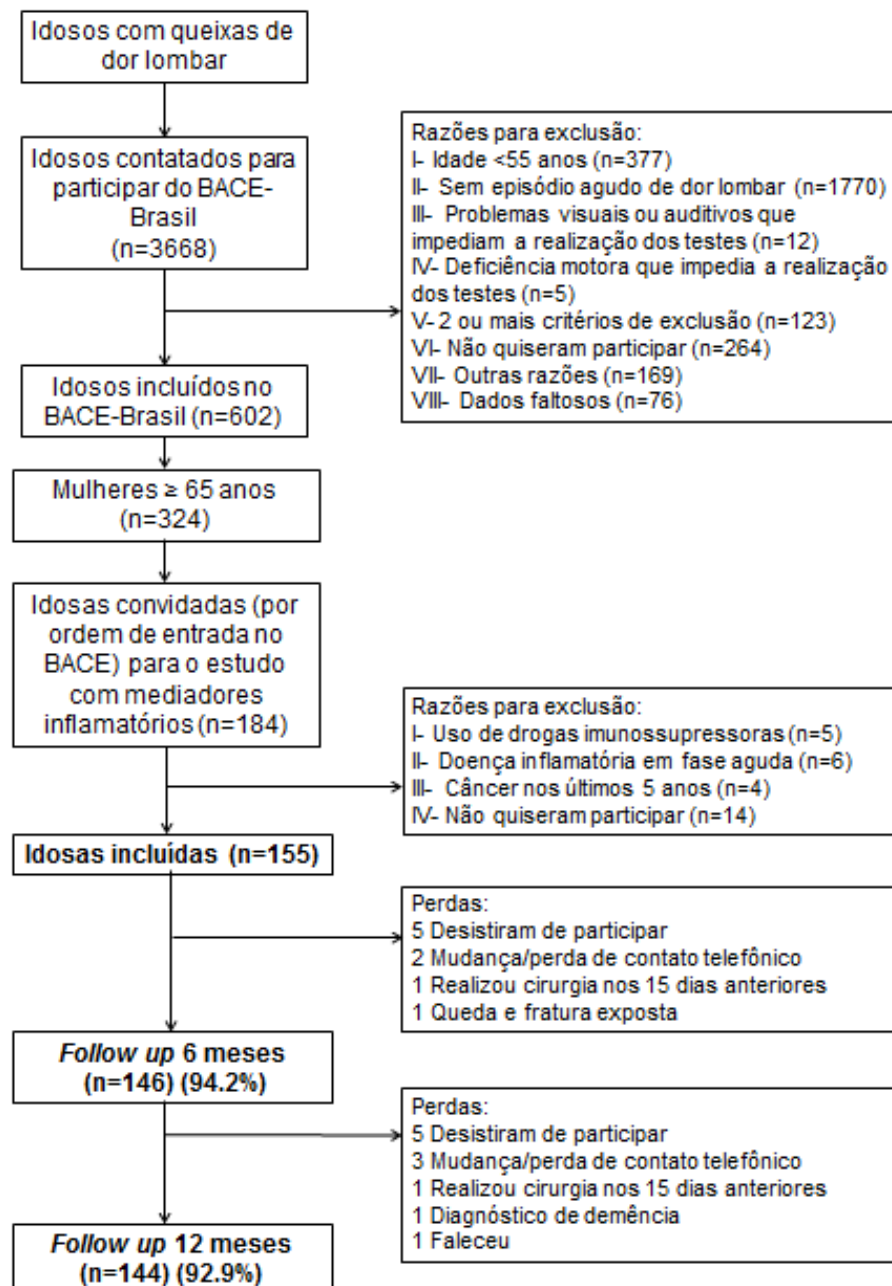
Estudo do tipo observacional longitudinal prospectivo. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG parecer ETIC 0100.0.203.000-11 (Anexo A). Faz parte do estudo epidemiológico **Back Complaints in the Elders (BACE)**, concebido por um consórcio internacional entre pesquisadores da Austrália, Brasil e Holanda, com objetivo de estudar o perfil clínico, funcional, sócio demográfico e o curso da DL em idosos que procuram os serviços de atenção primária à saúde nesses países. O protocolo do estudo já foi publicado, e conta com 602 idosos brasileiros participantes, que apresentam um novo episódio de DL (aguda) (SCHEELE *et al.*, 2011).

O recrutamento dos participantes brasileiros foi realizado por conveniência, primeiramente por fisioterapeutas e outros profissionais de saúde das redes pública e privada de serviços de saúde. Os idosos com DL foram encaminhados para triagem quanto aos critérios de inclusão e exclusão, pela equipe de fisioterapeutas treinados envolvida no projeto. As avaliações do presente estudo foram realizadas em idosos com DL em 3 momentos: I) *baseline*; II) após 6 meses; III) após 12 meses de seguimento.

2.2 Amostra

A amostra foi composta de uma subamostra brasileira de 155 idosos com DL proveniente do estudo epidemiológico multicêntrico internacional, *BACE- Brasil*. A seleção da amostra está descrita na figura 4.

Figura 4: Fluxograma do estudo



Considerando as análises de regressão linear múltipla realizadas neste estudo, foram necessárias 130 voluntárias, considerando o cálculo amostral de $10 \times (K + 1)$, onde K é o número de variáveis explicativas do modelo. As variáveis explicativas para cada modelo foram planejadas para no máximo 12, que variaram dependendo do desfecho avaliado. Foi considerado no cálculo amostral um índice

de perdas de 20% para o follow up de 12 meses, resultando em 155 voluntários necessários para a pesquisa.

Para avaliar o curso dos níveis plasmáticos dos mediadores inflamatórios foi realizado o teste ANOVA de medidas repetidas. Foi utilizado o programa G-Power versão 3.1.2, para realizar o cálculo amostral, que resultou em um tamanho amostral de 150 idosas, para um tamanho de efeito pequeno $f= 0,104$, $\alpha=0,05$ e $\text{power}= 80\%$. O tamanho de efeito utilizado para esse cálculo foi obtido considerando dados do nosso estudo preliminar, no qual a IL-6 foi o mediador inflamatório que apresentou menor tamanho de efeito, $f= 0,104$.

2.2.1 Critérios de inclusão

Participaram do estudo 155 voluntárias do BACE-Brasil, com idade igual ou acima de 65 anos (incluídas no presente estudo por ordem de entrada no BACE), residentes na comunidade da região metropolitana de Belo Horizonte e que apresentaram um novo episódio (agudo) de DL. Um episódio é considerado novo se o paciente não tiver procurado um profissional de saúde por motivo de DL nos últimos 6 meses, e a DL atual estiver em curso há no máximo 6 semanas (SCHEELE et al., 2011). As idosas selecionadas foram esclarecidas sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo B).

2.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo as idosas com alterações cognitivas detectáveis pelo Mini-exame do estado mental (MEEM) (BERTOLUCCI et al., 1994); deficiência visual, auditiva e/ou motoras que impedissem a realização dos testes de mobilidade; que apresentaram doença inflamatória em fase aguda ou neoplasia nos últimos cinco anos; ou fizessem uso de drogas imunossupressoras.

2.3 Instrumentos de medidas

2.3.1 Caracterização da amostra

Para a caracterização da amostra os participantes responderam a um questionário clínico sócio-demográfico padronizado e elaborado pelos pesquisadores dos três países que compõem o estudo *BACE* (idade, estado civil, escolaridade, índice de massa corporal, consumo de álcool e fumo, uso de medicamentos, presença de comorbidades, etc), aplicado por meio de entrevista, por pesquisadores treinados.

Para caracterização do nível de atividade física, foi avaliado o gasto calórico em MET na última semana através da forma curta do Questionário Internacional de Atividade Física (*IPAQ-short*), composto por questões sobre a frequência e o tempo gasto em atividades como caminhadas, atividades moderadas e vigorosas (caminhada x 3,3 MET + moderada x 4,0 MET + vigorosa x 8MET) (CRAIG *et al.*, 2003). O *IPAQ-short* foi traduzido e adaptado para a população brasileira por MATSUDO (2001). A reprodutibilidade ($\rho=0,69 - 0,71$: $p < 0,01$) e a confiabilidade (Índice de Correlação Intraclasse - ICC=0,77) do questionário foram altas (MATSUDO *et al.*, 2001).

A presença de sintomas depressivos foi avaliada pela Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15). Esta escala tem sido amplamente utilizada na população geriátrica, apresentando medidas psicométricas válidas e confiáveis para o rastreamento de transtorno de humor na população brasileira. Foi usada a versão GDS-15 traduzida e adaptada para a população brasileira, com 15 itens de resposta dicotômicas (sim/não) e adotados os pontos de corte 5/6 (não caso/caso) (ALMEIDA; ALMEIDA, 1999).

2.3.2 Níveis plasmáticos de IL-1, IL-6, TNF- α e sTNF-R1.

Foram coletados cinco ml de sangue das participantes em tubos a vácuo com citrato. O sangue foi coletado entre 8:00h e 10:00h da manhã para minimizar possíveis efeitos de mudanças circadianas. Após a coleta, os tubos a vácuo foram levados em um suporte para centrifugação a 1500 rpm em centrífuga *Fanem*, por 15 minutos. Posteriormente, o plasma foi retirado, em capela de fluxo laminar, utilizando-se de pipetas de *Pasteur* previamente siliconizadas e esterilizadas, e colocado em Eppendorfs estéreis e estocado em freezer a -80°C até a realização das análises.

A análise das concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios foi realizada através do método de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) por meio do kit *DuoSet ELISA* (R&D Systems, Minneapolis, MN) para o sTNF-R1, pelo kit Quantikine (R&D Systems, Minneapolis, MN) para a IL-1 β ; e pelo kit de alta sensibilidade Quantikine HS (R&D Systems, Minneapolis, MN) para a IL-6 e TNF- α . O protocolo utilizado para a realização do teste de ELISA é descrito pelo fabricante. As leituras foram realizadas por um leitor de microplacas ajustado para 490 nanômetros (nm) e correção do comprimento de onda a 650nm. As análises foram realizadas no Laboratório de Dor e Inflamação e Estudos do Envelhecimento (LADIRE) do Departamento de Fisioterapia da UFMG.

2.3.3 Intensidade da Dor

A intensidade da DL foi avaliada pela escala numérica de dor. Essa escala possui 11 pontos, de 0 a 10, o ponto 0 (zero) representa *nenhuma dor* e 10 (dez) representa *a pior dor possível*. Foi solicitado à participante que indicasse qual era a intensidade da sua DL nas últimas 24h, e também a intensidade da DL durante a última semana. Pode ser classificada em nenhuma dor (quando o score for 0), leve (1,2 ou 3), moderada (4, 5 ou 6), e grave (7, 8,9 ou 10) (MCCAFFERY *et al.*, 1989). A mudança clinicamente significativa ao longo do seguimento é considerada se a intensidade da DL variar 2 pontos na escala numérica de dor (CHILDS *et al.*, 2005).

Esta escala é um instrumento simples de fácil aplicação, usada internacionalmente em idosos, com alta confiabilidade e reprodutibilidade (WILLIAMSON; HOGGART, 2005).

2.3.4 Caracterização da Dor

A frequência da DL foi avaliada pelo item do questionário padronizado do BACE que indica “Com que frequência a senhora teve dores na coluna, na região glútea ou nas pernas, nas últimas 6 semanas?”. Considerando as cinco alternativas de respostas, a dor foi considerada frequente caso ocorresse “Todos os dias, por pelo menos alguns minutos”, “Todos os dias, a maior parte do dia”, e “Durante o tempo todo”. A dor foi não-frequente para as respostas “Menos de uma vez por semana” ou “Pelo menos uma vez por semana”.

A caracterização da dor foi avaliada pelo questionário de dor McGill (Br-MPQ), traduzido, adaptado e validado para a população brasileira (CASTRO, 1999). O Br-MPQ fornece informações sobre as diferentes percepções dos domínios que integram o sintoma dor, incluindo aspectos sensoriais, afetivos e motivacionais. Assim, esse instrumento permite avaliar adequadamente as diferentes qualidades da dor, facilitando a compreensão desse sintoma pelo profissional de saúde. Em amostra de idosos brasileiros com dor crônica a confiabilidade intra-examinador foi de 0,86 e a confiabilidade inter-examinadores foi de 0,89 (SANTOS *et al.*, 2006).

O Br-MPQ é formado, principalmente, por um conjunto de 68 palavras divididas em 4 categorias e 20 subclasses, que descrevem as diversas qualidades das experiências dolorosas em geral. As categorias são:

I- Palavras sensoriais-discriminativas: Diz respeito à capacidade das pessoas perceberem as qualidades sensoriais temporais, espaciais, de pressão, calor, vivacidade ou surdez de uma estimulação dolorosa.

II- Palavras afetivas-emocionais: Essa dimensão emocional e reativa associada à presença de uma dor pode se traduzir por percepções de cansaço, sentimentos de medo e punição, e por reações autonômicas. Relacionadas a interpretação da dor.

III- Palavras de avaliação subjetiva-cognitivas: A dimensão avaliativa é aquela que analisa, estima e sumariza a força e a importância do desconforto subjetivo global gerado pela presença da dor, tanto em termos perceptuais quanto reativos. É a dor como forma de auto-conhecimento e auto-avaliação.

IV- Subclasses mistas: dimensão composta por 4 subclasses mistas, compostas pela relação da dor-movimento, sensorial, emocional e sensações de frio.

A principal medida estatística quantitativa derivada do questionário é o **Índice de Avaliação da Dor - Pain rating index - (PRI)**: é baseado nos valores de classificação escalar das palavras. Grupos de profissionais da área da saúde, leigos e pacientes escalonaram previamente a intensidade de dor implicada pelas palavras e expressões dentro de cada subclasse do Br-MPQ. Em cada uma das 20 subclasses, os descritores que qualificam a dor aparecem em uma ordem crescente de intensidade, e o escore é dado pela soma dos valores escalares. Os escores podem variar de 0 (ausência de dor) a 68; quanto maior o escore, maior é a intensidade da dor.

Outra medida quantitativa derivada do Br-MPQ é a **Intensidade da Dor Presente - The present pain intensity - (PPI)**: É a combinação número – palavra como indicativa da intensidade global da DL no momento da aplicação do questionário. A PPI está baseada na escolha de um número, e cada voluntário pode ter uma palavra âncora diferente para identificar a dor. O que é uma dor "moderada" para uma pessoa pode ser "forte" para outra, o que leva em consideração a individualidade do voluntário. A PPI é derivada das opções de resposta: (0) SEM DOR, (1) FRACA, (2) MODERADA, (3) FORTE, (4) VIOLENTA, (5) INSUPORTÁVEL.

2.3.5 Força muscular de preensão palmar

A força muscular de preensão palmar (FMPP) foi mensurada por meio do dinamômetro de JAMAR[®], modelo PC5030JI. Foi solicitado aos indivíduos que realizassem a preensão máxima com o membro superior dominante. As medidas foram realizadas em três repetições, com um período de repouso de 1 minuto entre elas. A média das medidas, em Kilograma/força (Kgf), foi utilizada para as análises. Os participantes foram posicionados de acordo com as recomendações da American Society of Hand Therapy, com o ombro aduzido, cotovelo fletido a 90°, antebraço em posição neutra e a posição do punho podendo variar de 0 a 30° de extensão (CROSBY *et al.*, 1994).

O instrumento é válido e com alta confiabilidade teste-reteste ($r \geq 0,80$) e interexaminadores ($r \geq 0,97$) (FIGUEIREDO *et al.*, 2007).

2.3.6 Capacidade física e desempenho funcional

O desempenho funcional foi avaliado pelo questionário de incapacidade **Roland Morris** (RMDQ) que é um questionário traduzido, adaptado e validado para a população brasileira, que oferece parâmetros clínicos para avaliação das incapacidades causadas pela dor lombar. Os escores variam de 0 a 24, sendo que escores maiores indicam maior incapacidade (NUSBAUM *et al.*, 2001). Apresenta alta consistência interna (Cronbach's $\alpha = 0.92$) e confiabilidade inter-examinadores com ICC = 0.95 (IC95% = 0.93–0.97) (COSTA *et al.*, 2007).

A capacidade física foi avaliada pelo teste de **Velocidade de marcha usual**. Para esse teste as participantes foram orientadas a deambular com velocidade de marcha usual por um percurso de 8,6 metros. Os dois metros iniciais e finais foram desconsiderados por serem os trechos do percurso utilizados para aceleração e desaceleração da marcha. Foi registrado o tempo gasto para percorrer os 4,6 metros centrais do percurso, identificados por marcas de fita. O teste de velocidade de marcha tem demonstrado boa confiabilidade intra e inter observadores (ICC=0,78 e ICC=0,93) (VANSWEARINGER; BRACH, 2001).

2.3.7 Sarcopenia

A EWGSOP (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010) sugere a medida de velocidade de marcha para o início da triagem e diagnóstico da sarcopenia, com um ponto de corte de $<0,8\text{m/s}$, seguido da medida da força muscular de preensão palmar (FMPP) (20 kg, ponto de corte para mulheres). As idosas foram divididas em 2 grupos: identificadas como “sem risco de sarcopenia” se a velocidade de marcha foi $>0,8\text{m/s}$ + FMPP >20 kg. Foram consideradas “em risco de sarcopenia” as idosas que apresentaram velocidade de marcha $<0,8\text{m/s}$; ou se a velocidade de marcha foi $>0,8\text{m/s}$ + FMPP <20 kg (Figura 1).

2.4 Procedimentos

Após a aprovação pelo COEP/UFMG (ETIC 0100.0.203.000-1), iniciou-se a seleção das participantes segundo os critérios de inclusão e exclusão.

Todas as mulheres idosas incluídas no BACE-Brasil com mais de 65 anos foram contatadas por telefone semanalmente para que os critérios de inclusão específicos do presente estudo fossem verificados.

As participantes foram convidadas para as avaliações no Laboratório de Dor e Inflamação e Estudos do Envelhecimento (LADIRE). As idosas selecionadas foram esclarecidas sobre os objetivos e procedimentos do estudo, aquelas que concordaram assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). As avaliações foram agendadas por telefone de acordo com a disponibilidade das participantes.

As idosas haviam participado da avaliação do BACE há no máximo sete dias, na qual foram realizadas a avaliação cognitiva e um questionário clínico e sócio-demográfico, sob a forma de entrevista estruturada, para caracterização da amostra. No mesmo dia da coleta de sangue para mensuração dos mediadores inflamatórios, foram aplicados os instrumentos escala numérica de dor, questionário de dor McGill, IPAQ-short, Roland Morris e GDS. A aplicação desses instrumentos foi realizada na forma de entrevista no LADIRE.

Logo após a avaliação por meio de entrevista, foi realizada a coleta de sangue. Foi orientado às idosas que não fizessem modificações em sua dieta habitual desde o dia anterior à coleta. O sangue foi coletado em repouso, entre 8:00h e 10:00h da manhã para minimizar possíveis efeitos de mudanças circadianas. Foram coletados 5 ml de sangue periférico em tubos a vácuo, por um profissional qualificado, de acordo com as normas de biossegurança. Os tubos foram levados para centrifugação em 1500 rpm, por 15 minutos (Marca *Fanem*) e o plasma removido em ambiente estéril e estocado em tubos tipo *ependorfs* em freezer a -80°C.

Os testes de velocidade de marcha, FMPM e medidas antropométricas, já descritos, foram realizados no mesmo dia sempre após a coleta de sangue. As participantes foram orientadas a usar calçados e roupas apropriadas.

Todas as participantes foram contatadas por telefone, para retornarem ao LADIRE, para realizarem o mesmo procedimento, após 6 e 12 meses considerando a sua data de entrada no estudo.

Após ter sido atingido o tamanho amostral adequado para o estudo, foi realizada a análise das concentrações plasmáticas dos mediadores através do método de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), conforme descrito anteriormente.

Todas as idosas participantes foram novamente contatadas por telefone para entrega dos resultados individuais, que foram fornecidos por meio de um relatório enviado por e-mail (informado pelo participante) ou presencialmente, após a finalização das análises.

3 ARTIGO 1

Risk for sarcopenia, inflammatory mediators, and disability in elderly women with low back pain: the Back Complaints in the Elders-Brazil Study

Bárbara Z. Queiroz¹, Daniele S. Pereira², Renata A. Lopes¹, Diogo C. Felício¹, Renata M. F. V. S. Jardim¹, Juscelio P. Silva¹, Nayza M. B. Rosa¹, João M. D. Dias¹, Rosângela C. Dias¹, Leani S. M. Pereira¹

¹Department of Physical Therapy, Post Graduate Program in Rehabilitation Sciences, School of Physical Education, Physical Therapy and Occupational Therapy, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

²Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Brazil

Corresponding author: Bárbara Zille de Queiroz, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais/UFMG, Av. Antônio Carlos, 6627, CEP 31270-901 Belo Horizonte\MG, Brazil.

Telephone: +55-31-3409-4783. Fax: +55-31-3409-4781

E-mail: babzille@gmail.com

Conflicts of Interest and Source of Funding: The authors declare that they have no conflict of interest. This study was supported by Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Fundação de Amparo à pesquisa do estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Artigo submetido ao periódico *Topics in Geriatric Rehabilitation* (Qualis A2)

journals.lww.com/topicsingeriatricrehabilitation/pages/default.aspx

Abstract

Objective: To compare pain, disability and plasma inflammatory-mediators (tumor-necrosis-factor[TNF]-alpha, soluble-TNF-receptor-1 [sTNF-R1], interleukin [IL]-1 β , IL-6) between elderly women with acute low back pain (LBP) “at risk” or “without risk” for sarcopenia.

Subjects and Methods: 155 women, from the “International Back Complaints in the Elders” study, were divided into groups: “without risk for sarcopenia” and “at risk for sarcopenia”. Inflammatory-mediators were measured using enzyme-linked-immunosorbent-assays; Disability, using Roland-Morris-Disability-Questionnaire; and Pain, using McGill-Pain-Questionnaire, Numerical-Pain-Scale, and frequency.

Results and Conclusions: 52.26% elderly women were “at risk for sarcopenia” and had higher levels of sTNF-R1 ($p=0.037$), greater LBP severity ($p=0.043$), frequency ($p=0.037$) and disability ($p=0.011$) than those “without risk for sarcopenia”.

Keywords: disability, elderly, inflammation, low back pain, sarcopenia.

Introduction

The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) [1] recognizes sarcopenia as a geriatric syndrome that is characterized by progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength. It is associated with risk of adverse outcomes such as physical disability, poor quality of life, and death [1]. There are several mechanisms that may be involved in the onset and progression of sarcopenia, and these are related to an imbalance between anabolic and catabolic factors [2].

Inflammatory mediators are known to increase in level as individuals age, which is characterized by chronic, subliminal inflammation known as “inflammaging” [3]. Pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1, and IL-6, are recognized as causes of muscular catabolism [4], and increases in their levels have been associated with loss of muscle strength, functional capacity, low socioeconomic levels, and a poor lifestyle in older adults [3,5].

Cytokines have also been associated with pain [6-8]. Low back pain (LBP) is an important complaint among the elderly because it has a significant impact on function. LBP is defined as pain, tension, or rigidity localized in the region between the inferior ribs and the gluteal line [9].

Pain may represent one of many age-related factors that contribute to the progression of sarcopenia. Increased IL-6 and TNF- α levels were detected by assessing local tissue in adults with LBP. Neural compression [6], disc herniation [7], and facet degeneration [8] were positively correlated with the intensity of painful episodes. TNF- α is a rapid-response pro-inflammatory cytokine that causes muscular catabolism and determines the strength, efficacy, and duration of local and systemic inflammatory reactions [4]. This mediator stimulates the production of soluble TNF

receptors (sTNF-R), which act in the regulation of their biological functions [10]. IL-1 β production is primarily initiated by TNF- α , which induces IL-6 production. IL-1 β is known for its muscle-catabolic properties and has a central role in common with the degenerative processes of aging by acting in the degradation of cartilage in joint inflammation [11].

The presence of LBP in the elderly could, therefore, be another factor that contributes to changes in the regulatory process of inflammation. Wang et al observed adults with chronic LBP and found that they had elevated TNF- α plasma levels compared to healthy individuals [12]. The evidence indicates that cytokines locally modulate synaptic activity by increasing the efficacy of neural transmission and reducing the nociceptive-response threshold [6]. Cytokine production from local tissue inflammation in LBP exacerbation would therefore be capable of generating/activating pain through this mechanism. Thus, the presence of LBP exacerbation in elderly women is an adverse health condition, it has been shown to lead to an increase in basal inflammatory activity [13].

LBP and increased levels of inflammatory mediators have been linked to functional limitations [14]. A recent study by our research group showed that elderly women with acute LBP presented highest sTNF-R1 plasma levels and the worst performance on mobility tests compared to those without LBP [13].

A prospective study showed an association between pain and sarcopenia in elderly. The results indicated that knee or hip pain predicted loss of muscle strength [15]. However, to our knowledge there are no studies linking sarcopenia and LBP in the elderly.

Considering that the origin of LBP is multifactorial, the inflammatory mediators are recognized as members of the pathophysiology of LBP and sarcopenia, and both

are associated with disability, the objective of this study was to compare the intensity and qualities of LBP, plasma cytokine levels (TNF- α , sTNF-R1, IL-1 β , and IL-6), and disability in elderly women with acute low back pain who did “not have risk for sarcopenia” with those “at risk for sarcopenia” according to EWGSOP .

Materials and methods

This was a comparative, cross-sectional study approved by the research ethics committee of Federal University of Minas Gerais (ETIC 0100.0.203.000-11). It was formed by a subsample of elderly women with acute low back pain from the Back Complaints in the Elders-Brazil (BACE-Brazil) Study, an international epidemiological study that has been previously published [16]. The participants were divided into two groups: those “with” and “without risk for sarcopenia”. Participants were classified according to criteria from the EWGSOP, which has suggested an algorithm for identifying sarcopenia [1].

Sample

The recruitment period was from September 2011 to December 2013. Elderly women from the BACE-Brazil sample were invited, and 155 community-dwelling elderly women provided informed consent according to the procedures of Helsinki. The participants were referred by health care professionals in both public and private primary practice.

Inclusion criteria

The inclusion criteria were that the individual had to be a community-dwelling elderly woman at least 65 years old who experienced a new (acute) episode of LBP in which

the symptoms had been occurring for fewer than 6 weeks. An episode was considered “new” if the patient had not visited a doctor or other health care provider during the preceding 6 months for the same back complaint [16].

Exclusion criteria

Women with cognitive impairments [17] were excluded. Those with visual, auditory, or motor deficiencies that restricted their ability to complete mobility tests, acute inflammatory disease, neoplasia in the last 5 years, or who were using immunosuppressive drugs were also excluded from the study.

Socio-demographic and clinical characterization

Information on the sample’s characteristics, socio-demographic data, and clinical conditions (e.g., age, education, number of comorbidities, alcohol consumption, smoking status, body mass index) was obtained using a standardized multidimensional questionnaire and physical examinations defined by the BACE research group [16]. The short version of the Geriatric Depression Scale (GDS-15) was used to quantify symptoms of depression [18], and the International Physical Activity Questionnaire (IPAq) was used to investigate the participants’ physical activity levels [19]. Symptoms of depression, physical activity level, and BMI were assessed because they influence inflammatory mediators. The questionnaires were administered by trained researchers.

Sarcopenia

Sarcopenia was assessed according to EWGSOP criteria [1]. Because the relationship between muscle mass and strength was always non-linear, the EWGSOP recommended using both low muscle mass and low muscle function (i.e., strength and performance) to define sarcopenia [1].

The EWGSOP has suggested that sarcopenia screening begin with gait speed measurement (with a 0.8 m/s cut-off point), followed by grip strength (with a 20 kg cut-off point). If gait speed was >0.8 m/s and grip strength was >20 kg, the individual was classified as not having risk for sarcopenia. Risk for sarcopenia was defined as a gait speed <0.8 m/s, or gait speed >0.8 m/s and grip strength <20 kg.

Gait speed was assessed by measuring the duration needed to walk 4.6 m. The participants walked 8.6 m at their typical speed, and the time to complete the test was measured in seconds. The initial and final 2 m were disregarded to account for walking acceleration and deceleration. This test presents good inter- and intra-examiner reliability (0.78 and 0.93, respectively) [20].

Grip strength was measured using a maximal isometric test with the Jamar dynamometer (Sammons Preston, Bolingbrook, IL, USA) for the dominant upper limb. For standardization, the dynamometer was set at the second or third handle position (based on participant preference), and the average of three trials was calculated for a final score; there was a 60-s rest between trials. Participants were positioned according to recommendations by the American Society of Hand Therapy [21].

Plasma levels of inflammatory mediators

To analyze TNF- α , sTNF-R1, IL-1 β , and IL-6 plasma levels, 5 mL of blood was drawn from the participants between 8:00 and 10:00 in the morning and immediately centrifuged at 1,500 rpm for 15 minutes to obtain plasma, and stored at -80°C . Plasma levels of sTNF-R1 were assessed with enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) by using a DuoSet ELISA kit (R&D Systems, MN, USA); IL-6 and TNF- α were detected using a high sensitivity kit (Quantikine[®] HS; R & D Systems), and IL-1 was detected using the Quantikine kit (Quantikine[®]; R & D Systems) according to the manufacturer's instructions. Readings were taken at 490 nm and transformed into pg/mL. The lower detection limits were 5 pg/mL, 0.15 pg/mL, 0.5 pg/mL, and 3.9 pg/mL for sTNF-R1, IL-6, TNF- α , and IL-1 β , respectively.

Low-back pain characterization

The severity of LBP was assessed with the numerical pain scale, in which "0" indicates no pain and "10" indicates severe pain. This is a simple instrument that is easy to apply and has high reliability and reproducibility [22].

The McGill Pain Questionnaire (MPQ) [23] was used to evaluate the qualities of LBP. It is a multidimensional measure of perceived pain that was designed to measure the sensory, affective, and evaluative aspects of pain. The MPQ is a valid and reliable tool that evaluates both the quality and quantity of pain through use of unique pain descriptors. The score is derived using the Pain Rating Index, which contains 68 pain descriptor items across 20 subclasses and four major subscales. Scores are based on the rank values of the chosen words, higher score indicates worse pain.

Pain frequency was assessed by the standardized question [16], “How often have you had pain in the spine, gluteal region, or legs in the last six weeks?” Frequent pain was defined as responses of “Every day, for at least a few minutes,” “Every day, most of the day,” and “During the entire time.” Infrequent pain was defined as responses of “Less than once a week” and “At least once every week.”

Disability related to back pain

Disability was assessed with the Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ), which has been adapted to and validated for the Brazilian population and offers clinical parameters for the assessment of LBP-related disability. Scores range 0–24 and higher scores indicate increased disability. The questionnaire has high internal consistency (Cronbach’s $\alpha = 0.92$) and inter-examiner reliability (ICC = 0.95) [24].

Statistical Analysis Method

Sample characterization was determined using descriptive statistics. The normality of the data distribution was determined using the Kolmogorov-Smirnov test. The Mann-Whitney U was used when the distribution was not normal to verify the differences between inflammatory mediator levels, intensity and quality of pain, and disability across the two groups. The Student’s *t*-test was used to analyze normally distributed data, which included age, education, and BMI. Statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 17.0; Chicago, IL, USA), with a significance level of 5%.

Results

A description of the clinical and socio-demographic variables is shown in Table 1. The groups were similar on all the socio-demographic variables and clinical conditions analyzed ($p > 0.05$). The participants were overweight, with no depression symptoms, non-smokers, and low alcohol consumers. The most prevalent comorbidities were hypertension (79.2%), arthritis (50.9%), and diabetes mellitus (32.1%).

There was a significant difference in disability ($p = 0.011$), LBP severity ($p = 0.043$), and frequency ($p = 0.037$) between the two groups (see Table 2), indicating that participants at risk for sarcopenia experienced more disability and pain. Participants at risk for sarcopenia had higher sTNF-R1 plasma levels ($p = 0.037$). There were no significant differences in IL-6 and TNF- α levels between the groups ($p > 0.05$). IL-1 levels were under the detection limit and were therefore not detected in the sample (see Table 3).

Discussion

Participants at risk for sarcopenia had increased sTNF-R1 levels, increased disability due to LBP, and increased LBP severity and frequency compared to participants without risk for sarcopenia. Although previous studies with young adults found an association between plasma levels of inflammatory mediators and pain, at our knowledge this is the first study to verify this relation in elderly patients with LBP.

The association between loss of muscle mass and strength (including the postural muscles) and inflammation may explain the link between sarcopenia and LBP. Inflammatory mediators affect the regulation and transmission of pain stimuli. For example, in pain processes caused by nerve compression, cytokines modulate

synaptic activity, thereby increasing the effectiveness of nerve transmission and reducing the threshold for the nociceptive response. The correlation between the IL-6 response and the degree of allodynia suggests that inflammatory responses may relate to the generation of tactile allodynia/hyperalgesia [6].

In aging, humans experience chronic subliminal inflammation, with high levels of cytokines, which may result in greater severity and quality of LBP and impact sarcopenia. Inflammatory cytokines have a catabolic effect on muscle [4], which can lead to the loss of strength and muscle function [25]. “Risk for sarcopenia” and “not having sarcopenia”, being evaluated in the present study by gait speed and grip strength (EWGSOP), suggests that pain and inflammatory cytokines could lead to risk for sarcopenia.

TNF- α appears to play a central role in LBP [12], and high levels have been associated with a worse prognosis. For instance, one study followed groups of adults with and without chronic LBP over a six-month period. Higher plasma levels of TNF- α were observed in adults with chronic LBP than those without it on all measurements [12].

The production and release of inflammatory mediators can occur in response to tissue inflammation, adverse psychosocial conditions, immunosenescence, and the presence of pain [3;5]. The current sample showed no significant differences in psychosocial conditions, lifestyle, or comorbidities between groups.

Participants at risk for sarcopenia experienced greater pain severity and frequency from LBP than those without risk for sarcopenia. Sarcopenia is a condition that involves neuroendocrine and immune dysregulation. It affects all types of muscle fibers and may affect the postural muscles, causing loss of mass and strength in muscles that are important for normal functioning of the spinal column [26]. Thus,

LBP may be associated with sarcopenia. However, pain may generate inhibition of efferent stimulation of the motor neurons of the affected muscles [15]. Although there may be atrophy and loss of muscle strength due to LBP, LBP also leads to inhibition of pain-provocative activity, generating a cycle between the loss of strength and pain [15]. Alterations in postural muscles are related to the onset and chronicity of LBP [27].

As expected, our participants at risk for sarcopenia experienced more LBP-related disability than did those without risk for sarcopenia. The evidence shows an association between the intensity and frequency of LBP and disability in functional tasks and activities of daily living [14;28].

Studies on the elderly have shown an association between high levels of inflammatory cytokines and reduced functional capacity and muscle function [29]. The process by which cytokines are involved in these alterations has not been fully clarified, but the literature indicates a direct link between high levels of IL-1, IL-6, and TNF- α and the reduction of muscle mass and strength [25]. In addition, high levels of IL-6 are inversely related to mass and muscle strength, and are related to a decline in functional performance, balance, gait speed, and mortality [30].

A study showed that LBP affected physical capacity and functional performance in a cohort of 958 elderly with different levels of health and functional status. Elderly with LBP were significantly more likely to self-report disability in performing heavy housework, carrying groceries, cutting toenails, and using public transportation than those without LBP [14].

The results present a clinical contribution considering that literature describes physical exercise as a low-cost and non-invasive intervention for sarcopenia. Properly prescribed exercise can prevent or reverse muscle loss related to aging,

leading to hypertrophy of muscle fibers [29], decreasing systemic chronic inflammation, and reversing the muscle catabolism that generates sarcopenia [30].

There are limitations to this study. Our study evaluated elderly women with and without risk for sarcopenia, as suggested by EWGSOP, future studies could use body-imaging techniques (i.e., dual-energy X-ray absorptiometry) to estimate muscle mass. In population cohorts such as the BACE study, self-reporting of health conditions is an accepted methodology because the sample is large and detailed chart review is not feasible. Moreover, the concordance between self-report and medical record review is generally good; nonetheless, the survey is limited because it used self-report to identify LBP. Due to the multidimensional features of LBP, the subjective character of pain, and the potential influence of psycho-emotional, social, and educational variables, the present study considered the importance of a more complete assessment in relation to pain characterization. Future prospective studies should research the progression of LBP, sarcopenia, and other inflammatory mediators associated with pain and immunosenescence.

In conclusion, elderly women at risk for sarcopenia had higher levels of sTNF-R1, greater LBP severity and frequency, and greater disability from LBP than those without risk for sarcopenia.

References

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
2. van Kana GA, Houles M, Vellas B. Identifying sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:436-41.

3. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Panourgia MP, et al. Inflammaging and antiinflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128:92-105.
4. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):242-8.
5. Rosa NMB, Queiroz BZ, Pereira DS, Santos MLAS, Oliveira DMG, Narciso FMS, et al. Interleukin-6 plasma levels and socioeconomic status in Brazilian elderly community-dwelling women. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011;53(2):196-9.
6. Cui JG, Holmin S, Meyerson BA, Linderöth B. Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy . *Pain* 2000;88:239-48.
7. Homma Y, Brull SJ, Zhang JM. A comparison of chronic pain behavior following local application of tumor necrosis factor alpha to the normal and mechanically compressed lumbar ganglia in the rat. *Pain* 2002 Feb;95(3):239-46.
8. Akira Igarashi MD, Shinichi Konno MD, Shinichi Kikuchi MD, Kjell Olmarker MD. Inflammatory Cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine* 2004;39(19):2091-5.

9. Airaksinen O, Cedraschi C, Brox JI, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain in primary care. *European Spine Journal* 2006;15(suppl 2):S192-S300.
10. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med* 1994;45:491-503.
11. Ren K, Torres R. Role of interleukin-1b during pain and inflammation. *Brain Research Reviews* 2009;57-64.
12. Wang H, Schiltenswolf M, Buchner M. The Role of TNF-a in Patients With Chronic Low Back Pain—A Prospective Comparative Longitudinal Study. *Clin J Pain* 2008;24:273-8.
13. Queiroz BZ, Pereira DS, Rosa NMB, Lopes RA, Felício DC, Pereira DAG, et al. Functional performance and plasma cytokine levels in elderly women with and without low back pain. *In press Journal of Back and musculoeskletctical pain* 2014.
14. Lorio AD, Abate M, Guralnik JM, Bandinelli S, Cecchi F, Cherubini A, et al. From Chronic Low Back Pain to Disability, a Multifactorial Mediated Pathway. *Spine* 2007;32(26):E809-E815.
15. David S, Blizzard L, Fell J, Jones G. Prospective Study of Study of Self-reported pain, radiographic osteoarthritis, sarcopenia progression, and falls risk in community-dwelling older adults. *Arthritis Care and Research* 2012;64(1):30-7.

16. Scheele J, Luijsterburg PA, Ferreira ML, Maher CG, Pereira L, Peul WC, et al. Back Complaints in the Elders (BACE); design of cohort studies in primary care: an international consortium. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:193.
17. Brucki SMD, et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2003;61(3B):777-81.
18. Almeida OP, Almeida SA. Reliability of the Brazilian version of the abbreviated form of geriatric depression scale (GDS) short form. *Arq Neuro-Psiquiatr* 1999;57(2B):421-6.
19. Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Brasileira de atividade física e saúde* 2001;6:5-18.
20. Vanswearingen JM, Brach JS. Making geriatric assesment work:selecting useful measures. *Physical Therapy* 2001;81:1233-52.
21. Crosby CA, Wehbe MA, Mawr B. Hand strength: normative values. *J Hand Surg Am* 1994;19(665):670.
22. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of clinical nursing* 2005;14:798-804.
23. Santos CC, Pereira LSM, Resende MA, Magno F, Aguiar V. Aplicação da versão brasileira doquestionário de dor Mcgill em idosos com dor crônica. *Acta Fisiatrica* 2006;13(2):75-82.

24. Costa LOP, Maher CG, Latimer J, Ferreira PH, Pozzi GC, Ribeiro RN. Psychometric Characteristics of the Brazilian-Portuguese Versions of the Functional Rating Index and the Roland Morris Disability Questionnaire. *Spine* 2007;32(17):1902-7.
25. Roubenoff R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. *Nutr Rev* 2007;65(12 Pt 2):S208-S212.
26. Hodges PW, Richardson CA. Inefficient muscular stabilization of the lumbar spine associated with low back pain. A motor control evaluation of transversus abdominis. *Spine* 1996;21(22):2640-50.
27. Macedo LG, Maher CG, Latimer J, McAuley JH. Motor control exercise for persistent, nonspecific low back pain: A systematic Review. *Physical Therapy* 2009;89:9-25.
28. Leveille SG, Guralnik JM, Hochberg M, Hirsch R, Ferrucci L, Langlois J, et al. Low back pain and disability in older women: independent association with difficulty but not inability to perform daily activities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54(10):487-93.
29. Pereira DS, Mateo ECC, Queiroz BZ, Asumpção A.M., Miranda AS, Felício DC, et al. TNF- α , IL6, and IL10 polymorphisms and the effect of physical exercise on inflammatory parameters and physical performance in elderly women. *Age* 2013;35(6):2455-63.
30. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology* 2005;98:1154-62.

Table 1 Socio-demographic and clinical characterization

	Without risk for sarcopenia N = 74	At risk for sarcopenia N = 81	p (Mann Whitney U or Student's <i>t</i> -test)
Age	69.76 ± 5.35	71.41 ± 5.55	0.051
Education (years)	7.47 ± 5.29	7.25 ± 5.29	0.978
Marital status (%)			0.747
Married	27	25.9	
Single	27	32.1	
Divorced	9.5	9.9	
Widowed	36.5	32.1	
Smoking status (%)			0.803
Never smoked	70.8	70	
Smoker	8.3	5	
Ex-smoker	20.8	25	
Alcohol consumption (%)			0.607
Never	65.3	68.8	
1/month	23.6	22.5	
>2/month	11.2	8.8	
BMI [†] (kg/m ²)	29.47 ± 4.67	30.19 ± 5.51	0.433
Number of comorbidities	2.4 ± 1.16	2.46 ± 1.38	0.930
GDS [‡] (0–15)	4.82 ± 3.56	5.28 ± 3.31	0.281
Physical activity level (MET)	887.84 ± 1,237.65	1,078.52 1,528.37	± 0.734

[†]Body mass index; [‡]Geriatric Depression Scale

Table 2 LBP and disability in elderly women without and at risk for sarcopenia.

	Without risk for sarcopenia N = 74	At risk for sarcopenia N = 81	p (Mann Whitney U)
LBP Severity (NPS 0–10)	6.34 ± 2.89	7.19 ± 2.80	0.043*
Pain Rating Index (McGill)	31.9 ± 11.43	33.08 ± 11.14	0.636
LBP Frequency			0.037*
Frequent	24.7%	32.4%	
Infrequent	75.3%	67.6%	
Disability (RMDQ 0–24)	12.57 ± 5.60	14.93 ± 5.97	0.011*

Table 3 Inflammatory mediator plasma levels (pg/mL) in elderly women with acute LBP without or at risk for sarcopenia.

	Without risk for sarcopenia N = 74	Risk for sarcopenia N = 81	p (<i>t</i> -test or Mann Whitney U)
TNF- α	2.66 ± 3.02	3.28 ± 4.96	0.427
IL-1 β	Not detected	Not detected	-
sTNF-R1	1,302.9 ± 518.5	1,526.62 ± 728.24	0.035*
IL-6	1.84 ± 1.71	2.29 ± 2.19	0.137

4 ARTIGO 2

Association between the plasma levels of mediators of inflammation with pain and disability in the elderly with acute low back pain: Data from the Back Complaints in the Elders (BACE)-Brazil study

Bárbara Zille de Queiroz¹, Daniele Sirineu Pereira², Renata Antunes Lopes¹, Diogo Carvalho Felício¹, Juscelio Pereira Silva¹, Nayza Maciel de Britto Rosa¹, João Marcos Domingues Dias³, Rosângela Correa Dias³, Lygia Paccini Lustosa³, Leani Souza Máximo Pereira³

¹ PhD Candidate. Department of Physical Therapy, Post-Graduate Program in Rehabilitation Sciences, School of Physical Education, Physical Therapy and Occupational Therapy, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

² PhD. Professor Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, Brazil

³ PhD. Professors Department of Physical Therapy, Post Graduate Program in Rehabilitation Sciences, School of Physical Education, Physical Therapy and Occupational Therapy, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

Address for correspondence: Leani Souza Máximo Pereira, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais/UFMG, Av. Antônio Carlos, 6627, CEP 31270-901 Belo Horizonte\MG, Brazil. Telephone: +55-31-3409-4783. Fax: +55-31-3409-4781. E-mail: leanismp.bh@terra.com.br; babzille@gmail.com

Acknowledgements: This study was supported by FAPEMIG, CNPq, CAPES, and Pró-Reitoria de Pesquisa da UFMG. The authors declare no potential conflicts of interest.

This study was approved by the research ethics committee of UFMG (opinion ETIC 0100.0.203.000-11).

Device Status/Drug statement: The Manuscript submitted does not contain information about medical device(s)/drug(s).

Artigo aceito para publicação no periódico **Spine Journal** (Qualis A2)

journals.lww.com/spinejournal/pages/default.aspx

Abstract

Study Design: Cross-sectional study with subsample of elderly women with acute low back pain (LBP), from Back Complaints in the Elders-Brazil (BACE-Brazil)

Objective: To investigate the association between plasma levels of mediators of inflammation (interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and soluble TNF receptor 1 (sTNF-R1)) with pain and disability experienced by elderly women with acute LBP.

Summary of Background Data: Among the elderly, LBP is a complaint of great importance and can lead to disability. Inflammatory cytokines are elevated in painful conditions, and may promote pain.

Methods: We included 155 community-dwelling elderly women (age \geq 65 years), who presented with a new (acute) episode of LBP. Enzyme-linked immunosorbent assays were used to measure TNF- α , sTNF-R1, IL-1 β , and IL-6. Disability was assessed using the Roland Morris Disability Questionnaire; pain was assessed using the McGill Pain Questionnaire. Linear regression models were fit with each pain and disability outcome as dependent variables: Present Pain Intensity; Qualities of pain; Severity of pain in the last week; LBP frequency and disability.

Results: Depressive symptoms and IL-6 were associated and explained 20.9% of “Qualities of pain” variability. TNF- α , sTNFR1, education, body mass index, and depressive symptoms explained 8.4% of “Severity of pain in the past week” variability. TNF- α , education, BMI, depressive symptoms, Present Pain Intensity, Qualities of pain, and LBP frequency explained 48.6% of “Disability”. No associations between inflammatory cytokines and “Present Pain Intensity” and “LBP frequency” were found.

Conclusions: Our results demonstrate associations between inflammatory markers (TNF- α and sTNFR1) and pain severity, IL-6 was associated with the qualities of pain, and TNF- α was also associated with disability. These inflammatory mediators represent new markers to be considered in the assessment and treatment of elderly patients with LBP.

Keywords: BACE, cytokines, disability, elderly, IL-1 β , IL-6, inflammation, low back pain, sTNF-R1, TNF- α .

Key Points

- Cytokines may represent the link between pain and disability in LBP.
- Inflammatory markers (TNF- α and sTNFR1) are associated with pain severity during the previous week, and IL-6 is associated with qualities of LBP.
- Inflammatory markers are not associated with “Present Pain Intensity” and “LBP frequency”.
- TNF- α is associated with disability in elderly women with acute LBP.

Mini Abstract

Both TNF- α and sTNF-R1 were associated with pain severity, IL-6 was associated with qualities of pain, and TNF- α was associated with disability. There were no associations between cytokines and Present Pain Intensity or low back pain (LBP) frequency. These markers should be considered in assessment of elderly patients with LBP.

Introduction

Population ageing is a global trend (1) and low back pain (LBP) is a complaint of great importance among the elderly and can lead to disability. It is defined as pain, tension, or rigidity localized in the region between the inferior ribs and the gluteal line (2). Although identified as a public health problem, with high economic costs worldwide, the prevalence and clinical course of LBP in the elderly are not well known (3). Studies found that the prevalence of severe back pain increases, while less severe pain decreases, with increasing age (4). Understanding what factors are associated with LBP is a crucial step towards prevention and management.

Considering that inflammatory mediators are involved in the pathophysiology of pain and their catabolic activity on affected tissues (5-7), the relationship between LBP and cytokines in the elderly is lacking. Pro-inflammatory cytokines are known to be elevated in painful conditions, and previous studies show that pro-inflammatory cytokines may promote pain. For example, interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor (TNF) contribute to the activation of nociceptors that generate action potentials and the promotion of pain hypersensitivity (8;9). These biomarkers may represent the link between cytokines, pain, and disability, and may lead to understanding the mechanism of the degenerative process and LBP. In ageing, humans experience chronic subliminal inflammation (10), with high levels of cytokines, which may result in greater severity of LBP.

In addition to the effects on pain, cytokines are recognized for their muscle catabolic effect, which is related to disability. Studies demonstrate that physical function is more limited in older adults with LBP than in those who are pain free (11-13). The only other studies involving inflammatory mediators and LBP were performed with adult participants, and not the elderly.

Therefore, the aim of the current study is to investigate the association between plasma levels of inflammatory cytokines (IL-1- β , IL-6, TNF- α , and soluble TNF receptor 1 (sTNF-R1)) and the pain and disability in elderly with acute LBP.

Materials and Methods

This is a cross-sectional study, approved by the research ethics committee of UFMG (opinion ETIC 0100.0.203.000-11). It was formed by a subsample of elderly women with acute LBP from Back Complaints in the Elders-Brazil (BACE-Brazil), an international epidemiological study (14).

Sample

A total of 155 community-dwelling elderly women agreed to participate and signed the Term of Free and Informed Consent. The participants were referred by health care professionals in public and private primary health care, were recruited by health care centers, local newspapers, radio, and the internet, from September 2011 to December 2013.

The inclusion criteria were elderly women, age ≥ 65 years, who presented a new (acute) episode of LBP (with current symptoms that had been occurring for <6 weeks). An episode was considered 'new' if the patient had not visited a doctor or other healthcare provider during the preceding 6 months for the same back complaint (14).

Women with visual, auditory, or motor deficiencies that restricted the conduction of mobility tests, acute inflammatory disease, neoplasia in the last 5 years, or who were using immunosuppressive drugs were excluded from the study. Those with cognitive changes (15) were also excluded.

Sociodemographic and clinical characterization

Information on sample characteristics, sociodemographic data, and clinical conditions of the elderly, such as age, education, number of comorbidities, alcohol consumption, smoking status, body mass index (BMI; kg/m²) were obtained using a standardized multidimensional questionnaire defined by the BACE research group (14). All questionnaires were conducted by trained researchers.

Inflammatory mediators

For the analysis of TNF- α , sTNF-R1, IL-1 β and IL-6 plasma levels, 5 mL of blood was drawn from participants between 8:00 and 10:00 in the morning and immediately centrifuged at 1500 rpm for 15 min to obtain plasma. The plasma was separated in a laminar flow hood, placed into Eppendorf tubes, and stored at -80°C.

The plasma concentrations of the inflammatory mediators were assessed with enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) by using a DuoSet ELISA kit (R&D Systems, MN, USA) for sTNF-R1. Both IL-6 and TNF- α were detected using the high sensitivity kit (Quantikine®HS; R&D Systems), while IL-1 was detected using the Quantikine kit (Quantikine®; R&D Systems) according to the manufacturer instructions. Readings were taken at 490 nm and transformed into pg/mL. The lower detection limits of sTNF-R1 was 5 pg/mL, IL-6 was 0.15 pg/mL, TNF- α was 0.5 pg/mL, and IL-1 β was 3.9 pg/mL.

Pain evaluation

The McGill Pain Questionnaire (MPQ) (16) was used to evaluate the qualities of the LBP. The MPQ is a multidimensional measure of perceived pain questionnaire designed to measure the sensory, affective, and evaluative aspects of pain. The MPQ is a valid and reliable tool that assesses both the quality and quantity of pain using unique pain descriptors. The score is given by the Pain Rating Index, which contains 68 pain descriptor items categorized into 20 subclasses. Scores range from 0–68 based on the rank values of the chosen words. A higher score on the MPQ indicates worse pain.

Another McGill score is the Present Pain Intensity, which is a scale that contains 5 levels of pain severity: (0) None, (1) Mild, (2) Discomforting, (3) Distressing, (4) Horrible, and (5) Excruciating (16). It was used to verify the severity of LBP contemporaneous with the assessment.

The severity of LBP during the past week was assessed by using the Numerical Pain Scale. A reading of 0 (zero) indicated no pain, while 10 (ten) indicated the worst pain possible (severe pain). This is a simple instrument that is easy to apply and has high reliability and reproducibility (17).

Pain frequency was assessed by the standardized question (14) “How often have you had pain in the spine, or the gluteal region or legs, in the last six weeks?” The pain was considered frequent for the responses “Every day, for at least a few minutes”, “Every day, most of the day”, and “During the entire time”. The pain was not frequent if it occurred “Less than once a week” or “At least once every week”.

Disability evaluation

Disability was assessed by Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ), which is adapted to and validated for the Brazilian population. Scores are in the range of 0–24. Higher scores indicate increased disability (18). The questionnaire features high internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.92$) and inter-examiner reliability with an Intraclass Correlation Coefficient = 0.95 (Confidence Interval 95% = 0.93–0.97) (19).

Covariates

Sociodemographic and clinical variables such as age, education, number of comorbidities, alcohol consumption, smoking status, BMI, and analgesic intake reported by participants were used as covariates in the statistical analyses.

The short version of the Geriatric Depression Scale (GDS-15) was used to quantify depression symptoms (20), and the International Physical Activity Questionnaire (IPAq) was used to investigate the physical activity levels of participants (21).

Statistical analyses

Sample characterization was determined using descriptive statistics. The data distribution was determined using the Kolmogorov-Smirnov test. The Spearman's test was used when the distribution was not normal to verify the correlation between inflammatory mediator levels and the dependent variables (intensity, frequency and qualities of pain, and disability) and the covariates. The Pearson's test was used to analyze normally distributed data, which were age, education, and BMI.

A series of linear regression models, method Backward, was fit with each pain and disability outcome as the dependent variable: (Model I) Present Pain Intensity;

(Model II) Qualities of pain; (Model III) Severity of pain in the last week; (Model IV) Pain frequency; (Model V) Disability. The independent variables included in each regression model, according to statistical criteria, were those that correlated with outcome variables, considering $P < 0.2$.

Multiple coefficients of determination (R^2) were used to quantify the strength of association between dependent and independent variables through proportion of explained variability. The F-test was used to determine statistical significance, with $P < 0.05$ considered significant.

Statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 17.0; Chicago, IL, USA).

Results

The descriptive characteristics of the patients included in this study are presented in Table 1.

Model I included TNF- α and sTNF-R1 (Table 2) because there was a significant correlation with "Present Pain Intensity" ($P < 0.2$). The linear regression model showed no association between the included independent variables and the dependent variable.

IL-6 showed a correlation with "Qualities of pain" ($P < 0.2$) and was included in Model II (Table 2). The variables IL-6 and GDS were associated and explained 20.9% of "Qualities of pain" variation, resulting in the model equation, Pain Rating Index = $17.33 + (-0.937 \text{ IL-6}) + (1.187 \text{ GDS})$.

In Model III (Table 3), TNF- α and sTNF-R1 were correlated with "Severity of pain in the last week" ($P < 0.2$). TNF- α , sTNFR1, education, BMI, and GDS explained 8.4% of the dependent variable. The model equation was "Severity of pain in the last

week" = $4.991 + (0.05 \text{ TNF}\alpha) + (4.431 \times 10^{-5} \text{ sTNFR1}) + (-0.100 \text{ Education}) + (0.010 \text{ BMI}) + (0.154 \text{ GDS})$.

In Model IV (Table 3), TNF- α and IL-6 were correlated with "LBP frequency" ($P < 0.2$), but were excluded from the final model. Together, BMI, GDS, and analgesic use explained 13.5% of LBP frequency variability, resulting in the model equation, Pain Frequency = $-1.013 + (0.044 \text{ BMI}) + (0.079 \text{ GDS}) + (0.536 \text{ analgesic use})$.

Both TNF- α and IL-6 correlated with disability and were included in Model V ($P < 0.2$), however only TNF- α remained in the final model (Table 4). In all, TNF- α , education, BMI, GDS, Present Pain Intensity, and LBP frequency and qualities explained 48.6% of the disability variability, resulting in the equation: Rolland Morris = $6.368 + (0.176 \text{ TNF}\alpha) + (-0.277 \text{ Education}) + (0.310 \text{ BMI}) + (0.417 \text{ GDS}) + (0.646 \text{ Present Pain Intensity}) + (0.123 \text{ qualities of LBP}) + (0.892 \text{ LBP frequency})$.

Discussion

The present study demonstrates associations between inflammatory markers (TNF- α , sTNF-R1, and IL-6) and pain and disability in elderly women with acute LBP. These mediators of inflammation should be considered in the assessment and treatment of elderly patients with LBP.

We evaluated LBP severity contemporaneous with the assessment and during the previous week, and the frequency and qualities of pain. Due to the multidimensional features of LBP (22), the subjective and individual character of pain, and the potential influence of psycho-emotional, social, and educational variables, the present study considered the importance of a more complete assessment in relation to pain characterization. As expected, because of these subjective characteristics of pain, the regression models presented low coefficients of

determination (R^2), indicating a low strength of association between pain and the independent variables.

Pro-inflammatory cytokines have been associated with painful conditions. On a cellular level, cytokines modulate synaptic activity, thereby increasing neural transmission and reducing the nociceptive-response threshold (8). Inflammatory cytokines such as TNF, IL-1, IL-6, and IL-8 activate receptors located on neurons that then trigger intracellular reactions that will lead to changes in the electrical activity of nerves (23). Therefore, these cytokines may be involved in hyperalgesia and mechanical allodynia due to injury (8). Animal models with allodynia compared with a control group showed elevated levels of IL-6 and TNF- α , and there was positive correlation between cytokine levels and the severity of pain (8).

The cytokine TNF- α appears to play a central role in LBP (24). One study followed adults (46.6 ± 10.9 years old) with and without chronic LBP over a 12-month period. They found that high levels of TNF- α were associated with a worse prognosis, and higher plasma levels were observed in chronic LBP individuals than in those without LBP on all measurements. These results were similar to those of Kraychete et al. (25) and Hasselhorn et al. (26) who found elevated TNF- α and IL-6 plasma levels in adults with chronic LBP and high levels of IL-6 in those with acute LBP compared to healthy individuals. Therefore, IL-6 plasma levels were associated to qualities of pain.

Considering the assessment of sensory, affective, and evaluative characteristics of subjective pain experience, the Pain Rating Index of the McGill Questionnaire used to measure clinical pain is considered the best and most used instrument to obtain quantitative and qualitative information derived from verbal descriptions (16). Our result confirms the importance of a complementary

measurement, including qualities of pain, which are associated with inflammatory mediators, as well as the intensity of pain. The sensitization of nerves by IL-6 could affect the qualities of reported LBP.

In the current study, TNF- α was associated with disability related to LBP. TNF- α has a catabolic effect on muscles, and an association between high levels of inflammatory cytokines and reduced functional capacity and muscle function has been shown in elderly patients (27-29). The process by which cytokines are involved in disability has not been fully clarified, but a direct link between high levels of IL-1, IL-6, and TNF- α and the reduction of muscle mass and strength can lead to sarcopenia and functional loss (5;30-32). Further, inflammatory factors may cause changes to the tissues surrounding the spine, subsequently increasing the association between pain and disability.

Our results also showed the influence of pain on disability. A study evaluating elders with spinal osteoarthritis found that the intensity of pain was significantly associated with gait speed, functional reach, sit-to-stand, trunk rotation, lifting static and dynamic weight, and self-report disability assessed by Functional Status Index (13). In our previous study (9), elderly women without LBP had better functional performance on gait speed and Timed up and Go Test compared to individuals with LBP. Therefore, there is evidence of an association between LBP with performance and self-reported disability in functional tasks and activities of daily living (11-13;33-35), which can be a risk factor for future disability in the elderly (13).

Depressive symptoms were associated with LBP and disability. The association between disability and depressive symptoms has common biological mechanisms, indicating that this may predispose individuals to both conditions. Those with depressive symptoms tend to perform worse in physical tests and self-

reported disability (36). Evidence suggests that the relationship between physical limitations and depressive symptoms is mediated by pain and, that depressive symptoms contribute to functional disability among the elderly (37).

The underlying mechanism linking BMI and LBP is not clear but may be related to a mechanical or metabolic influence (38). Increased spinal load may explain the relationships between body mass and LBP and disability, and it is also possible that metabolic processes associated with adipose tissue may play an important role (39). Adipose tissue is metabolically active, releasing inflammatory cytokines, and is associated with a state of chronic low-grade inflammation, increasing circulating levels of inflammatory markers, known as “inflammaging” in the elderly (10). In our previous study (9), a control group without LBP had lower levels of inflammatory mediators compared to the group with LBP, even with BMI similar between the groups. This result shows that, although BMI is associated with LBP, it is not solely responsible for the increase in inflammatory mediators. Since depressive symptoms and obesity are treatable, proper identification and treatment may lead to improved functional capacity, and should be considered in the management of LBP in the elderly.

There are limitations to this study. The BACE survey used self-reporting to identify LBP. The literature shows that there is no significant association between any imaging-based composite measure and pain or pain-related function in elderly with LBP (40), and specific causes of LBP are uncommon (<15%) (2). The participants were clinically stable and functionally independent, future studies should consider varying degrees of functional dependence. Elderly with LBP may have more osteoarthritis of the knee and hip joints when compared to elderly without LBP, considering that osteoarthritis of peripheral joints may contribute to increase

cytokines, it should be considered in future studies as a confounder. Bilateral knee and hip x-rays could be used to assess radiological severity, as a suggestion to control osteoarthritis of peripheral joints. Future prospective studies should research the progression of LBP and other inflammatory mediators.

Our results demonstrate associations between inflammatory markers TNF- α and sTNF-R1 and pain severity over a period of one week, and IL-6 was associated with qualities of pain. TNF- α was associated with disability in elderly women with acute LBP. There were no associations between the inflammatory markers and present pain intensity or frequency of LBP. IL-1 was below the detection limit. These mediators of inflammation represent new markers to be considered in the assessment and treatment of elderly patients with LBP.

References

- (1) Carvalho JA, Wong LLR. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. *Cadernos de Saúde Pública* 2008;24:597-605.
- (2) Airaksinen O, Cedraschi C, Brox JI, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain in primary care. *European Spine Journal* 2006;15(suppl 2):S192-S300.
- (3) Teixeira M, Teixeira W, Santos F, et al. Epidemiologia clínica da dor músculo-esquelética. *Rev Med (São Paulo)* 2001;80:1-2.
- (4) Hoy D, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64(6):2028-37.

- (5) Roubenoff R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6(3):295-9.
- (6) Cesari M, Penninx BW, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):242-8.
- (7) Beyera I, Etsa T, Autmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:12-22.
- (8) Cui JG, Holmin S, Meyerson BA, et al. Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy. *Pain* 2000;88:239-48.
- (9) Queiroz BZ, Pereira DS, Rosa NMB, et al. Functional performance and plasma cytokine levels in elderly women with and without low back pain. *Journal of Back and Musculoskeletal Pain* 2014.
- (10) Franceschi C, Apri M, Onti D, et al. Inflammaging and antiinflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128:92-105.
- (11) Weiner DK, Haggerty LC, Kritchevsky SB, et al. How Does Low Back Pain Impact Physical Function in Independent, Well-Functioning Older Adults? Evidence from the Health ABC Cohort and Implications for the Future. *Pain Medicine* 2003;4(4):311-20.
- (12) Lorio AD, Abate M, Guralnik JM, et al. From Chronic Low Back Pain to Disability, a Multifactorial Mediated Pathway. *Spine* 2007;32(26):E809-E815.

- (13) Weiner DK, Rudy TE, Morrow L, et al. The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community- dwelling older adults with cronic low back pain. *Pain Medicine* 2006;7(1):60-70.
- (14) Scheele J, Luijsterburg PA, Ferreira ML, et al. Back Complaints in the Elders (BACE); design of cohort studies in primary care: an international consortium. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:193.
- (15) Brucki SMD, et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2003;61(3B):777-81.
- (16) Santos CC, Pereira LSM, Resende MA, et al. Aplicação da versão brasileira do questionário de dor McGill em idosos com dor crônica. *Acta Fisiatrica* 2006;13(2):75-82.
- (17) Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing* 2005;14:798-804.
- (18) Nusbaum L, Natour J, Ferraz M, et al. Translation, adaptation and validation of the Roland-Morris questionnaire - Brazil Roland-Morris. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2001;34(2):203-10.
- (19) Costa LOP, Maher CG, Latimer J, et al. Psychometric Characteristics of the Brazilian-Portuguese Versions of the Functional Rating Index and the Roland Morris Disability Questionnaire. *Spine* 2007;32(17):1902-7.
- (20) Almeida OP, Almeida SA. Reliability of the Brazilian version of the abbreviated form of geriatric depression scale (GDS) short form. *Arq Neuro-Psiquiatr* 1999;57(2B):421-6.

- (21) Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Brasileira de atividade física e saúde* 2001;6:5-18.
- (22) Merskey H, Bogduk N. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. IASP Task Force on Taxonomy 1994; *Classification of Chronic Pain, Second Edition*:209-14.
- (23) Homma Y, Brull SJ, Zhang JM. A comparison of chronic pain behavior following local application of tumor necrosis factor alpha to the normal and mechanically compressed lumbar ganglia in the rat. *Pain* 2002 Feb;95(3):239-46.
- (24) Wang H, Schiltenswolf M, Buchner M. The Role of TNF-a in Patients With Chronic Low Back Pain—A Prospective Comparative Longitudinal Study. *Clin J Pain* 2008;24:273-8.
- (25) Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, et al. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2010;128(5):259-62.
- (26) Hasselhorn HM, Theorell T, Vingard E. Endocrine and Immunologic Parameters Indicative of 6-Month Prognosis After the Onset of Low Back Pain or Neck/Shoulder Pain. *Spine* 2001;26(3):D1-D6.
- (27) Brinkley TE, Leng X, Miller ME, et al. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(4):455-61.

- (28) Tiainen K, Hurme M, Hervonen A, et al. Inflammatory markers and physical performance among nonagenarians. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2010;65(6):658-63.
- (29) Pereira DS, Mateo ECC, Queiroz BZ, et al. TNF-a, IL6, and IL10 polymorphisms and the effect of physical exercise on inflammatory parameters and physical performance in elderly women. *Age* 2013;35(6):2455-63.
- (30) Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Experimental gerontology* 2004;39(5):687-99.
- (31) Roubenoff R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. *Nutr Rev* 2007;65(12 Pt 2):S208-S212.
- (32) Santos MLAS, Gomes WF, Queiroz BZ, et al. Muscle Performance, pain, stiffness, and functionality in elderly women with knee osteoarthritis. *Acta Ortopédica Bras* 2011;19(4):193-7.
- (33) Frank JS, Patla AE. Balance and mobility challenges in older adults: implications for preserving community mobility. *Am J Prev Med* 2003;25:157-63.
- (34) Leveille SG, Guralnik JM, Hochberg M, et al. Low back pain and disability in older women: independent association with difficulty but not inability to perform daily activities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54(10):487-93.
- (35) Weiner DK, Rudy TE, Kim Y, et al. Do medical factors predict disability in older adults with persistent low back pain? *Pain* 2004;214-20.

- (36) Rudy TE, Weiner DK, Lieber SJ, et al. The impact of chronic low back pain on older adults: A comparative study of patients and controls. *Pain* 2007;131:293-301.
- (37) Silva SA, Scazufca M, Menezes PR. Population impact of depression on functional disability in elderly: results from "São Paulo Ageing and Health Study" (SPAH). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263:153-8.
- (38) Heuch I, Hagen K, Heuch I, et al. The Impact of Body Mass Index on the Prevalence of Low Back Pain. The HUNT Study. *Spine* 2010;35(7):764-8.
- (39) Urquhart DM, et al. 2011 Young Investigator Award winner: Increased fat mass is associated with high levels of low back pain intensity and disability. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;15(36(16)):1320-5.
- (40) Sowa GA, Perera S, Bechara B, et al. Associations between serum biomarkers and pain and pain-related function in older adults with low back pain: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:2047-55.

Table 1. Characteristics of the study participants.

Characteristic	(n = 155)
Age (years), mean \pm SD	70.7 \pm 5.3
Education (years)	7.47 \pm 5.29
BMI (kg/m ²)	29.47 \pm 4.67
Number of comorbidities	2.4 \pm 1.16
Analgesic use last week (yes)%	61.4
Marital status%	
<i>Married</i>	27
<i>Single</i>	27
<i>Divorced</i>	9.5
<i>Widowed</i>	36.5
Smoking status%	
<i>Never smoked</i>	70.8
<i>Smoker</i>	8.3
<i>Ex-smoker</i>	20.8
Alcohol consumption%	
<i>Never</i>	65.3
<i>1/month</i>	23.6
<i>> 2/month</i>	11.2
GDS (0-15)	4.82 \pm 3.56
Physical Activity Level (MET)	887.84 \pm 1237.65
Pain Frequency%	
<i>Frequent</i>	71.6
Pain Rating Index (0-68)	32.55 \pm 11.26
Present Pain Intensity (0-5)	1.45 \pm 1.27
Numerical Pain Scale (0-10)	6.78 \pm 2.86
Disability (<i>Rolland Morris</i>) (0-24)	13.81 \pm 5.89
Inflammatory Mediators	
<i>TNF-α (pg/mL)</i>	2.96 \pm 4.06
<i>sTNF-R1 (pg/mL)</i>	1422.55 \pm 645.8
<i>IL-1 (pg/mL)</i>	Not Detected
<i>IL-6 (pg/mL)</i>	2.08 \pm 1.98

Tumor necrosis factor (TNF)- α ; Soluble receptor of TNF (sTNF)-R1; Interleukin-1 (IL-1); Interleukin-6 (IL-6); Body mass index (BMI)

Table 2. Association between plasma levels of inflammatory mediators and pain assessed by the McGill Questionnaire.

	Model I: Present Pain Intensity				Model II: Pain Rating Index			
	Spearman Pearson		or Linear regression Model R ² =0,087		Spearman Pearson		or Linear model R ² =0,209	
	Rho	P	B	P	Rho	P	β	P
TNF-α	0.101*	0.106			-0.078	0.336		
sTNF-R1	0.114*	0.078	0.001	0.98	0.021	0.795		
IL-6	0.091	0.129			-0.187*	0.02	-0.937†	0.027
Age	0.025	0.381			-0.06	0.942		
Education	-0.059	0.235			-0.53	0.511		
Comorbidities	0.175*	0.015	0.129	0.93	0.273*	0.001	1.162	0.089
Alcohol Consumption	-0.037	0.709			-0.75	0.359		
Smoking Status	-0.022	0.802			0.29	0.725		
BMI	0.124*	0.144			0.127*	0.115	0.279	0.09
GDS	0.175*	0.038	0.054	0.061	0,380*	<0,01	1.187†	<0.001
IPAq	0.067	0.428			-0.30	0.707		
Analgesic use	0.181*	0.033	0.376	0.057	0.072	0.379		

* correlation index $P < 0.2$; † significant association with the dependent variable in the final model;

Tumor necrosis factor (TNF)-α; Soluble receptor of TNF-1 (sTNF-R1); Interleukin-6 (IL-6); Body mass index (BMI); Geriatric Depression Scale (GDS); International Physical Activity Questionnaire (IPAq);

Low Back Pain (LBP)

Table 3. Association between plasma levels of inflammatory mediators and LBP frequency and pain severity in the past week.

	Model III: Pain Severity (past week)				Model IV: LBP Frequency			
	Spearman Pearson		or Linear Model $R^2 = 0.084$	regression	Spearman Pearson		or Linear model $R^2 = 0.135$	regression
	Rho	P	B	P	Rho	P	β	P
TNF- α	-0.244	0.054	0.050†	0.044	0.094	0.421		
sTNF-R1	-0.205*	0.198	4.431x10 ⁻⁵ †	<0.001	0.084*	0.122		
IL-6	-0.061	0.451			0.016*	0.148		
Age	0.026	0.750			0.110*	0.087	0.034	0.066
Education	-0.230*	0.004	-0.100†	0.042	-0.032*	0.346		
Comorbidities	0.126*	0.121	0.219	0.251	0.161	0.022		
Alcohol Consumption	0.109*	0.182			-0.027	0.369		
Smoking status	0.180	0.821			-0.036	0.329		
BMI	0.128*	0.123	0.010†	0.004	0.172*	0.016	0.044†	0.024
GDS	0.250*	0.002	0.154†	0.024	0.207*	0.005	0.079†	0.006
IPAq	-0.070*	0.173			-0.029	0.359		
Analgesic Use	0.096	0.396			0.217*	0.003	0.536†	0.008

* correlation index $P < 0.2$; † significant association with the dependent variable in the final model;

Tumor necrosis factor (TNF)- α ; Soluble receptor of TNF-1 (sTNF-R1); Interleukin-6 (IL-6); Body mass index (BMI); Geriatric Depression Scale (GDS); International Physical Activity Questionnaire (IPAq); Low Back Pain (LBP)

Table 4. Association between plasma levels of inflammatory cytokines and pain with disability.

	Spearman rho	Disability Linear regression model		
		R ² =0.486 P	β	P
TNF- α	0.180*	0.082	0.176†	0.047
sTNF-R1	0.059	0.469		
IL-6	0.141*	0.08		
LBP frequency	0.382*	<0.001	0.892†	0.04
Pain rating Index	0.429*	<0.001	0.123†	0.001
Numerical Pain Scale	0.363*	<0.001		
Present Pain Intensity	0.349*	<0.001	0.646†	0.045
			-	<0.001
Education	-0.281*	<0.001	0.277†	
Age	0.035	0.665		
Comorbidities	-0.311*	<0.001		
Alcohol Consumption	-0.154*	0.058		
Smoking status	0.1	0.222		
BMI	0.342*	<0.001	0.310†	<0.001
GDS	0.444*	<0.001	0.417†	<0.001
IPAq	-0.088	0.276		
Analgesic Use	0.1	0.220		

* correlation index $P < 0.2$; † significant association with the dependent variable in the final model;

Tumor necrosis factor (TNF)- α ; Soluble receptor of TNF-1 (sTNF-R1); Interleukin-6 (IL-6); Body mass index (BMI); Geriatric Depression Scale (GDS); International Physical Activity Questionnaire (IPAq); Low Back Pain (LBP)

5 ARTIGO 3**Inflammatory Mediators and Pain in the First Year after Acute Episode of Low Back
Pain in Elderly Women: Longitudinal Data from Back Complaints in the Elders
(BACE)-Brazil**

Bárbara Zille de Queiroz¹, Daniele Sirineu Pereira², Nayza Maciel de Britto Rosa¹, Renata Antunes Lopes¹, André Gustavo Pereira de Andrade¹, Renata Muniz Freire Vinhal Siqueira Jardim¹, Amanda Aparecida Oliveira Leopoldino¹, Diogo Carvalho Felício³, Juscélio Pereira Silva¹, Leani Souza Máximo Pereira¹

¹ Rehabilitation Sciences Program, Physical Therapy Department, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

² Federal University of Alfenas, Alfenas, MG, Brazil

³ Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

Number of text pages: 21 pages

Number of figures and tables: 1 figure and 3 tables

Corresponding author: Bárbara Zille de Queiroz. Av. Antônio Carlos, 6627, CEP 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Telephone: +55-31-3409-4783. Fax: +55-31-3409-4781. E-mail: babzille@gmail.com

Artigo submetido para o periódico PAIN (Qualis A1)

<http://www.journals.elsevier.com/pain>

Abstract

Aging is associated with increased levels of inflammatory mediators, which in turn are associated with pain. The aims of this study were (i) to determine the plasma levels of inflammatory mediators (interleukin-6 [IL-6], tumor necrosis factor- α [TNF- α] and soluble TNF receptor 1 [sTNF-R1]) and the severity of low back pain (LBP) over 6–12 months after an acute episode of LBP in elderly women; and (ii) to establish an association between inflammatory mediators and LBP recovery. This was a longitudinal study of a subsample of the international Back Complaints in the Elders cohort study. Plasma levels of IL-6, TNF- α , and sTNF-R1 were measured using enzyme-linked immunosorbent assays. Pain severity was assessed using the Numerical Pain Scale. One hundred fifty-five elderly women (aged 70.7 ± 5.3 years) with acute LBP were included. There was a decrease in the mean severity of LBP ($p = 0.033$) and in the plasma levels of IL-6 and TNF- α ($p < 0.001$), and there was an increase in the plasma levels of sTNF-R1 ($p < 0.001$) in the first year after an acute episode of LBP. The probability of occurrence of pain relief at the 12-month follow-up was 2.22 times higher in elderly women who had low levels of IL-6 (less than 1.58 pg/mL) at baseline than in those with high levels. Our findings showed a relationship between inflammation and LBP by establishing that cause (low IL-6 plasma levels) preceded outcome (LBP recovery), supporting the concept that pro-inflammatory cytokines promote pain.

Key words: aging, BACE, low back pain, cytokines, longitudinal study

Introduction

Aging is associated with increased levels of inflammatory mediators [10], and increased levels of inflammatory mediators are associated with pain. A common complaint of among the elderly is low back pain (LBP). LBP is considered a major health and socioeconomic problem that has a significant impact on daily living activities. LBP is defined as pain, tension, or rigidity localized in the region between the inferior ribs and the gluteal line [1].

There is evidence that cytokines play an important part in central and peripheral modulation of nociception. Interleukin (IL)-1, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF) are involved in the activation of nociceptors that generate action potentials and promote pain [9,19]. As a result of the increased production of cytokines, there is an increase in the production of other pain-producing substances such as matrix metalloproteinases, nitric oxide, and prostaglandins. Increased levels of inflammatory mediators are detected at sites of local spinous process pain, such as nerve compression [9], herniated disc [12], and facet degeneration [13,28], and are positively correlated with the intensity of pain symptoms [14]. In our previous cross-sectional study, we found an association between the levels of TNF- α and soluble TNF receptor 1 (sTNFR1) and pain severity, and IL-6 was associated with the quality of pain in elderly women with acute LBP [17]. Drugs targeting inflammatory cytokines implicated in inflammation, such as TNF- α and IL-1, are being widely used clinically in the treatment of LBP and radicular pain, using epidural injection delivery or systemic administration [26].

Cytokines are most probably involved in an important mechanism of LBP in the elderly. They have been shown to play a central role not only in the pathophysiology of LBP but also in possible treatment strategies. However, there is limited literature about the course of inflammatory mediators and their influence on pain after an acute episode of LBP in the

elderly. Longitudinal studies may help confirm the relationship between inflammation and pain by establishing that cause precedes outcome. In this line of work, it is important to determine if cytokines are predictive of recovery of LBP in the elderly.

The aims of this study were (i) to determine the course of LBP and plasma levels of inflammatory mediators (IL-6, TNF- α , and sTNF-R1) after an acute episode of LBP in elderly women; and (ii) to establish a longitudinal association between inflammatory mediators and LBP recovery over a 12-month period.

Materials and Methods

A prospective study was conducted to measure the plasma levels of inflammatory mediators and pain severity at baseline and at 6 and 12 months of follow-up. This study was approved by the research ethics committee of UFMG (opinion ETIC 0100.0.203.000-11). The study sample was a subsample of elderly women with acute LBP from the Back Complaints in the Elders (BACE) - Brazil, an international epidemiological study [21].

Sample

The recruitment period was from September 2011 to December 2013. A total of 155 community-dwelling elderly women agreed to participate and signed the Term of Free and Informed Consent. The participants were referred by health care professionals in public and private health care services for screening by the team of trained physiotherapists involved in the study. A flowchart of patient recruitment is presented in Fig. 1.

The inclusion criteria were elderly women (aged ≥ 65 years) who presented a new (acute) episode of LBP (with current symptoms that had been occurring for < 6 weeks). The episode was defined as new if the person did not seek fore care due to LBP during the six months before data collection [21].

Women with cognitive dysfunctions [4], visual, auditory, or motor deficiencies that restricted the conduction of mobility tests, acute inflammatory disease, neoplasia in the previous five years, or who were using immunosuppressive drugs were excluded from the study.

Information on sample characteristics, sociodemographic data, and clinical conditions of the elderly, such as age, education, number of comorbidities, alcohol consumption, smoking status, and body mass index (BMI; kg/m²) were obtained using a standardized multidimensional questionnaire defined by the BACE research group [21]. All questionnaires were administered by trained researchers.

Inflammatory mediators

For the analysis of IL-6, TNF- α , and sTNF-R1 plasma levels, 5 mL of blood were drawn from participants between 8:00 and 10:00 in the morning and immediately centrifuged at 1500 rpm for 15 min to obtain plasma. The plasma was separated in a laminar flow hood, transferred into Eppendorf tubes, and stored at -80°C.

The plasma concentrations of the inflammatory mediators were assessed with enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). For sTNF-R1, we used the DuoSet ELISA kit (R&D Systems, MN, USA); and for IL-6 and TNF- α , the high sensitivity Quantikine®HS kit (R&D Systems) according to the manufacturer's instructions. Readings were taken at 490 nm and transformed into pg/mL. The lower detection limits of sTNF-R1, IL-6, and TNF- α were 5, 0.15, and 0.5 pg/mL, respectively.

Pain

The severity of LBP during the previous one week was assessed by using the Numerical Pain Scale (NPS). A reading of 0 (zero) indicated no pain, while 10 (ten) indicated

the worst pain possible (severe pain). This is a simple instrument that is easy to apply and has high reliability and reproducibility [29].

LBP can be classified as none (for 0 score), mild (1, 2 or 3), moderate (4, 5 or 6), and severe (7, 8, 9 or 10) [16]. Clinically significant recovery during follow-up is considered when there is a reduction of 2 points on the pain NPS scores [5].

Covariates

Age, BMI, and education were used as covariates in the statistical analysis. The short Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS-15) was used to quantify depression symptoms. This scale has been widely used in the geriatric population, with valid and reliable psychometric measures [2]. The International Physical Activity Questionnaire short form (IPAQ-short) was used to investigate the physical activity level of the participants [15]. To characterize the level of physical activity, the questionnaire assesses the energy expenditure in metabolic equivalent of task (MET) in the previous week. The IPAQ-short is composed of questions about the frequency and time spent on activities such as walking and moderate and vigorous activities (walking \times 3.3 MET + moderate \times 4.0 MET + vigorous \times 8.0 MET) [8]. The IPAQ-short was translated and adapted for the Brazilian population by Matsudo et al. [15] with high reproducibility and reliability.

LBP frequency was assessed by the standardized question “How often have you had pain in the spine, or the gluteal region or legs, in the last six weeks?” The pain was considered frequent for the responses “Every day, for at least a few minutes”, “Every day, most of the day”, and “During the entire time”. The pain was not frequent if it occurred “Less than once a week” or “At least once every week”. Analgesic intake and other treatments were reported by the participants and also used as covariates in the statistical analysis. As a control, pain severity in sites of the body other than the low back was also assessed using the NPS.

Statistical analysis

Sample characterization was determined using descriptive statistics. Data distribution was determined using the Kolmogorov–Smirnov test. To determine the course of LBP, inflammatory mediators, and covariates, repeated measures analysis of variance (ANOVA) or Friedman test were performed depending on the type of data distribution. To determine the longitudinal association between the inflammatory mediators (IL-6, TNF- α , and sTNF-R1) and LBP recovery, we used generalized estimating equations (GEEs). GEEs allow for correction of dependency of observations within individuals over time and accommodate unbalanced data resulting from missing data points and unequal numbers of follow-up visits [6].

The outcome was defined as LBP recovery (a reduction of 2 points on NRS over time) [5] at 12 months follow-up. The baseline levels of the inflammatory mediators were the predictors in model A, and were defined as higher (worse) and lower plasma levels according to the median. In an additional analysis (model B), we added the following covariates to account for possible confounding factors: age, BMI, education, physical activity level, depressive symptoms, LBP frequency, analgesic intake, treatment, and severity of pain in other sites of the body. Associations are reported as β -value, p-value, or odds ratio with 95% confidence interval (CI). Statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 17.0; Chicago, IL, USA) with a significance level of $\alpha = 5\%$.

Results

A total of 155 elderly women (mean age, 70.7 ± 5.3 years) participated in the study. Eleven (7.1%) of the 155 patients did not complete all the follow-up measurements. Reasons

for not completing the study are presented in Fig. 1. The baseline descriptive characteristics of the patients included in this study are presented in Table 1.

As expected, during the 12 months follow-up, pain severity was reduced (Table 2). Pain severity was significantly lower at 6 months compared to baseline (5.97 ± 3.19 versus 6.78 ± 2.86). However, there was no significant difference between pain severity at 6 and 12 months follow-up (5.97 ± 3.19 versus 5.64 ± 3.61). At 12 months, a moderate level of pain persisted, with 47.1% of the participants presenting at least 2 points on NPS.

The levels of TNF- α decreased while those of sTNF-R1 increased in the first 6 months. The levels of IL-6 were decreased significantly at 12 months (Table 2).

The baseline plasma levels of the inflammatory mediators were defined as higher (worse) or lower according to the median values: TNF- α , 1.78 pg/mL (1.07–3.07); sTNF-R1, 1273.5 pg/mL (1014.0–1676.25); and IL-6, 1.58 pg/mL (0.63–2.71). The probability of occurrence of pain relief (model A) was 2.22 times higher in elderly women who had low levels of IL-6 (less than 1.58 pg/mL) at baseline compared to those who had high levels. The plasma levels of TNF- α and sTNF-R1 were not associated with LBP recovery at 12 months follow-up (Table 3). Assessment of potential confounders did not significantly change this association (model B).

Discussion

To our knowledge, this is the first study to investigate the natural course of acute LBP and inflammatory mediators in elderly women. The inflammatory mediators (IL-6, TNF- α , and sTNF-R1) evaluated in this study are important mediators of the inflammatory, catabolic, and pain pathways. Our study confirms the results of a previous study that showed that the typical course of acute LBP is initially favorable [7], with a reduction in mean pain in the first year.

In this study, TNF- α levels decreased while sTNF-R1 levels increased during the follow-up period. It is believed that sTNF-R1 in blood has a buffering function, either as an inhibitor or as a carrier protein for TNF- α . In a human experimental study, after receiving low doses of endotoxin, there was an initial increase in TNF- α levels, and a more prolonged rise in sTNF-R1 and sTNF-R2 levels, which correlated with the initial TNF- α concentrations [3].

Another study showed that experimental deletions of sTNF-R1 and sTNF-R2 receptors facilitate the emergence of an altered immune state with chronic joint inflammation, hypersensitivity, and gait disturbance in mice exposed to an induced inflammatory state [27]. The authors reported that higher levels of TNF- α were detected when compared to control mice. These studies show the importance of sTNF-R1 in reducing the circulating levels of the inflammatory mediator TNF- α , and corroborate with our findings that the increase in sTNF-R1 levels observed during the follow-up period may explain the decrease in TNF- α levels.

The initial reduction of TNF- α plasma levels (6 months), followed by a reduction of IL-6 levels (12 months), may be related to the recovery of pain. The literature indicates that pro-inflammatory mediators are involved in the pathophysiology of pain. In addition to promoting inflammation and inducing the synthesis of several nociceptor sensitizers, pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6 activate nociceptors to generate action potentials and induce pain hypersensitivity [9,19].

Several studies involving individuals with LBP have shown the role of inflammatory mediators in LBP. In our previous study [19], elderly women without LBP had lower plasma levels of sTNF-R1 and better functional performance compared to those with LBP. Hasselhorn et al. [11] assessed 67 working men and women (aged 21–59 years) seeking care by any caregiver for acute low back and/or neck/shoulder pain, and found that higher IL-6 plasma levels at baseline were associated with persistent pain and disability at the 6-month

follow-up [11]. This association may reflect increased immune system activity due to inflammation and/or pain, with higher IL-6 levels contributing to spine disease.

TNF- α appears to play a central role in LBP. In a controlled study involving 240 volunteer adults (aged 46.6 ± 10.9 years) with chronic LBP, high concentrations of TNF- α were associated with worse prognosis over a 6-month follow-up period [24].

Considering that prognosis of LBP after an acute episode is favorable, and our present study showed that the levels of IL-6 and TNF- α were reduced over time, the decrease of the cytokines levels may be involved in reducing the severity of LBP.

Our study demonstrated that baseline low levels of IL-6 are a protective factor for LBP after 12 months, with the probability of pain relief being 2.22 times higher in elderly women with IL-6 less than 1.58 pg/mL at baseline compared to those with higher levels.

A recent study conducted with 110 adult patients with symptomatic lumbar disc herniation investigated the influence of cytokines on one-year recovery of lumbar radicular pain. Their results showed that intense pain and high levels of IL-6 were risk factors for long-term disability (Oswestry Disability Index) in those patients [22].

Although classically inflammation has been considered as a protective reaction of the organism, there are plenty of studies that point at it as the basis for the development of different diseases. Inflammatory mediators are recognized for their catabolic effect and effects on muscle depletion, loss of mass and strength (sarcopenia), and disability [20]. Elderly women at risk for sarcopenia have higher degree of disability, higher plasma sTNF-R1 levels, and more severe pain compared to elderly women who are not at risk for sarcopenia [18]. These results confirm that LBP is associated with systemic inflammation and sarcopenia.

In addition, the elderly have a chronic and systemic subliminal increase in inflammatory mediator levels, a phenomenon known as “inflammaging” [10]. LBP could be one of the consequences of this increase.

LBP has, in theory, a bidirectional association to the increase in inflammatory cytokines. Cytokines act in the regulation and transmission of painful stimuli [9,22]. Pain, being a subjective and individual sensory experience affected by age and psychoemotional, social and cultural aspects, may promote systemic elevation of the levels of inflammatory mediators [25]. So-called inflammaging may worsen the severity of LBP [24]. Furthermore, the increase in inflammatory mediators can lead to sarcopenia, which in turn can cause LBP, thus having a negative impact on daily life, especially when considering a prolonged course of LBP. The present longitudinal study contributes to clarify one of these causal directions, in which the inflammatory mediators precede LBP recovery.

The study sample was a subsample of the larger BACE epidemiologic study. However, we must point out that BACE uses self-reporting to identify LBP. This is an accepted methodology for large surveys where detailed chart review is not feasible. It has been shown that the concordance between self-reporting and medical record review data is generally good. The literature shows that there is no significant association between any imaging-based composite measures and pain or pain-related function in elderly patients with LBP [23], and specific causes of LBP are uncommon (< 15%) [1]. Future longitudinal studies evaluating the other causal direction, i.e., that LBP may contribute to increased plasma cytokines, could contribute to establish the bidirectional relation between LBP and inflammatory mediators. It is useful to define biomarkers of LBP that can be measured in plasma, since the samples can be more easily and less invasively collected from blood than from local tissues.

In conclusion, the course of acute LBP was favorable, i.e., there was a reduction in mean pain and in the levels of inflammatory mediators in the first year after an acute episode of LBP. Our findings support the concept that pro-inflammatory cytokines promote pain. Our longitudinal data showed a relationship between inflammation and pain by establishing that

cause (low IL-6 levels) preceded outcome (LBP recovery). The assessment of inflammatory mediators has the potential to contribute to the understanding of the mechanism underlying LBP and ultimately to the development of diagnostic and therapeutic tools.

Acknowledgements

This study was supported by FAPEMIG, CNPq, CAPES and Pró Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. The authors declare no potential conflicts of interest.

References

- [1] Airaksinen O, Cedraschi C, Brox JI, Hildebrandt J, Klüber-Moffett J, Kovacs F, Mannion AF, Reis S, Staal JB, Ursin H, Zanoli G. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006;15:S192-300.
- [2] Almeida OP, Almeida SA. Reliability of the Brazilian version of the abbreviated form of geriatric depression scale (GDS) short form. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:421-26.
- [3] Brockhaus M. Soluble TNF receptor: what is the significance? *Intensive Care Med* 1997;23:808-9.
- [4] Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-81.
- [5] Childs JD, Piva SR, Fritz SM. Responsiveness of the numeric pain rating scale in patients with low back pain. *Spine* 2005;30:1331-4.
- [6] Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med* 1997;16:2349-80.

- [7] Costa LCM, Maher CG, Hancock MJ, McAuley JH, Herbert RD, Costa LOP. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184:E613-24.
- [8] Craig CL, Marshall A, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International Physical Activity Questionnaire: 12 country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-95.
- [9] Cui JG, Holmin S, Meyerson BA, Linderöth B. Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy. *Pain* 2000;88:239-48.
- [10] Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Panourgia MP, Invidia L, Scurti M, Celani L, Cevenin L, Castalani GC, Salvioli S. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128:92-105.
- [11] Hasselhorn HM, Theorell T, Vingard E. Endocrine and immunologic parameters indicative of 6-month prognosis after the onset of low back pain or neck/shoulder pain. *Spine* 2001;26:D1-6.
- [12] Homma Y, Brull SJ, Zhang JM. A comparison of chronic pain behavior following local application of tumor necrosis factor alpha to the normal and mechanically compressed lumbar ganglia in the rat. *Pain* 2002;95:239-46.
- [13] Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;39:2091-5.
- [14] Koch A, Zacharowski K, Boehm O. Nitric oxide and proinflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients. *Inflamm Res* 2007;56:32-7.
- [15] Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Braz J Phys Act Health* 2001;6:5-18.

- [16] McCaffery M, Beebe A. Pain: Clinical Manual for Nursing Practice. St. Louis, MO: Mosby, 1989.
- [17] Queiroz BZ, Pereira DS, Felício DC, Lopes RA, Silva JP, Rosa NMB, Dias JMD, Dias RC, Lustosa LP, Pereira LSM. Association between plasma levels of mediators of inflammation with pain and disability in the elderly with acute low back pain: Data from the Back Complaints in the Elders (BACE)-Brazil study. *Spine* 2015.
- [18] Queiroz BZ, Pereira DS, Lopes RA, Felício DC, Silva JP, Rosa NMB, Jardim RMFVS, Dias JMD, Dias RC, Lustosa LP, Pereira LSM. Risk for sarcopenia, inflammatory mediators, and disability in elderly women with low back pain: the Back Complaints in the Elders-Brazil Study. *Top Geriatr Rehabil* 2015.
- [19] Queiroz BZ, Pereira DS, Rosa NMB, Lopes RA, Felício DC, Pereira DAG, Dias JM, Dias RC, Pereira LSM. Functional performance and plasma cytokine levels in elderly women with and without low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2015;28:343-9.
- [20] Roubenoff R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:295-9.
- [21] Scheele J, Luijsterburg PA, Ferreira ML, Maher CG, Pereira L, Peul WC, van Tulder MW, Bohnen AM, Berger MY, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW. Back Complaints in the Elders (BACE); design of cohort studies in primary care: an international consortium. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:193.
- [22] Schistad EI, Espeland A, Pedersen LM, Sandvik L, Gjerstad J, Roe C. Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain. *Eur J Pain* 2014;18:1394-1401.
- [23] Sowa GA, Perera S, Bechara B, Agarwal V, Boardman J, Huang W, Camacho-Soto A, Vo N, Kang J, Weiner D. Associations between serum biomarkers and pain and pain-related function in older adults with low back pain: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:2047-55.

- [24] Wang H, Schiltenwolf M, Buchner M. The role of TNF- α in patients with chronic low back pain—a prospective comparative longitudinal study. *Clin J Pain* 2008;24:273-8.
- [25] Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995;63:289-302.
- [26] Weber KT, Jacobsen TD, Maidhof R, Virojanapa J, Overby C, Bloom O, Quraishi S, Levine M, Chahine NO. Developments in intervertebral disc disease research: pathophysiology, mechanobiology, and therapeutics. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2015;8:18-31.
- [27] Westlund KN, Zhang L, Ma F, Helieh SOZ. Chronic inflammation and pain in a tumor necrosis factor receptor (TNFR) (p55/p75 $^{-/-}$) dual deficient murine model. *Transl Res* 2012;160:84-94.
- [28] Willburger RE. Prostaglandin release from lumbar disc and facet joint tissue. *Spine* 1994;19:2068-70.
- [29] Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs* 2005;14:798-804.

Tables

Table 1. Baseline characteristics of the study participants (n = 155).

Characteristics	Mean \pm SD or %
Age (years), mean \pm SD	70.7 \pm 5.3
Education (years)	7.47 \pm 5.29
BMI (kg/m ²)	29.47 \pm 4.67
Number of comorbidities	2.4 \pm 1.16
Use of analgesic within the past week	61.4%
Marital status	
Married	27%
Single	27%
Divorced	9.5%
Widowed	36.5%
Smoking status	
Never smoker	70.8%
Smoker	8.3%
Ex-smoker	20.8%
Alcohol consumption	
Never	65.3%
Once per month	23.6%
Twice or more per month	11.2%
GDS (0–15)	4.82 \pm 3.56
Physical activity level (MET)	887.84 \pm 1237.65
Frequent LBP	71.6%

Numerical Pain Scale (0–10)	6.78 ± 2.86
Inflammatory mediators	
TNF- α (pg/mL)	2.96 ± 4.06
sTNF-R1 (pg/mL)	1422.55 ± 645.8
IL-6 (pg/mL)	2.08 ± 1.98

BMI, body mass index; GDS, Geriatric Depression Scale; IL-6, interleukin-6; LBP, low back pain; MET, metabolic equivalent of task; sTNF-R1, soluble receptor of TNF- α ; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; SD, standard deviation

Table 2. Course of inflammatory mediators and pain severity in elderly women with low back pain.

	Baseline (n = 155)	6 months (n = 146)	12 months (n = 144)	ANOVA or Friedman test
TNF- α (pg/mL)	2.96 \pm 4.06*	1.96 \pm 2.91	1.94 \pm 1.77	p < 0.001
sTNF-R1 (pg/mL)	1422.55 \pm 645.8*	1850.67 \pm 783.35	1995.35 \pm 825.68	p < 0.001
IL-6 (pg/mL)	2.08 \pm 1.98	2.41 \pm 3.94	1.30 \pm 1.49*	p < 0.001
Numerical Pain Scale (0–10)	6.78 \pm 2.86*	5.97 \pm 3.19	5.64 \pm 3.61	p = 0.033#

Data are the mean \pm standard deviation.

ANOVA, analysis of variance; IL-6, interleukin-6; sTNF-R1, soluble receptor of TNF- α ;

TNF- α , tumor necrosis factor- α

* Statistically significant over time by repeated measures ANOVA

Friedman test

Table 3. Longitudinal associations between inflammatory mediators and the recovery of low-back pain in elderly women at 12 months follow-up.

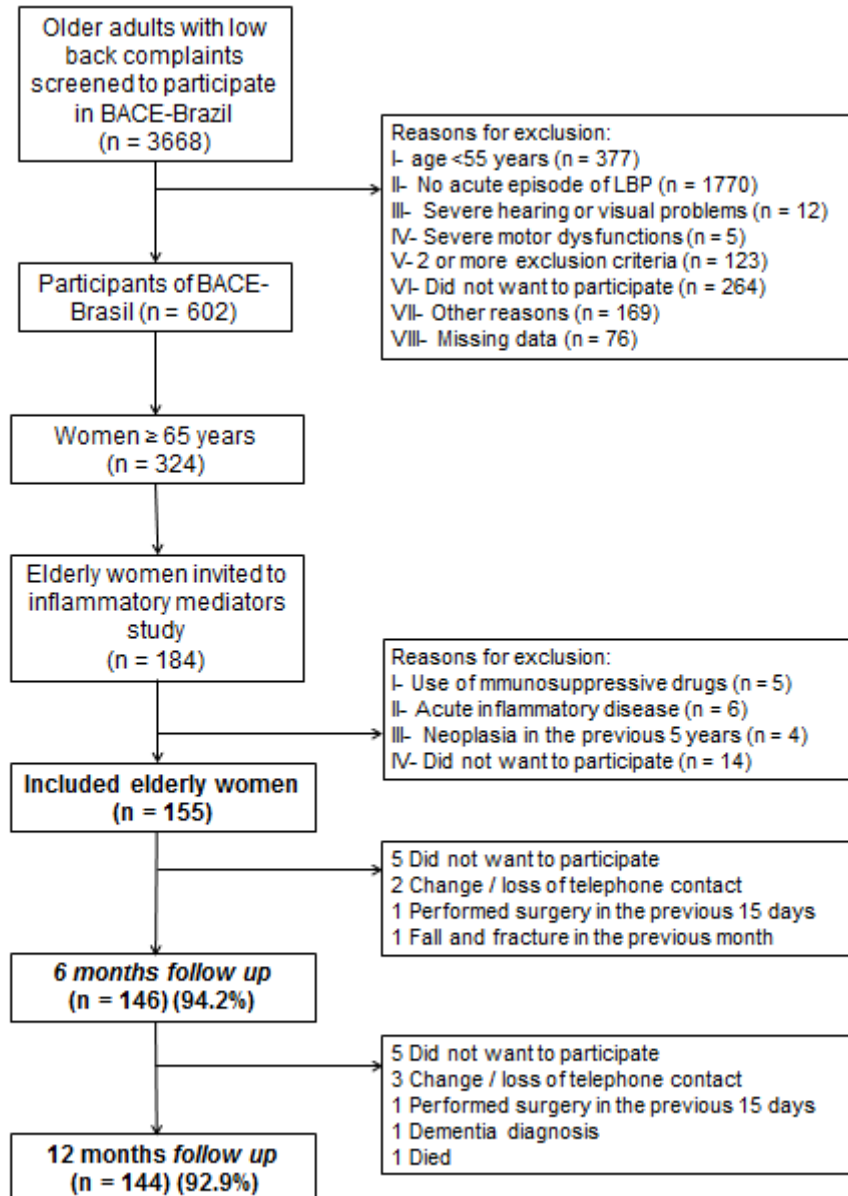
	Model A			Model B (adjusted)†		
	β	p	Odds ratio (95% CI)	β	p	Odds ratio (95% CI)
TNF- α (pg/mL)	-1.53	0.66	0.86 (0.44–1.69)	-0.17	0.65	0.85 (0.41–1.75)
sTNF-R1 (pg/mL)	-0.27	0.94	0.97 (0.5–1.89)	-0.16	0.67	0.85 (0.41–1.78)
IL-6 (pg/mL)	0.80	0.02	2.22 (1.14–4.33)*	0.84	0.02	2.32 (1.13–4.76)*

CI, confidence interval; IL-6, interleukin-6; sTNF-R1, soluble receptor of TNF- α ; TNF- α , tumor necrosis factor- α

* Statistically significant over time

† Model adjusted for age, body mass index, education, physical activity level, depressive symptoms, low back pain frequency, analgesic intake, treatment, and severity of pain at another site of the body.

Fig. 1. Flowchart of patient recruitment.



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a lacuna existente na literatura de estudos com idosos com DL, foi criado o consórcio internacional entre pesquisadores da Austrália, Brasil e Holanda - ***Back Complaints in the Elders (BACE)***, com objetivo de estudar o perfil clínico, funcional, sócio demográfico e o curso clínico da DL em idosos desses países. O Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais, como polo brasileiro do projeto, incluiu subprojetos, como o apresentado nessa tese de doutorado, para verificar fatores associados ao envelhecimento, que pudessem ter impacto relevante na DL dos idosos.

O objetivo principal da tese foi investigar o impacto dos níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios na funcionalidade e na dor em idosos com DL aguda. A presente tese foi precedida de uma dissertação de mestrado, cujo resultado demonstrou que idosos com DL aguda apresentaram maiores níveis plasmáticos de sTNF-R1 e pior capacidade funcional comparadas a dois grupos controle de idosos (sem DL e com outras dores, e sem qualquer dor).

Os mediadores inflamatórios avaliados (TNF- α , sTNF-R1, IL-6 e IL-1- β) são importantes mediadores nas vias inflamatórias, catabólicas e da dor. Considerando que os idosos apresentam níveis mais elevados desses mediadores, e uma inflamação crônica sublimiar, mesmo na ausência de doenças, surge a demanda de investigar seu papel na dor e na funcionalidade nessa amostra específica. A DL é uma condição muito prevalente e incapacitante em idosos, além de economicamente dispendiosa aos sistemas de saúde mundialmente.

Uma das vias pela qual as citocinas inflamatórias podem impactar a dor é através de sua função catabólica, que leva à sarcopenia. A sarcopenia, sendo uma condição que afeta todos os tipos de fibra muscular, pode afetar os músculos posturais, causando perda de força e massa muscular de músculos importantes para o funcionamento normal da coluna. Em contrapartida é possível que ocorra atrofia e perda da força muscular resultantes da DL, ocasionadas pela inibição da estimulação eferente dos neurônios motores dos músculos afetados, gerando um ciclo entre a perda de força e a dor.

O primeiro estudo contribuiu ao demonstrar que idosas em risco de sarcopenia apresentaram maiores níveis plasmáticos de sTNF-R1, maior intensidade e frequência da DL e pior desempenho funcional quando comparadas as idosas sem risco de sarcopenia.

Além da sarcopenia, as citocinas tem reconhecida função moduladora na atividade sináptica, aumentando a eficácia da transmissão nervosa, reduzindo o limiar para a resposta nociceptiva e gerando a atividade dos nociceptores, estando seus níveis diretamente relacionados à intensidade dos processos dolorosos. O segundo estudo contribuiu nessa linha, ao demonstrar a associação entre os níveis plasmáticos dos mediadores inflamatórios, variáveis clínicas, como sintomas depressivos, escolaridade e IMC; a dor e o desempenho funcional das idosas com DL aguda.

O terceiro estudo verificou o curso dos índices plasmáticos dos mediadores inflamatórios e da DL em um seguimento de 6 e 12 meses, e demonstrou um prognóstico favorável para a DL e para os mediadores, mesmo ao controlar estatisticamente para a realização de tratamentos e outras variáveis confundidoras. Houve redução significativa da intensidade da DL e dos níveis de IL-6 e TNF- α , enquanto houve aumento dos níveis de sTNF-R1 no seguimento. O estudo contribuiu para corroborar achados de que aumentos plasmáticos de sTNF-R1 podem ser a via para a redução dos níveis de TNF- α ao longo do tempo. A redução inicial dos níveis de TNF- α seguidos pela redução da IL-6 pode estar relacionada à redução da intensidade da DL observada. A probabilidade de ocorrência de recuperação da DL foi 2,22 vezes maior nas idosas que tinham níveis mais baixos de IL-6 (menores que 1,58 pg/mL) no início do estudo. A importância do estudo longitudinal ao estabelecer que a causa (IL-6) precede o desfecho (DL), abre caminho para estudos experimentais com intervenções que possam atuar na redução dos níveis desses mediadores e confirmar sua causa-efeito, como causadores de dor.

Os resultados dessa tese demonstraram que há associação entre os níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios, a DL e a funcionalidade. Além disso, a sarcopenia pode impactar a dor e o desempenho funcional.

Os achados dessa tese suportam o conceito de que as citocinas pró-inflamatórias podem promover a dor, os dados longitudinais mostraram a relação

entre a inflamação e a DL, estabelecendo a direção da associação (baixos níveis de IL-6 precedem a recuperação da DL).

Os mediadores inflamatórios mostraram ser biomarcadores que representam a ligação entre as citocinas, a dor, a sarcopenia e a funcionalidade e podem levar a entender o processo de DL em idosos. Esses mediadores representam novos marcadores periféricos a serem considerados na avaliação e tratamento de idosos com DL. São descritas na literatura intervenções com atividade física que estão associadas à redução das concentrações de citocinas inflamatórias, o que demonstra a importância clínica desses estudos para a fisioterapia.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Reliability of the Brazilian version of the abbreviated form of geriatric depression scale (GDS) short form. **Arq.Neuro-Psiquiatr.**, v. 57, n. 2B, p. 421-426, 1999.
- AKIRA IGARASHI, M. D. *et al.* Inflammatory Cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. **Spine**, v. 39, n. 19, p. 2091-2095, 2004.
- AIRAKSINEN, O. *et al.* Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain in primary care. **European Spine Journal**, v. 15, n. suppl 2, p. S192-S300, 2006.
- ALEXANDRE, T. S. *et al.* Prevalence and associated factors of sarcopenia among elderly in Brazil: findings from the SABE Study. **J Nutr Health Aging**, v. 18, n. 3, p. 284-290, 2014.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Exercise and Physical activity for older adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, p. 1510-1530, 2009.
- BALAGUÈ, F. *et al.* Non-specific low back pain. **Lancet**, v. 379, p. 482-491, 2012.
- BARRETO, S.; KALACHE, A.; GIATTI, L. Estado de saúde explica a disparidade entre mulheres e homens idosos no uso da assistência? **Cadernos De Saúde Pública**, v. 22, n. 2, p. 347-355, 2006.
- BERTOLUCCI, P. H. F. *et al.* O mini exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Associação Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, v. 52, p. 1-7, 1994.
- BEYERA, I.; ETTA, T.; AUTMANS, I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 15, p. 12-22, 2012.
- BRADLEY, J. R. TNF-mediated inflammatory disease. **Journal of Pathology**, v. 214, p. 149-160, 2008.
- BRANDT, K. D.; DIEPPE, P.; ERIC, R. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. **Med Clin Nam**, n. 93, p. 1-24, 2009.
- BRINKLEY, T. E. *et al.* Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 64, n. 4, p. 455-461, 2009.
- BROCKHAUS, M. Soluble TNF receptor: what is the significance? **Intensive Care Med**, n. 23, p. 808-809, 1997.
- CALDAS, C. P. Envelhecimento com dependência: responsabilidades e demandas da família. **Cadernos De Saúde Pública**, v. 19, n. 3, p. 773-781, 2003.

CARVALHO, J. A.; WONG, L. L. R. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. **Cadernos De Saúde Pública**, n. 24, p. 597-605, 2008.

CASTRO, C. E. S. **A formação lingüística da dor – versão brasileira do questionário McGill de dor [tese]**. São Carlos: Universidade Federal De São Carlos, 1999.

CESARI, M. *et al.* Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 59, n. 3, p. 242-248, 2004.

CHAIMOWICZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Revista De Saúde Pública**, v. 31, n. 2, p. 184-200, 1997.

CHILDS JD, PIVA SR, FRITZ SM. Responsiveness of the numeric pain rating scale in patients with low back pain. **Spine**, v. 30, p.1331-4, 2005

COELHO, F. M. *et al.* sTNFR1 is an early inflammatory marker in community versus institutionalized elderly women. **Inflamm.Res**, n. 59, p. 129-134, 2010.

COELHO, F. M. *et al.* Increased serum levels of inflammatory markers in chronic institutionalized patients with schizophrenia. **Neuroimmunomodulation**, v. 15, n. 2, p. 140-144, 2008.

COLBERT, L. H. *et al.* Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the health, aging and body composition study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 52, n. 1098-1104, 2004.

COSTA, L. C. M. *et al.* The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. **CMAJ**, n. 7, p. 184-91, 2012.

COSTA, L. O. P. *et al.* Psychometric Characteristics of the Brazilian-Portuguese Versions of the Functional Rating Index and the Roland Morris Disability Questionnaire. **Spine**, v. 32, n. 17, p. 1902-1907, 2007.

CRAIG, C. L. *et al.* International Physical Activity Questionnaire: 12 country reliability and validity. **Med Sci Sports Exercise**, August, 2003.

CROSBY CA; WEHBE MA; MAWR B. Hand strength: normative values. **J Hand Surg Am**, v. 19, n. 665, p. 670-1994

CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age Ageing**, v. 39, n. 412-423, 2010.

CUI, J. G. *et al.* Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy . **Pain**, n. 88, p. 239-248, 2000.

DAVID, S. *et al.* Prospective Study of Study of Self-reported pain, radiographic osteoarthritis, sarcopenia progression, and falls risk in community-dwelling older adults. **Arthritis Care and Research**, v. 64, n. 1, p. 30-37, 2012.

DIONNE, C. E.; DUNN, K. M.; CROFT, P. R. Does back pain prevalence really decrease with increasing age? A sistematic review. **Age Ageing**, n. 35, p. 229-234, 2006.

DIZ, J.B.M.; LEOPOLDINO, A.A.O.; MOREIRA, B.S.; HENSCHKE, N.; DIAS, R.C.; OLIVEIRA, V.O.; PEREIRA, L.S.M. Prevalence of sarcopenia in older Brazilians: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Comunity Epidemiology and Health**. 2015 (submetido).

DREY, M. Sarcopenia – pathophysiology and clinical relevance. **Wien Med Wochenschr**, v. 161, n. 17-18, p. 402-408, 2011.

ERSHLER, W. B.; KELLER, E. T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. **Annual Review of Medicine**, n. 51, p. 245-2000.

FEBBRAIO, M. A.; PEDERSEN, B. K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. **FASEB Journal**, n. 16, p. 1335-1347, 2002.

FEJER, R.; LEBOEUF-YDE, C. Does back and neck pain become more common as you get older? A systematic literature review. **Chiropratic & Manual Therapies**, v. 10, n. 1, p. 24, 2012.

FERRUCCI, L. *et al.* The origins of age-related proinflammatory state. **Blood**, v. 105, n. 6, p. 2294-2299, 2005.

FIGUEIREDO, I. M. *et al.* Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro Jamar. **Acta Fisiatrica**, v. 14, n. 2, p. 104-110, 2007.

FRANCESCHI, C.; BONAFE, M. Centenarians as a model for healthy aging. **Biochemical Society Transactions**, v. 31, n. 2, 2003.

FRANCESCHI, C. *et al.* Inflammaging and antiinflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 128, p. 92-105, 2007a.

FRANCESCHI, C. *et al.* Inflammaging. **Annals New York Academy of Sciences**, v.908, p. 244-254, 2007b.

FRANK, J. S.; PATLA, A. E. Balance and mobility challenges in older adults: implications for preserving community mobility. **Am J Prev Med**, v. 25, p. 157-163, 2003.

GALLAGHER, R. Low back pain, health status, and quality of life in older adults: challenge and opportunity. **Pain Med**, v. 4, p. 305-307, 2003.

GALLUCCI, M. *et al.* Associations of the plasma interleukin-6 (IL-6) levels with disability and mortality in the elderly in the Treviso Longeva (TRELONG) Study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Suppl. 1, p. 193-198, 2007.

GOMES, W. F. *et al.* Effect of aerobic training on plasma cytokines and soluble receptors in elderly women with knee osteoarthritis in response to acute exercise. **Clin Rheumatol**, v. 31, p. 759-766, 2012.

GRIMBLE, R. F. Inflammatory response in the elderly. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 6, p. 21-29, 2003.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado De Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: 2006.

HADDAD, F.; *et al.* IL-6-induced skeletal muscle atrophy. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, p. 911-917, 2005.

HASSELHORN, H. M.; THEORELL, T.; VINGARD, E. Endocrine and Immunologic Parameters Indicative of 6-Month Prognosis After the On set of Low Back Pain or Neck/Shoulder Pain. **Spine**, v. 26, n. 3, p. D1-D6, 2001.

HEFFNER, K. L. *et al.* Chronic low back pain, sleep disturbance, and interleukin-6. **Clin J Pain**, v. 27, p. 35-41, 2011.

HEMINGWAY, H.; MARMOT, M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. **British Medical Journal**, v. 318, p. 1460-1467, 1999.

HODGES, P. W.; RICHARDSON, C. A. Inefficient muscular stabilization of the lumbar spine associated with low back pain. A motor control evaluation of transversus abdominis. **Spine**, v. 21, n. 22, p. 2640-2650, 1996.

HODGES, P. W. *et al.* Multifidus muscle changes after back injury are characterized by structural remodeling of muscle, adipose and connective tissue, but not muscle atrophy: Molecular and morphological evidence . **Spine**, Publish Ahead of Print, n. 2015.

HOMMA, Y.; BRULL, S. J.; ZHANG, J. M. A comparison of chronic pain behavior following local application of tumor necrosis factor alpha to the normal and mechanically compressed lumbar ganglia in the rat. **Pain**, v. 95, n. 3, p. 239-246, Feb. 2002.

HOY, D. *et al.* A systematic review on the global prevalence of low back pain. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 6, p. 2028-2037, 2012.

IBGE. **Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 1980-2050 - Revisão 2008**. IBGE - Diretoria De Pesquisas. Coordenação De População e Indicadores Sociais. Gerencia de Estudos e Analises da Dinâmica Demográfica, 2008.

KARPPINEN, J. *et al.* Is the interleukin-6 haplotype a prognostic factor for sciatica? **European Journal of Pain**, v. 12, p. 1018-1025, 2008.

KRABBE, K. S.; PEDERSEN, M.; BRUUNSGAARD, H. Inflammatory mediators in the elderly. **Experimental Gerontology**, v. 39, n. 5, p. 687-699, 2004.

KRAYCHETE, D. C.; CALASANS, M. T. A.; VALENTE, C. M. L. Pro-inflammatory Cytokines and Pain. **Revista Brasileira De Reumatologia**, v. 46, n. 3, p. 199-206, 2006.

KRAYCHETE, D. C. *et al.* Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical cross-sectional study. **Sao Paulo Med J**, v. 128, n. 5, p. 259-262, 2010.

KRISHNADAS, R.; CAVANAGH, J. Depression: an inflammatory illness? **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 83, p. 495-502, 2012.

KOCH, A.; ZACHAROWSKI, K.; BOEHM, O. Nitric oxide and proinflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients. **Inflamm Res**, v. 56, p. 32-37, 2007.

LEOPOLDINO, A. A. O. *et al.* Prevalence of low back pain in older Brazilians: A systematic review with meta-analysis. **Spine**, 2015 (submitted).

LEVEILLE, S. G. *et al.* Low back pain and disability in older women: independent association with difficulty but not inability to perform daily activities. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 54, n. 10, p. 487-493, 1999.

LORIO, A. D. *et al.* From Chronic Low Back Pain to Disability, a Multifactorial Mediated Pathway. **Spine**, v. 32, n. 26, p. E809-E815, 2007.

MCCAFFERY, M.; BEEBE, A. *et al.* **Pain: Clinical Manual for Nursing Practice**. ed. Mosby St. Louis, MO, 1989.

MACEDO, L. G. *et al.* Motor control exercise for persistent, nonspecific low back pain: A systematic Review. **Physical Therapy**, v. 89, p. 9-25, 2009.

MAGGIO, M. *et al.* Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61A, n. 6, p. 575-584, 2006.

MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators Inflamm**, v. 2008, p. 1-6, 2008.

MATSUDO, S. *et al.* Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira De Atividade Física e Saúde**, v. 6, p. 5-18, 2001.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. **IASP Task Force on Taxonomy, Classification of Chronic Pain**, Second Edition, p. 209-214, 1994.

NARICI, M. V.; MAFFULLI, N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. **British Medical Bulletin**, v. 95, p. 139-159, 2010.

NASRI, F. O envelhecimento populacional no Brasil. **Einstein**, v. 6, n. 1, p. S4-S6, 2008.

NUSBAUM, L. *et al.* Translation, adaptation and validation of the Roland-Morris questionnaire - Brazil Roland-Morris. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 2, p. 203-210, 2001.

OMAIR, A. *et al.* Treatment outcome of chronic low back pain and radiographic lumbar disc degeneration are associated with inflammatory and matrix degrading gene variants: a prospective genetic association study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 14, p. 105, 2013.

OPAL, S. M.; DEPALO, V. A. Anti-Inflammatory Cytokines. **Chest**, v. 117, p. 1162-1172, 2000.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE-OMS **CIF: Classificação Internacional De Funcionalidade, Incapacidade e Saúde**. São Paulo: EDUSP, 2003.

OSTROWSKI, K.; SCHJERLING, P.; PEDERSEN, B. K. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. **Eur J Appl Physiol**, v. 83, n. 6, p. 512-515, 2000.

PEDERSEN, B. K.; BRUUNSGAARD, H. Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly. **Scand.J.Sci.Sports**, v. 13, p. 56-62, 2003.

PEREIRA, D. S. *et al.* TNF-a, IL6, and IL10 polymorphisms and the effect of physical exercise on inflammatory parameters and physical performance in elderly women. **Age**, v. 35, n. 6, p. 2455-2463, 2013.

PHILLIPS, M. D. *et al.* Resistance training at eight-repetition maximum reduces the inflammatory milieu in elderly women. **Med Sci Sports Exercise**, v. 42, n. 2, p. 314-325, 2010.

PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 1154-1162, 2005.

QUEIROZ, B. Z. *et al.* Functional performance and plasma cytokine levels in elderly women with and without low back pain. **Journal of Back and Musculoskeletal Pain**, v. 28, n.2, p. 343-349, 2015.

REN, K.; TORRES, R. Role of interleukin-1b during pain and inflammation. **Brain Research Reviews**, p. 57-64, 2009.

REUBEN, D. B. *et al.* The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur studies of successful aging. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 51, n. 8, p. 1125-1130, 2003.

REUBEN, D. B. *et al.* Measuring physical function in community-dwelling older persons: a comparison of self-administered, interviewer-administered, and performance-based measures. **J Am Geriatr Soc**, v. 43, n. 1, p. 17-23, 1995.

ROSA, N. M. B. *et al.* Interleukin-6 plasma levels and socioeconomic status in Brazilian elderly community-dwelling women. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 53, n. 2, p. 196-199, 2011.

ROUBENOFF, R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 6, n. 3, p. 295-299, 2003a.

ROUBENOFF, R. Cytokines, Insulin-like Growth Factor 1, sarcopenia and mortality in very old community-dwelling men and women: The Framingham Heart Study. **American Journal of Medicine**, v. 115, n. 6, p. 429-435, 2003b.

ROUBENOFF, R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. **Nutr Rev**, v. 65, n. 12 Pt 2, p. S208-S212, 2007.

RUDY, T. E. *et al.* The impact of chronic low back pain on older adults: A comparative study of patients and controls. **Pain**, v. 131, p. 293-301, 2007.

SANTOS, C. C. *et al.* Aplicação da versão brasileira do questionário de dor McGill em idosos com dor crônica. **Acta Fisiátrica**, v. 13, n. 2, p. 75-82, 2006.

SANTOS, M. L. A. S. *et al.* Muscle Performance, pain, stiffness, and functionality in elderly women with knee osteoarthritis. **Acta Ortopédica Bras**, v. 19, n. 4, p. 193-197, 2011.

SCHEELE, J. *et al.* Back Complaints in the Elders (BACE); design of cohort studies in primary care: an international consortium. **BMC Musculoskelet Disord.**, v. 12, p. 193, 2011.

SCHIOTTZ-CHRISTENSEN, B. *et al.* Long-term prognosis of acute low back pain in patients seen in general practice: a 1-year prospective follow-up study. **Family Practice**, v. 16, n. 3, p. 223-232, 1999.

SCHISTAD, E. I. *et al.* Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain. **Eur J Pain**, v. 18, p. 1394-1401, 2014.

SILVA, S. A.; SCAZUFCA, M.; MENEZES, P. R. Population impact of depression on functional disability in elderly: results from "São Paulo Ageing and Health Study" (SPAH). **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 263, p. 153-158, 2013.

SOLOVIEVAA, S. *et al.* Possible association of interleukin 1 gene locus polymorphisms with low back pain. **Pain**, v. 109, p. 8-19, 2004.

STEFFENS, D. *et al.* Do MRI findings identify patients with low back pain or sciatica who respond better to particular interventions? A systematic review. **European Spine Journal**, Epub ahead of print, 2015.

STEPTOE, A. *et al.* Inflammatory cytokines, socioeconomic status, and acute stress responsivity. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 16, p. 774-784, 2002.

TAKASHI, A. *et al.* Age-related site-specific muscle wasting of upper and lower extremities and trunk in Japanese men and women. **Age**, v. 36, p. 813-821, 2014.

TARAZONA, R.; *et al.* Basic biology and clinical impact of immunosenescence. **Exp Gerontol**, v. 37, n. 2-3, p. 183-189, 2002.

TEIXEIRA, M. *et al.* Epidemiologia clínica da dor músculo-esquelética. **Rev Med (São Paulo)**, v. 80, p. 1-2, 2001.

TIAINEN, K. *et al.* Inflammatory markers and physical performance among nonagenarians. **J Gerontol A BiolSci Med Sci**, v. 65, n. 6, p. 658-663, 2010.

TRACEY, K. J.; CERAMI, A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. **Annu.Rev Med**, v. 45, p. 491-503, 1994.

VAN KANA, G. A.; HOULESA, M.; VELLAS, B. Identifying sarcopenia. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 15, p. 436-441, 2012.

VANSWEARINGER, J. M.; BRACH, J. S. Making geriatric assesment work:selecting useful measures. **Physical Therapy**, v. 81, p. 1233-1252, 2001.

VEIGA, A. M. V.; *et al.* **Imunidade e envelhecimento**. In: Freitas,E.V. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: 2006. p.846-854.

VERGHESE, J. *et al.* Inflammatory Markers and Gait Speed Decline in Older Adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.**, v. 66A, n. 10, p. 1083-1089, 2011.

VINGARD, E. *et al.* Seeking care for low back pain in the general population: a two-year follow-up study: results from the MUSIC-Norrtalje Study. **Spine**, v. 27, p. 2159-2165, 2002.

WALRAND, S. *et al.* Physiopathological Mechanism of Sarcopenia. **Clin Geriatr Med**, 27, n. 365, p. 385-2011.

WANG, H.; SCHILTENWOLF, M.; BUCHNER, M. The Role of TNF-a in Patients With Chronic Low Back Pain—A Prospective Comparative Longitudinal Study. **Clin J Pain**, v. 24, p. 273-278, 2008.

WANG, H. *et al.* Influence of depression symptoms on serum tumor necrosis factor-a of patients with chronic low back pain. **Arthritis Research Therapy**, v. 12, p. R186, 2010.

WATKINS, L. R.; MAIER, S. F.; GOEHLER, L. E. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. **Pain**, v. 63, p. 289-302, 1995.

WEBER, K. T. *et al.* Developments in intervertebral disc disease research: pathophysiology, mechanobiology, and therapeutics. **Curr Rev Musculoskelet Med**, v. 8, p. 18-31, 2015.

WEINER, D. K. *et al.* How Does Low Back Pain Impact Physical Function in Independent, Well-Functioning Older Adults? Evidence from the Health ABC Cohort and Implications for the Future. **Pain Medicine**, v. 4, n. 4, p. 311-320, 2003.

WEINER, D. K. *et al.* Do medical factors predict disability in older adults with persistent low back pain? **Pain**, p. 214-220, 2004.

WEINER, D. K. *et al.* The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. **Pain Medicine**, v. 7, n. 1, p. 60-70, 2006.

WILLBURGER, R. E. Prostaglandin release from lumbar disc and facet joint tissue. **Spine**, v. 19, p. 2068-2070, 1994.

WILLIAMSON, A.; HOGGART, B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. **Journal of Clinical Nursing**, v. 14, p. 798-804, 2005.

WONG, L. L. R.; CARVALHO, J. A. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. **Revista Brasileira De Estudos De População**, v. 26, p. 5-26, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Organization. Identification and control of work-related diseases. **Technical Report Series**, v. 714, 1985.

Anexo A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0100.0.203.000-11

Interessado(a): Profa. Leani Souza Máximo Pereira
Departamento de Fisioterapia
EEFFTO- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 04 de maio de 2011, o projeto de pesquisa intitulado **"Dor lombar em idosos: um estudo multicêntrico internacional entre o Brasil, Áustria, Holanda. Back complaints in the Elders:BACE."** e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação no Estudo**

Pesquisadores: Profa. Leani Souza Máximo Pereira (orientadora)
Aluna de mestrado: Barbara Zille de Queiroz

Instituição: Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Departamento de Fisioterapia - Av. Antônio Carlos, 6627 - EEEFTO - 3º andar - Campus Pampulha
Fone: 3409-4783

Prezado(a) senhor(a):

Desde já, agradecemos sua colaboração. Essa pesquisa do Departamento de Fisioterapia da Escola de Ed. Física Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais faz parte de um estudo internacional com cooperação entre os pesquisadores do *The George Institute for Global Health - University of Sydney*, Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação do Departamento de Fisioterapia – UFMG, e o *Department of General Practice - Erasmus University Medical Center in the Netherlands* para o desenvolvimento do *BACE- Back Complaints in the elders*, para estudar o perfil clínico, funcional, sócio demográfico e o curso clínico da dor lombar em idosos que procuram os serviços públicos de atenção primária à saúde na Austrália, Holanda e Brasil.

O(a) senhor(a) faz parte da amostra de participantes na qual será verificada também a associação dos índices de substâncias

inflamatórias no sangue com incapacidades e a intensidade da dor lombar.

Procedimento: A senhora será convidada a realizar os testes a seguir em 3 momentos: momento inicial, após 6 meses e após 12 meses. Serão coletadas informações, através de entrevista com questionário estruturado, sobre dados pessoais, medicamentos utilizados, presença de doenças e problemas associados, estado de saúde, qualidade de vida, dor, dentre outras. Em um segundo momento, os participantes realizarão testes para avaliação da mobilidade e força e um exame de sangue.

EXAME DE SANGUE: Será realizada uma coleta de 5 mL de sangue periférico, que será retirado da veia mediana ulnar do braço direito por um profissional qualificado. Serão observadas todas as normas de proteção e segurança com material pérfuro-cortantes (agulhas e seringas descartáveis, em ambiente estéril). O exame de sangue será analisado para verificar a concentração de substâncias que são preditoras de degeneração discal para correlacionar com a intensidade de dor lombar.

MOBILIDADE E FORÇA: Para avaliar sua mobilidade será utilizado teste *Timed Up and Go Test*. Nesse teste será solicitado que o(a) senhor(a) levante de uma cadeira, ande três metros, gire, retorne para a cadeira e sente-se novamente. Outro teste a ser realizado será o teste de velocidade de marcha. Será solicitado que o(a) senhor(a) caminhe por um percurso de 4,6 metros e será medido o tempo gasto para completar essas tarefas. A força de preensão da mão será avaliada através de um dinamômetro, será solicitado que a senhora realize sua força de preensão máxima por três vezes.

Riscos e Desconfortos: Na coleta de sangue há o risco de ocorrer hematoma ou um leve dolorimento no local. Será utilizado material descartável para não haver possibilidade de contaminação. O procedimento será realizado por um profissional qualificado e todas as normas de utilização de materiais pérfuro-cortantes serão seguidas para o descarte desses materiais.

Apesar dos testes de mobilidade serem simples e adequados para a avaliação de idosos, existe o risco de ocorrer leve cansaço físico, desequilíbrios e quedas durante o desempenho dos testes. Para minimizar esses riscos os mesmos serão aplicados por fisioterapeutas treinados e com experiência clínica em gerontologia, em local adequado e seguro. Caso ocorra qualquer sinal clínico de sobrecarga, como falta de ar, sudorese, queixa de cansaço ou qualquer outra manifestação contrária a continuação da realização da avaliação, os testes serão interrompidos. Serão realizadas medidas da sua pressão arterial e frequência cardíaca.

Para assegurar seu anonimato, todas as suas respostas e dados serão confidenciais. Para isso, o(a) senhor(a) receberá um número de identificação ao entrar no estudo e o seu nome nunca será revelado em nenhuma situação. Quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer evento ou revista científica, o(a) senhor(a) não será identificado.

Benefícios: Embora a informação coletada neste estudo possa não trazer benefícios diretamente ao senhor(a), os resultados podem ajudar profissionais da área de Geriatria e Gerontologia, a ampliar seus conhecimentos sobre a dor lombar nos idosos, fornecendo informações relevantes para futuras pesquisas, tratamentos e planejamento em saúde na área do envelhecimento.

Recusa ou Abandono: A sua participação neste estudo é inteiramente voluntária, e o(a) senhor(a) é livre para recusar a participação ou abandonar o estudo a qualquer momento.

O(a) senhor(a) poderá fazer perguntas ou solicitar informações atualizadas sobre o estudo em qualquer momento do mesmo.

Depois de ter lido as informações acima, se for de sua vontade participar deste estudo, por favor, preencha o termo de consentimento.

TERMO DE CONSENTIMENTO

Declaro que li e entendi as informações referentes a minha participação no estudo. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e eu recebi uma cópia deste formulário de consentimento.

Desta forma, eu, _____
concordo em participar deste estudo.

Assinatura do sujeito ou responsável

Assinatura do pesquisador

Data: ____/____/____

Qualquer esclarecimento entrar em contato com:

Prof^a. Leani Souza Máximo Pereira – telefone: 31-9952-2878; 3409-4783

Bárbara Zille de Queiroz – telefone: 31-8834-6468

Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG - Av. Antônio Carlos, 6627
Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, Campus Pampulha.

Telefone: (31) 3409-4592

APÊNDICE A**QUESTIONÁRIO BACE - FOLLOW UP 6 MESES – MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E DOR**

Entrevistador: _____;

Data: ____/____/____

Nome: _____ Nasc: ____/____/____;

Telefones p/ contato: _____

Teste de Velocidade da marcha – 4.6 metros: _____**TUG:** a _____ b _____**Força de preensão manual**

Membro dominante:	1.D	<input type="checkbox"/>	2.E	<input type="checkbox"/>
1ª medida				
2ª medida				
3ª medida				

Peso: _____

Altura: _____

Circunferência de cintura: _____

Circunferência de quadril: _____

Circunf. de panturrilha (sentado, joelho a 90° medir no maior contorno da panturrilha): _____

Realizou algum tipo de tratamento para dor lombar nos últimos 6 meses? (medicamento, fisioterapia, órteses, outros) _____

A senhora usa quais medicamentos? **COLOCAR DOSAGENS:** _____

Analgésico ou Antiinflamatório/ com que frequencia na ultima semana? _____

Apresenta alguma patologia grave (tumor ou câncer nos últimos 5 anos, processos infecciosos, doença inflamatória, doença auto-imune – ex. Lúpus) () Sim _____

() Não

ATIVIDADE FÍSICA**A Sra realiza alguma atividade física de forma regular?**

- | | | | |
|--|--------|--------|--------|
| 1. Hidroginástica | 1x () | 2x () | 3x () |
| 2. Caminhada | 1x () | 2x () | 3x () |
| 3. Exercícios em clubes/academias/igreja,
etc | 1x () | 2x () | 3x () |
| 4. Outros: _____ | 1x () | 2x () | 3x () |

Duração da Queixa

5. Você está com dores na coluna neste momento?

1. Sim

2. Não, eu não sinto dores na coluna desde _____ meses e _____ dias

Recorrência da Dor Lombar

6. Houve alguns dias, nessas últimas 6 semanas, que você não sentiu dores na coluna?

1. Sim 2. Não

6.a - Na média, quantos dias você passou sem dores na coluna? _____ **6a.**

6.b - Quantos períodos sem dores na coluna você teve nas últimas 6 semanas? **6b.**

6.c - Quantos desses períodos duraram mais que 1 mês nas últimas 6 semanas? **6c.**

Frequência da Dor Lombar

7. Com que frequência o Sr. (a) teve dores na coluna, ou região dos glúteos (nádegas, bumbum) ou pernas (região posterior, atrás da perna)?

1. Menos de uma vez por semana

2. Pelo menos uma vez por semana

3. Todos os dias por pelo menos alguns minutos

4. Todos os dias a maior parte do dia

5. Durante todo o tempo

Indique abaixo, qual a intensidade da sua dor lombar **nas últimas 24 horas?**



0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma Dor Lombar						Dor Lombar				
Extrema										

Indique abaixo, qual a intensidade da sua dor lombar **na última semana?**



0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma Dor Lombar						Dor Lombar Extrema				

O senhor(a) sente alguma outra dor no corpo (que não a da coluna)?

1. Não;

2. Sim;

Localização

da

dor:

A quanto tempo o Sr(a) sente essa dor?

1. Aguda;

2. Crônica;

Qual a intensidade dessa dor? (para cada área de dor relatada)



0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma Dor						Dor Extrema				

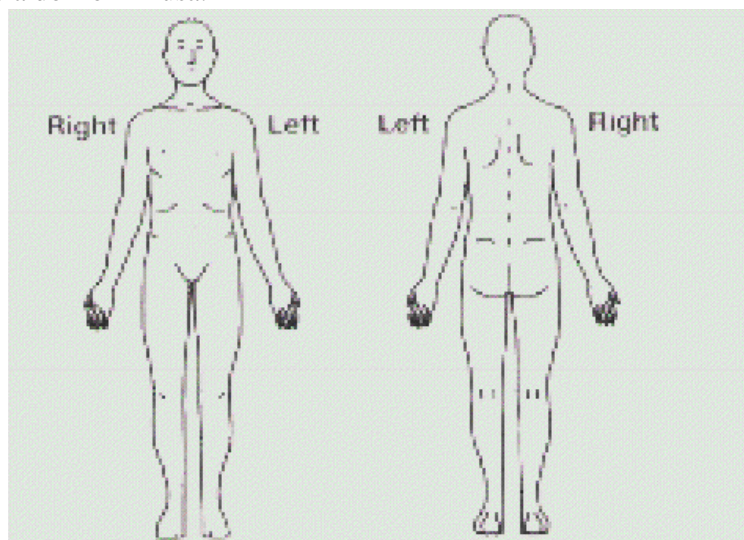
ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA

Questões	não	sim
1. Você está basicamente satisfeito com sua vida?	1	0
2. Você deixou muitos de seus interesses e atividades?	0	1
3. Você sente que sua vida está vazia?	0	1
4. Você se aborrece com frequência?	0	1
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	1	0
6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?	0	1
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?	1	0
8. Você sente que sua situação não tem saída?	0	1
9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	0	1
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	0	1
11. Você acha maravilhoso estar vivo?	1	0
12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?	0	1
13. Você se sente cheio de energia?	1	0
14. Você acha que sua situação é sem esperanças?	0	1
15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	0	1

Br – MPQ Versão Brasileira do McGILL PAIN QUESTIONNAIRE**Parte I . LOCALIZAÇÃO DA DOR –**

Usando as figuras do corpo humano abaixo, onde é sua dor agora (no momento da avaliação):(S) - se a dor for Superficial,

- (P) - se a dor for Profunda,
- (SP) - se Superficial e Profunda,
- (L) - se a dor for Localizada,
- (D) - se a dor for Difusa.



Parte III . DESCRIÇÃO DA DOR

Para cada conjunto (subclasse) de palavras abaixo, escolha aquela que melhor descreve a sua dor.
(Apenas 1 palavra por subclasse). (Não é preciso escolher palavras em todas as subclasses):

Legendas: S = Sensorial - A = Afetiva - **Aval. Subj.** = Avaliação Subjetiva - M = Mistas.

01- S. Temporal	02- S. Espacial	03- S. Pressão - Ponto	04- S. Incisão
- que vai e vem - que pulsa - latejante - em pancadas	- que salta aqui e ali - que se espalha em círculos - que irradia	- pica como uma agulhada - é como uma fisgada - como uma pontada de faca - perfura como uma broca	- que corta como uma navalha - que dilacera a carne
05- S. Compressão	06- S. Tração	07- S. Calor	08- S. Vivacidade
- como um beliscão - em pressão - como uma mordida - em câimbra / cólica - que esmaga	- que repuxa - que arranca - que parte ao meio	- que esquenta - que queima como água quente - que queima como fogo	- que coça - em formigamento - ardida - como uma ferroada
09- S. Surdez	10- S. Geral	11- A. Cansaço	12- A. Autonômica
- amortecida - adormecida	- sensível - dolorida - como um machucado - pesada	- que cansa - que enfraquece - fatigante - que consome	- de suar frio - que dá ânsia de vômito
13- A. Medo	14- A. Punição	15- A. Desprazer	16- Aval. Subj.
- assustadora - horrível - tenebrosa	- castigante - torturante - de matar	- chata - que perturba - que dá nervoso - irritante - de chorar	- leve - incômoda - miserável - angustiante - inaguentável
17- M. Dor/Movimento	18- M. Sensoriais	19- M. de Frio	20- M. Emocionais
- que prende - que imobiliza - que paralisa	- que cresce e diminui - espeta como uma lança - que rasga a pele	- fria - gelada - que congela	- que dá falta de ar - que deixa tenso (a) - cruel

Parte IV . QUAL É A INTENSIDADE DE SUA DOR PRESENTE?

___	(0)	SEM DOR
___	(1)	FRACA
___	(2)	MODERADA
___	(3)	FORTE
___	(4)	VIOLENTA
___	(5)	INSUPORTÁVEL

- Que palavra melhor descreve sua dor agora? _____
- Que palavra descreve sua dor máxima? _____
- Que palavra descreve sua dor quando ela é mínima? _____
- Que palavra descreve sua maior dor de dentes? _____
- Que palavra descreve sua maior dor de estômago? _____

IPAQ-short – Atividade física

Preencher as questões abaixo e, de acordo com a tabela (anexa), o banco de dados fará o cálculo do gasto calórico, considerando que 1 MET= 1 kcal/kg/min

Na última semana, quantas vezes o Sr. (a) andou de forma contínua, por pelo menos 10 minutos, como exercício, recreação, ou para sair ou chegar em algum lugar?

Quanto tempo o Sr. (a) acredita que gastou caminhando desta forma, na última semana?
_____ horas _____ minutos

Na última semana, quantas vezes o Sr. (a) fez qualquer atividade física vigorosa, que te fez respirar mais forte ou ficar ofegante? (por exemplo, corrida, ciclismo, aeróbica, subir escadas/ ladeiras,)?

Quanto tempo o Sr. (a) acredita que gastou fazendo essa atividade física vigorosa na semana passada?
_____ horas _____ minutos

Na última semana, quantas vezes o Sr. (a) fez qualquer outra atividade física mais moderada que o Sr. (a) não tenha mencionado? (por exemplo, hidroginástica, dança de salão, natação suave, limpeza doméstica pesada)

Quanto tempo o Sr. (a) acredita que gastou fazendo essas atividades na semana passada?
_____ horas _____ minutos

Roland Morris Disability Questionnaire - RMDQ

Pergunta	Sim	Não	
60. Fico em casa a maior parte do tempo por causa da minha dor na coluna.	(1)	(2)	60. <input type="checkbox"/>
61. Mudo de posição freqüentemente tentando aliviar minha coluna	(1)	(2)	61. <input type="checkbox"/>
62. Ando mais devagar que o habitual por causa da dor.	(1)	(2)	62. <input type="checkbox"/>
63. Por causa da dor na coluna eu não estou fazendo alguns dos trabalhos que geralmente faço em casa	(1)	(2)	63. <input type="checkbox"/>
64. Por causa da dor na coluna eu uso o corrimão para subir escadas	(1)	(2)	64. <input type="checkbox"/>
65. Por causa da dor na coluna eu deito para descansar mais frequentemente.	(1)	(2)	65. <input type="checkbox"/>
66. Por causa da dor na coluna eu tenho que me apoiar em alguma coisa para me levantar de uma poltrona.	(1)	(2)	66. <input type="checkbox"/>
67. Por causa da dor na coluna tento com que outras pessoas façam as coisas para mim	(1)	(2)	67. <input type="checkbox"/>
68. Eu me visto mais devagar do que o habitual por causa da minha dor na coluna.	(1)	(2)	68. <input type="checkbox"/>
69. Eu somente fico em pé por pouco tempo por causa da dor na coluna	(1)	(2)	69. <input type="checkbox"/>
70. Por causa da dor na coluna tento não me curvar ou me ajoelhar	(1)	(2)	70. <input type="checkbox"/>
71. Tenho dificuldade em me levantar de uma cadeira por causa da dor na coluna.	(1)	(2)	71. <input type="checkbox"/>
72. Sinto dor na coluna quase todo o tempo.	(1)	(2)	72. <input type="checkbox"/>
73. Tenho dificuldade em me virar na cama por causa da dor na coluna.	(1)	(2)	73. <input type="checkbox"/>
74. Meu apetite não é muito bom por causa das minhas dores na coluna.	(1)	(2)	74. <input type="checkbox"/>
75. Tenho dificuldade para colocar minhas meias por causa da dor na coluna.	(1)	(2)	75. <input type="checkbox"/>
76. Caminho apenas curtas distâncias por causa das minhas dores na coluna.	(1)	(2)	76. <input type="checkbox"/>
77. Não durmo tão bem por causa das dores na coluna.	(1)	(2)	77. <input type="checkbox"/>
78. Por causa da dor na coluna me visto com ajuda de outras pessoas	(1)	(2)	78. <input type="checkbox"/>
79. Fico sentado a maior parte do dia por causa da minha dor na coluna	(1)	(2)	79. <input type="checkbox"/>
80. Evito trabalhos pesados em casa por causa da minha dor na coluna.	(1)	(2)	80. <input type="checkbox"/>
81. Por causa da dor na coluna estou mais irritado e mal humorado com as pessoas do que em geral.	(1)	(2)	81. <input type="checkbox"/>
82. Por causa da dor na coluna subo escadas mais vagorosamente do que o habitual.	(1)	(2)	82. <input type="checkbox"/>
83. Fico na cama (deitado ou sentado) a maior parte do tempo por causa das minhas dores na coluna.	(1)	(2)	83. <input type="checkbox"/>