

Modulação pela progesterona da sensibilidade dolorosa a estímulos mecânicos e isquêmicos em mulheres saudáveis e jovens

Modulation by progesterone of pain sensitivity to mechanical and ischemic stimuli in young and healthy women

Artigos originais

Palavras-chave

Dor
Estradiol
Progesterona
Ciclo menstrual

Keywords

Pain
Estradiol
Progesterone
Menstrual cycle

Resumo

OBJETIVO: investigar a relação entre percepção da dor (limiar e tolerância à dor experimental em resposta à isquemia e à pressão) em mulheres jovens e saudáveis com os níveis séricos dos hormônios sexuais femininos (estradiol e progesterona). **MÉTODOS:** 18 voluntárias participaram deste estudo durante três ciclos menstruais consecutivos. Para mensuração das respostas dolorosas aos estímulos algésicos de pressão e isquemia, utilizaram-se um algômetro de pressão e dinamômetro manual, respectivamente. Foram realizadas coletas de sangue para dosagem hormonal e de variáveis dolorosas durante três ciclos menstruais consecutivos, os quais foram caracterizados com base no registro da temperatura oral diária, diário dos ciclos menstruais contendo início e fim de cada ciclo e nos níveis plasmáticos de estradiol e progesterona. As médias aferidas para as variáveis algésicas foram comparadas pela análise de variância (ANOVA) com pós-teste de Tukey-Kramer entre as fases do ciclo menstrual (folicular, periovulatória, luteal inicial, luteal tardia e menstrual). Para o estudo da correlação entre as variáveis algésicas e hormonais, utilizou-se o teste de Pearson. A significância estatística foi definida pelo limite $p < 0,05$. **RESULTADOS:** não foram observadas variações significativas nos parâmetros de dor entre as fases do ciclo menstrual. Todavia, foram encontradas correlações negativas significativas entre progesterona e limiar isquêmico ($r = -0,23$; $p < 0,01$) e tolerância à pressão ($r = -0,23$; $p < 0,01$) na fase luteal inicial. **CONCLUSÕES:** estes resultados indicam que o aumento dos níveis de progesterona estão relacionados à diminuição do limiar isquêmico e da tolerância à pressão, sugerindo um papel da progesterona na modulação dolorosa durante a fase luteal inicial.

Abstract

PURPOSE: to investigate the relationship between pain perception (experimental pain threshold and tolerance, in response to ischemia and pressure) in young and healthy young women and female sexual hormone seric levels (estradiol and progesterone). **METHODS:** 18 volunteers have participated of this study, during three consecutive menstrual cycles. A pressure algometer and a manual dynamometer have been used to measure painful responses to pressure and ischemia algescic stimuli. Blood has been collected for assessment of both hormonal and painful variables, during three menstrual cycles, whose characterization was based on daily oral temperature record, a diary of the menstrual cycles with the onset and end of each cycle, and on estradiol and progesterone plasmatic levels. The average for the algescic variables measured has been compared by analysis of variance (ANOVA) and the Tukey-Kramer's post-test, among the menstrual cycle phases (follicular, periovulatory, early luteal, late luteal and menstrual). The Pearson's test has been used for correlation analysis between algescic and hormonal variables. Statistical significance has been defined as $p < 0.05$. **RESULTS:** no significant change in pain parameters among the menstrual cycle phases has been observed. Nevertheless, there have been significant negative correlations between progesterone and ischemic threshold ($r = -0.23$; $p < 0.01$), and pressure tolerance ($r = -0.23$; $p < 0.01$) at the early luteal phase. **CONCLUSIONS:** these results indicate that the increase in progesterone levels correlates with a decrease of ischemic threshold and pressure tolerance, suggesting that progesterone plays a role in the pain modulation during the early luteal phase.

Correspondência:

Profa. Dra. Elizabel de Souza Ramalho Viana
Departamento de Fisioterapia
Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Campus Universitário - Lagoa Nova
Caixa Postal 1524 - CEP:59072-970
Natal, RN - Brasil

Recebido

8/5/2007

Aceito com modificações

2/7/2008

Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

¹ Professora Adjunta do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN), Brasil.

² Professora Titular da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN - Natal (RN), Brasil.

Este estudo foi realizado com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processos números 470601/2003-5 e 305216/2003-1.

Introdução

A avaliação da percepção dolorosa em seres humanos é fundamental para os estudos dos mecanismos, métodos de controle e manejo da dor. Estudos prévios têm demonstrado que a dor é percebida de forma diferente por homens e mulheres, tanto clínica quanto experimentalmente¹. Na perspectiva de ocorrerem diferenças entre os sexos na experiência da dor, é provável que estas também se verifiquem na forma como os seres humanos respondem ao tratamento da dor, tanto do ponto de vista farmacológico² como não-farmacológico³. Atualmente, nenhuma conclusão definitiva pode ser retirada a partir de estudos anteriores sobre mecanismos moduladores das diferenças na resposta dolorosa entre os sexos, utilizando as diversas modalidades experimentais de indução de dor.

Estudos prévios com mulheres têm investigado a ação dos hormônios sexuais sobre aspectos, tais como variáveis respiratórias⁴ e vasculares⁵. A dor também parece variar em função dos níveis séricos dos hormônios gonadais. Estudos sobre a sensibilidade dolorosa em mulheres têm sugerido a influência dos hormônios sexuais femininos (estrógeno e progesterona) na modificação da percepção da dor, apontando para uma provável relação entre variações das respostas dolorosas e as fases do ciclo menstrual⁶⁻⁸. Estudos prévios sobre a epidemiologia da variação da experiência dolorosa entre os gêneros constataram que as mulheres estão mais expostas do que os homens a uma série de situações que podem desencadear respostas dolorosas, tais como dismenorréia, gravidez e parto, além de apresentarem níveis de dor mais severos, com episódios mais freqüentes e de maior duração que os homens⁹⁻¹¹. Estas evidências sugerem que as flutuações hormonais cíclicas podem estar envolvidas nos mecanismos responsáveis pela dor na mulher.

Apesar da vasta literatura no assunto, pouco tem sido descrito, focalizando as diferentes modalidades de dor experimental e sua correlação com os níveis séricos dos hormônios sexuais. Estudos prévios mostram grande divergência entre seus achados. Este fato pode ser atribuído não somente ao emprego de diferentes métodos de indução da dor (isquemia, pressão, térmico e elétrico), mas também à estimativa indireta do ciclo menstrual das participantes. Neste último caso, em alguns estudos, não foram realizadas medidas hormonais de estradiol e progesterona, sendo a definição das fases do ciclo menstrual determinada pela inferência do número de dias atribuídos a cada fase, a partir do início de cada menstruação⁶.

No Brasil, a literatura acerca da influência dos hormônios sexuais sobre a percepção dolorosa em mulheres é ainda mais escassa. No entanto, o conhecimento destes fatores são muito importantes para desvendar diferenças entre os sexos na percepção da dor, pois as mulheres parecem

sentir mais dor do que os homens, além de contribuir de maneira consistente para que os profissionais que lidam com quadros dolorosos possam entender e tratar mais eficazmente ambos os sexos.

Diante deste quadro, o objetivo deste estudo foi investigar a influência dos hormônios sexuais (estradiol e progesterona) sobre a percepção dolorosa aos estímulos experimentais de pressão e isquemia de maneira controlada, delimitando a faixa etária e o estado de saúde, e monitorando a dosagem destes hormônios durante cinco fases do ciclo menstrual das mulheres participantes deste estudo.

Métodos

Foi realizado um ensaio experimental para avaliar a relação entre percepção da dor, ciclo menstrual e hormônios gonadais (estradiol e progesterona), com o limiar e tolerância à dor experimental isquêmica e à pressão em mulheres jovens e saudáveis. Os critérios para inclusão foram: mulheres em idade reprodutiva com ausência de doenças do trato reprodutivo e que apresentavam ciclos menstruais regulares (25-30 dias). A amostra foi constituída por dezoito mulheres, estudantes universitárias voluntárias, com idade variando entre 18 e 35 anos (mediana de 22,7 ± 1,5 anos). As voluntárias foram orientadas a se absterem de uso de medicação analgésica, antiinflamatória e contraceptiva durante o período da coleta. Todas as voluntárias eram não-fumantes, não-usuárias de drogas e se abstiveram do uso de álcool e café por pelo menos seis horas antes de cada coleta. Ciclos menstruais com níveis séricos de progesterona mantidos abaixo de 5 ng/mL foram considerados anovulatórios, não tendo nenhuma das participantes deste estudo apresentado tais níveis.

O termo de consentimento livre e informado foi obtido de todas as mulheres que participaram do estudo, antes do início do experimento. Todas as voluntárias foram esclarecidas que eram livres para encerrar sua participação no momento que desejassem. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal (RN).

Procedimento experimental

O monitoramento do ciclo menstrual de cada mulher foi realizado durante seis meses, sendo que, nos três meses que antecederam as coletas dos dados experimentais, apenas os dados referentes aos dias de menstruação e temperatura oral foram registrados, para estimar a duração e a regularidade dos ciclos. Nos três meses subseqüentes, além destes registros, os ciclos foram estimados adicionalmente pelas dosagens hormonais de estradiol e progesterona. Neste estudo o ciclo menstrual foi dividido em cinco fases: menstrual

(dias 1-5), folicular (dias 6-11), periovulatória (dias 12-16), luteal inicial (dias 17-23) e luteal tardia (dias 24-30), para os ciclos com 30 dias de duração. Para os ciclos com durações menores foi reduzida a duração da fase folicular, ou seja, a duração da fase luteal foi mantida em 14 dias⁶. Todas as voluntárias apresentaram ciclos menstruais entre 25 e 30 dias, com diferenças significativas entre as concentrações de estradiol ($F=4,3$; média=96,4; $p<0,001$) e progesterona ($F=4,3$; média=116,3; $p<0,001$) entre as cinco fases do ciclo menstrual estudadas.

Cada mulher foi submetida à coleta de sangue e teste experimental de dor duas vezes por semana, durante três ciclos menstruais consecutivos. Assim, cada voluntária foi submetida a oito coletas de sangue por mês, sendo que, ao final do experimento (três meses), de cada voluntária, tinham sido coletadas 24 amostras de sangue. Foi realizado igual número de repetições de testes de sensibilidade dolorosa para cada uma das participantes. O experimento foi realizado sempre no horário entre 12:00 e 18:00 horas, com a finalidade de prevenir possíveis influências circadianas.

As coletas foram realizadas nas cinco fases do ciclo menstrual, inclusive com repetições em uma mesma fase no mesmo ciclo e/ou nos ciclos subseqüentes durante o desenvolvimento do estudo. Todas as fases que se efetuou coleta de dados foram registradas e analisadas ao término do experimento. As fases em que os dados referentes às variáveis em estudo foram coletados, considerando todo o grupo de voluntárias, foram os seguintes: fase menstrual ($n=61$), folicular ($n=121$), periovulatória ($n=50$), luteal inicial ($n=36$) e luteal tardia ($n=135$). Este número é referente à quantidade de amostras colhidas e registradas em cada fase, considerando a repetição da coleta de dados em cada fase do ciclo menstrual, no grupo amostral total. Os valores diferentes se deram em função da maior ou menor duração de cada fase nos ciclos menstruais da amostra, o que determinou maior número de repetições em determinadas fases.

Antes da aplicação dos testes algésicos e após cinco minutos de descanso, foi coletada uma amostra sanguínea (5 mL) do braço não-dominante de cada participante. Posteriormente, as amostras foram centrifugadas, o plasma separado e estocado em freezer a -20°C no Laboratório de Medidas Hormonais da UFRN, para posterior análise das concentrações de estradiol e progesterona. As concentrações hormonais foram determinadas usando o método de quimioluminescência com kits comercialmente disponíveis Diagnostic Products Corporation (DPC - Immunolite), dos Estados Unidos. O coeficiente de variação intra e interensaios foram 5 e 6,5% para níveis de estradiol e 4,5, 5 e 8% para níveis de progesterona. A sensibilidade foi de 15 pg/mL para o estradiol e 0,2 ng/mL para a progesterona.

Os testes experimentais de dor foram aplicados pelo mesmo avaliador, treinado com antecedência, em seqüência alternada a cada sessão, com cinco minutos de intervalo entre eles. A dor isquêmica foi investigada conforme modelo existente na literatura¹², sendo os testes realizados da seguinte forma: as participantes foram instruídas a dizer a palavra “dor” quando o estímulo aplicado começasse a se tornar doloroso (limiar) e a palavra “pare” quando não mais suportasse a dor (tolerância). Com a finalidade de prevenir dano tecidual, este tempo não poderia exceder 15 minutos. Entretanto, nenhum dos testes aplicados excedeu o tempo de segurança estipulado. O limiar e a tolerância de cada indivíduo foram registrados em segundos pelo avaliador, através do uso de um cronômetro digital. Antes do início de cada teste experimental isquêmico, a participante era estimulada a levantar seu braço dominante e mantê-lo na posição vertical durante 30 segundos, para promover a drenagem venosa. Um esfigmomanômetro era, então, posicionado acima do cotovelo e inflado até 230 mmHg. Neste momento, a voluntária baixava seu braço e dava início a uma série de movimentos alternados de contração-relaxamento da mão, com um intervalo de dois segundos entre cada movimento, com um terço da força máxima de cada sujeito, determinado na primeira sessão do experimento. Para este teste foi utilizado um dinamômetro manual (PC5030J1, Medical Ibéria S.A.).

Da mesma forma, seguiu-se procedimento existente na literatura¹³ para investigação da resposta dolorosa ao estímulo de pressão. Para provocação do estímulo doloroso, utilizou-se um algômetro de pressão (Pain Diagnostics and Thermography, Great Neck®, New York, NY, USA), na parte anteromedial da tíbia direita, 5-8 cm abaixo do tubérculo tibial, com a voluntária deitada em decúbito dorsal. Solicitou-se que as voluntárias dissessem a palavra “dor” quando o estímulo aplicado começasse a se tornar doloroso (limiar) e a palavra “pare” quando não mais suportasse a dor (tolerância), sendo registrados os valores para cada momento. Os valores para limiar e tolerância foram registrados em kg/cm^2 .

Todas as voluntárias apresentaram um padrão menstrual regular, segundo a análise dos níveis plasmáticos dos hormônios sexuais.

■ Análise estatística

A análise dos dados foi feita usando o Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows, versão 10. Inicialmente, foram realizadas análises de caráter descritivo, através de medidas de tendência central e de dispersão, e seus respectivos intervalos de confiança. A análise estatística dos dados considerou as cinco fases do ciclo menstrual, conforme anteriormente descrito no procedimento experimental e as variáveis foram analisadas

pela ANOVA com pós-teste de Tukey-Kramer. Para a verificação da correlação entre as variáveis dolorosas e hormonais, usou-se a verificação de coeficientes de Pearson. Em todos os testes, o nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

As voluntárias apresentaram ciclo menstrual regular. As concentrações hormonais médias em cada fase do ciclo menstrual são mostradas na Tabela 1.

Não foram encontradas diferenças significativas entre as cinco fases do ciclo menstrual para as respostas aos testes dolorosos de isquemia e pressão.

Com relação aos níveis séricos de estradiol e variáveis de dor (limiar e tolerância) isquêmica e à pressão, não

foram encontradas correlações significativas entre as duas variáveis durante as fases do ciclo menstrual. Por outro lado, foram encontradas correlações negativas significativas entre a progesterona e os valores de tolerância à pressão ($r = -0,23$; $p = 0,01$) e limiar isquêmico ($r = -0,23$; $p = 0,01$), ambos na fase luteal inicial. Estas correlações encontram-se demonstradas nas Figuras 1 e 2.

Discussão

A natureza exata das diferenças nas respostas à dor entre os sexos, em situações nas quais ocorre variação hormonal natural (ciclo menstrual) ou artificial (uso de anticoncepcionais) em mulheres, permanece desconhecida. A dor é um tipo de sensibilidade complexa e sua percepção envolve, além de fatores biológicos, a modulação por

Tabela 1 - Medidas descritivas e intervalo de confiança para as concentrações plasmáticas dos hormônios ovarianos da amostra estudada durante as fases dos ciclos menstruais consideradas neste estudo

Hormônio	Fase (n)	Média	dp	IC (95%)				
				EP	LI	LS	Min	Max
Estradiol (pg/mL)	Menstrual (64)	23,7	8,3	1,04	21,7	25,8	19	74,2
	Folicular (121)	37,7	20,9	1,9	33,9	41,4	19	138
	Periovulatória (50)	167,5	86,3	12,2	143,0	192,1	48,8	387
	Luteal inicial (36)	51,9	60,7	10,1	31,3	72,4	19	361
	Luteal tardia (135)	93,6	48,1	4,1	85,4	101,8	19	271
Progesterona (ng/mL)	Menstrual (64)	0,5	0,3	0,04	0,4	0,57	0,19	1,8
	Folicular (121)	0,6	1,1	0,1	0,4	0,8	0,19	11,1
	Periovulatória (50)	1,1	2,0	0,3	0,5	1,6	0,19	12,7
	Luteal inicial (36)	2,2	1,8	0,3	1,6	2,8	0,19	6,7
	Luteal tardia (135)	8,1	6,1	0,5	7,1	9,2	0,19	36,8

dp = desvio padrão; EP = Erro padrão; LI = Limite inferior; LS = Limite superior

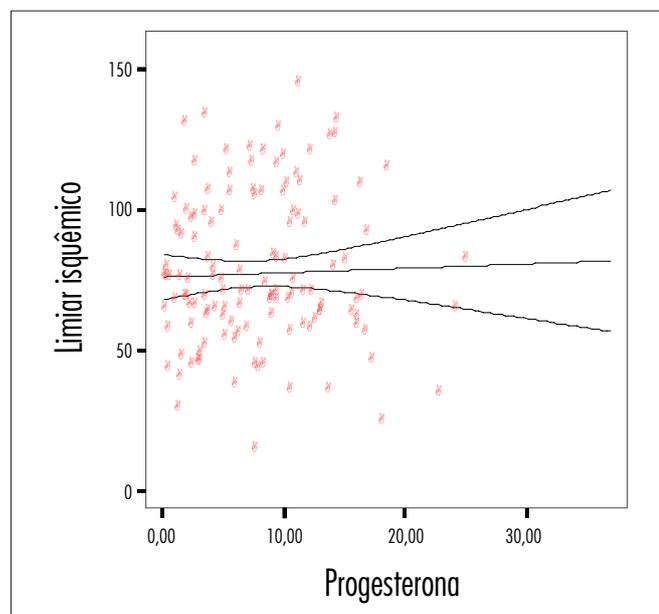


Figura 1 - Correlação entre os níveis séricos de progesterona (ng/mL) e limiar isquêmico (seg) na fase luteal inicial (significância de 5%); $r = -0,230$; $p = 0,018$.

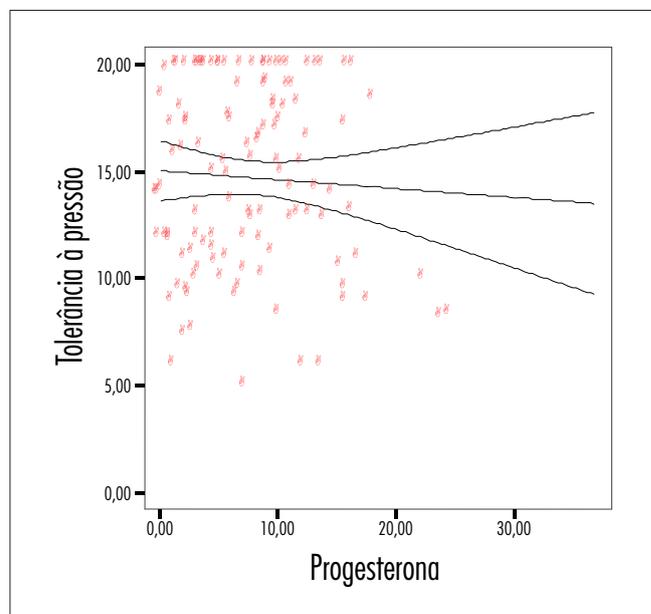


Figura 2 - Correlação entre os níveis séricos de progesterona (ng/mL) e tolerância à pressão (kg/cm²) na fase luteal inicial (significância de 5%); $r = -0,239$; $p = 0,015$.

variáveis de natureza social, psicológica e cultural. Entre os fatores biológicos, as variações hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual têm sido um importante foco de estudo^{14,15}.

Diversos estudos vêm sendo realizados visando investigar uma provável relação entre percepção dolorosa e ciclo menstrual^{6,7,9,10,12}. Embora alguns estudos tenham sugerido que o perfil endocrinológico nas mulheres pode afetar suas respostas a estímulos de dor⁶⁻⁸, no presente estudo não foi encontrada diferenças significativas entre as variáveis dolorosas estudadas e as fases do ciclo menstrual. Estes resultados são consistentes com outros achados da literatura, no qual não se observou influência do ciclo menstrual sobre a resposta à dor^{9,15,16}. Dois estudos anteriores, examinando efeitos do ciclo menstrual sobre a percepção da dor, não mostraram relação entre estas duas variáveis. Um estudo¹⁶ avaliou a resposta dolorosa à pressão em mulheres com desordem temporomandibular e livres de dor, enquanto outro¹⁵ avaliou mulheres livres de dor e em uso de contraceptivo oral. Ambos os estudos concluíram que não houveram diferenças relacionadas às fases do ciclo menstrual para a resposta dolorosa nos grupos amostrais pesquisados. Contrariamente, outros estudos têm sugerido que existem diferenças entre as fases do ciclo menstrual¹⁷⁻¹⁹. Diferenças na metodologia utilizada em muitos estudos experimentais têm dificultado uma conclusão definitiva acerca do tema. Os métodos usados para determinar as fases do ciclo menstrual pode ser o principal problema na comparação dos resultados entre os estudos. No presente estudo, medidas dos níveis séricos de estradiol e progesterona, além do mapeamento criterioso de cada ciclo menstrual das voluntárias, foram realizados. Adicionalmente, existe uma variação considerável entre os estudos no que se refere à nomenclatura utilizada para as fases do ciclo menstrual e no critério de divisão deste. Pesquisadores têm usado diferentes termos para definir as fases estudadas, além do que cada estudo define a fase com duração temporal diferente.

Embora seja ainda desconhecida a razão pela qual a resposta dolorosa se encontra mais elevada em determinadas fases do ciclo menstrual, como demonstrado em alguns estudos, existem indicações de que ela pode estar associada à ação dos hormônios gonadais sobre estruturas localizadas em nível periférico e/ou no sistema nervoso central¹⁴. Dados da literatura sugerem relação dos níveis plasmáticos de estrógeno com a dor, permanecendo incerta, entretanto, a forma de interação entre estes^{14,20}. Neste estudo, nenhuma correlação significativa foi obtida entre as respostas algésicas e os níveis séricos de estradiol. Porém, com relação à resposta à dor e níveis plasmáticos de progesterona, evidenciou-se uma correlação negativa significativa entre a progesterona e o limiar isquêmico e a tolerância à pressão na fase luteal inicial do ciclo menstrual,

no qual os níveis séricos deste hormônio alcançaram seus valores mais elevados durante o ciclo menstrual. Achados da literatura demonstram ainda que, durante a fase luteal, algumas mulheres apresentaram maiores índices de quadros dolorosos (enxaqueca, desordem temporomandibular e dor lombar), sugerindo que o perfil hormonal dentro do ciclo menstrual pode afetar a sensibilidade dolorosa nas mulheres^{21,22}. Estudos experimentais prévios observaram relação entre progesterona e resposta dolorosa, demonstrando aumento da percepção da dor na fase luteal final do ciclo menstrual em mulheres e evidenciando que altas concentrações de progesterona podem estar relacionadas com baixos limiares de dor nesta fase¹⁸⁻²⁰. Os resultados do presente estudo confirmam a importância da medida dos níveis séricos de hormônios sexuais através do ciclo menstrual em pesquisas envolvendo dor em mulheres. Novos estudos se fazem necessários para investigar o papel da progesterona na percepção da dor.

Embora o tamanho da amostra deva ser considerado uma limitação para explicar os resultados discrepantes entre este e outros estudos citados, outros fatores, aparentemente mais críticos, devem ser citados. Primeiramente, podem ser mencionados os diferentes procedimentos encontrados na literatura para dividir as fases do ciclo menstrual, o que pode resultar em diferentes perfis de concentrações hormonais em relação ao presente estudo, que dividiu o ciclo menstrual em cinco fases. Em segundo lugar, a divisão do ciclo menstrual sem medidas séricas de estradiol e progesterona realizadas em alguns estudos, diferentemente deste estudo, pode gerar resultados falsos-positivos ou falsos-negativos em reproduzir o ambiente de cada fase do ciclo menstrual, devido à grande variabilidade inter e intra-indivíduos na duração de cada ciclo menstrual. Terceiro, os resultados divergentes sugerem diferentes vias de processamento central para os vários estímulos dolorosos, dependendo da sua natureza (térmico, mecânico, elétrico), podendo diferir adicionalmente quando se consideram as regiões do corpo testadas. Finalmente, a grande variabilidade em relação ao controle de variáveis críticas para interpretação dos resultados, como o uso de contraceptivos e intercorrência de quadros patológicos (desordem temporomandibular, fibromialgia, dismenorréia), também parece contribuir para a incongruência entre os achados literários.

Em conclusão, este estudo investigou se a sensibilidade dolorosa é influenciada pelos hormônios sexuais femininos, usando: um desenho metodológico em que os ciclos menstruais foram divididos em cinco fases; os níveis plasmáticos dos hormônios sexuais foram quantificados; apenas ciclos regulares ovulatórios foram considerados e apenas mulheres saudáveis e jovens foram incluídas. Os dados obtidos neste estudo sugerem que a progesterona pode modular a sensibilidade à dor aos estímulos isquêmicos e de pressão, e que os

hormônios sexuais devem desempenhar um papel coadjuvante com outros fatores na gênese das diferenças encontradas. Portanto, tanto estudos meta-analíticos como estudos com desenhos experimentais mais controlados e usando diferentes tipos de estímulos dolorosos são necessários para aprofundar o conhecimento de quanto os hormônios sexuais femininos influenciam na modulação da dor na mulher.

Agradecimentos

Às voluntárias desta pesquisa pela sua participação e ao suporte técnico dos Doutores Sylvania Maria Dantas Fonseca e Alfredo de Araújo Silva, do Centro de Patologia Clínica (Laboratório de Dosagens Hormonais), pela análise hormonal.

Referências

1. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Genet Med*. 2005;2(3):137-45.
2. Cepeda MS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1464-8.
3. Keogh E, McCracken LM, Eccleston C. Do men and women differ in their response to interdisciplinary chronic pain management? *Pain*. 2005;114(1-2):37-46.
4. da Silva SB, de Sousa Ramalho Viana E, de Sousa MB. Changes in peak expiratory flow and respiratory strength during the menstrual cycle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;150(2-3):211-9.
5. Viana LC, Burmann MAC, Sampaio M, Geber S. Variação do fluxo sanguíneo da artéria central da retina durante as diferentes fases do ciclo menstrual ovulatório. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(3):147-52.
6. Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*. 1999;81(3):225-35.
7. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain*. 2003;106(3):253-61.
8. Sherman JJ, LeResche L, Mancl LA, Huggins K, Sage JC, Dworkin SF. Cyclic effects on experimental pain response in women with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2005;19(2):133-43.
9. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain*. 1996;65(2-3):123-67.
10. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci*. 1997;20(3):371-80.
11. Wijnhoven HA, de Vet HC, Picavet HS. Prevalence of musculoskeletal disorders is systematically higher in women than in men. *Clin J Pain*. 2006;22(8):717-24.
12. Bragdon EE, Light KC, Costello NL, Sigurdsson A, Bunting S, Bhalang K, et al. Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and women with TMD. *Pain*. 2002;96(3):227-37.
13. Young AJ, Miller RA. The preoperative evaluation of pain management – a new approach! *Ambul Surg*. 1997;5(4):179-81.
14. Aloisi AM, Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain. *Horm Behav*. 2006;50(1):1-7.
15. Kowalczyk WJ, Evans SM, Bisaga AM, Sullivan MA, Comer SD. Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. *J Pain*. 2006;7(3):151-60.
16. Vignolo V, Vedolin GM, de Araújo Cdos R, Rodrigues Conti PC. Influence of the menstrual cycle on the pressure pain threshold of masticatory muscles in patients with masticatory myofascial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(3):308-15.
17. Tófoli GR, Ramacciato JC, Volpato MC, Meechan JG, Ranali J, Groppo FC. Anesthetic efficacy and pain induced by dental anesthesia: the influence of gender and menstrual cycle. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103(2):e34-8.
18. Stening K, Eriksson O, Wahren L, Berg G, Hammar M, Blomqvist A. Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(4):R1711-6.
19. Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2006;7(11):851-9.
20. Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS, Light KC, Harris MB, Sheps DS, et al. Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle. *Psychosom Med*. 1997;59(5):512-20.
21. Bhalang K, Sigurdsson A, Slade GD, Maixner W. Associations among four modalities of experimental pain in women. *J Pain*. 2005;6(9):604-11.
22. Kuba T, Quinones-Jenab V. The role of female gonadal hormones in behavioral sex differences in persistent and chronic pain: clinical versus preclinical studies. *Brain Res Bull*. 2005;66(3):179-88.