

**Rosana Tieka Miyazaki Brancucci**

**Influência dos escores de ansiedade e depressão nos limiares de dor nos pacientes com enxaqueca e controles**

**São Paulo**

**2024**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE MEDICINA**

**Rosana Tieka Miyazaki Brancucci**

**Influência dos escores de ansiedade e depressão nos limiares de dor nos pacientes com enxaqueca e controles**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Mario Fernando Prieto Peres

**São Paulo**

**2024**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Brancucci, Rosana Tieka Miyazaki

Influência dos escores de ansiedade e depressão nos  
limiares de dor nos pacientes com enxaqueca e controles /  
Rosana Tieka Miyazaki Brancucci; Mario Fernando Prieto  
Peres, orientador. -- São Paulo, 2024.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Psiquiatria.  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Limiar de dor à pressão (LDP) 2. Enxaqueca 3. Dor  
4. Ansiedade 5. Depressão 6. Algometria 7. Sensibilização  
central 8. Enxaqueca crônica 9. Enxaqueca episódica  
10. Saúde mental I. Peres, Mario Fernando Prieto, orient. II.  
Título

USP/FM/DBD-066/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

“Alguns Infinitos são maiores que outros, por isso que tudo aquilo que amamos fica eternamente conosco.” (John Green)

Dedico essa dissertação com reverência, gratidão e admiração, ao meu pai Yoshio (in memoriam), à amada Mafalda (in memoriam) e prof. Lindbergh (in memoriam), cujas partidas ao longo deste trabalho deixaram uma saudade imensa no meu coração.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Divino, em sua Infinita Consciência, que me permite caminhar e, ao encontrar no outro uma pequena pista dessa imensidão, me auxilia a dar cada passo com humildade seguindo sempre adiante.

Ao meu orientador Prof. Dr. Mario Fernando Prieto Peres, pela grande paciência, generosidade e confiança durante essa caminhada, me proporcionando aprendizados valiosos e únicos.

À Profa. Dra. Rossana V. Mendoza López, pela dedicação e revisão das análises em vários momentos, dando suporte pedagógico e encorajamento até a conclusão desta dissertação.

À recepção calorosa recebida nas reuniões do ProSer no Instituto de Psiquiatria (IPq), pelo Prof. Dr. Frederico C. Leão, Camila, Marina, Magaly, Borges, Cris, Tereza e Natasha. E tempos depois, com a chegada da Georgia, agregando com o seu entusiasmo.

À Vanda pela amizade, incentivo e estimado auxílio durante as avaliações no Ambulatório de Cefaleia do HC e na indicação de locais privados para a pesquisa.

À Dra. Ida Fortini pelo acolhimento carinhoso e apoio na realização do estudo no Ambulatório de Cefaleia do HC, bem como também aos médicos – Dr. Caio, Dr. Kubota, Dr. Luís, Dr. Márcio, Dr. Bernardo, Dr. Felipe, Dr. Aston e à todos pacientes que participaram da pesquisa.

À Dra. Kette D.R. Valente e Dr. Ricardo Leme pelas orientações providenciais na fase de qualificação do trabalho, me auxiliando tanto na ampliação com olhares futurista quanto na simplificação na execução da pesquisa.

À secretaria da Pós-graduação, Eliza Fukushima e Isabel Ataíde pela atenção cuidadosa dada durante o percurso.

Agradeço à CAPES pelo suporte financeiro (01/2021 a 12/2022). O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

Alessandra pela atenção dada nas etapas de submissão na plataforma de pesquisa.

À Zefa, Dra. Mírian, Dirceu, Dr. Edson, Fábio, Silvia, Dra. Choko, Dra. Fernanda pelo amparo anímico espiritual durante todo o processo.

Com alegria no coração agradeço aos meus filhos Jullia e Lucas pela rica presença e colaboração amorosa em toda as fases desse desafiante estudo. À minha mãe pela sua generosidade sempre, ao apoio carinhosos de minha irmã Andrea, Victor, Davi, Oli, tia Cecília, Emerson, Beth e Coelho, Renata, bem à todos os meus sinceros agradecimentos pela valiosa contribuição.

E em especial, Ricardo companheiro incansável, me apoiando em todos os sentidos, essencial motivação para mim, só tenho a agradecer sempre!

## **Normatização adotada**

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE GRÁFICOS	
RESUMO	
ABSTRACT	
1 INTRODUÇÃO .....	20
1.1 Dor crônica e a sensibilização central .....	22
1.2 Enxaqueca e sua prevalência .....	23
1.2.1 Fisiopatologia e neurofisiologia.....	24
1.3 Limiar de Dor à Pressão (LDP) .....	29
1.4 Comorbidades psiquiátricas na enxaqueca: ansiedade e depressão .	31
2 JUSTIFICATIVA .....	33
3 OBJETIVOS.....	34
3.1 Objetivo Principal .....	34
3.2 Objetivos Secundários .....	34
4 METODOLOGIA .....	35
4.1 Característica do Estudo .....	35
4.2 População do Estudo .....	35
4.2.1 Critério de Inclusão.....	35
4.2.2 Critério de Exclusão.....	35
4.3 Aspectos Éticos.....	36
4.4 Variáveis .....	36
4.4.1 Dados Demográficos .....	36

4.4.2 Variáveis da Enxaqueca .....	36
4.4.3 Algometria de Pressão Digital .....	37
4.4.4 Localização das Medições dos Limiares de Dor à Pressão (LDP)	38
4.4.5 Estudo Preliminar .....	39
4.4.6 Avaliação da depressão pela escala PHQ-9 – Patient Health Questionare (57) .....	39
4.4.7 Avaliação da ansiedade pela escala GAD-7 – <i>Generalized Anxiety Disorder Screener-GAD 7</i> (58)Triagem Transtorno de Ansiedade Generalizada ( <i>Generalized Anxiety Disorder Screener-GAD-7</i> ) .....	39
4.4.8 Sensibilidade e Especificidade dos limiares de pressão em pessoas sem enxaqueca; com enxaqueca crônica .....	40
4.5. Metodologia Estatística .....	41
5. RESULTADOS .....	42
5.1 Características sociodemográficas segundo os grupos estudados ....	42
5.2 LDP (KPa) – Valores gerais segundo a presença de enxaqueca .....	44
5.3 LDP (KPa) – Comparação do LDP (KPa) de cada ponto mensurado segundo a presença de enxaqueca .....	46
5.4 Associação dos sintomas de ansiedade e depressão segundo a presença de enxaqueca de forma geral.....	51
5.5 Correlação entre LDP (KPa), escalas PHQ-9 e GAD-7 dentro dos grupos segundo enxaqueca (episódica e crônica).....	52
5.6 Análise estratificada dos sintomas de depressão (PHQ-9) nos grupos estudados.....	54
5.7 Análise estratificada dos sintomas de ansiedade (GAD-7) nos grupos estudados.....	56
5.8 Sensibilidade e Especificidade do LDP (KPa) dos pacientes com enxaqueca crônica (referência não ter enxaqueca) .....	58
6 DISCUSSÃO.....	60

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	65
8 REFERÊNCIAS .....	67
9 APÊNDICES .....	75
Apêndice A - Estudo preliminar .....	75
10 Anexos .....	80
Anexo 1 - Parecer Consubstanciado do CEP .....	80
Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....	84
Anexo 3 - Variáveis da Enxaqueca .....	86
Anexo 4 - Escala PHQ9 Patient Health Questionnaire 9 .....	90
Anexo 5 - Escala GAD7 Generalized Anxiety Disorder Screener 7 .....	92

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

A $\delta$  – A Delta (fibra mielinizada do trato neoespinotalâmico que conduz dor aguda)

CCI – Coeficiente de Correlação Intraclasse

CGRP – *Calcitonin Gene Related Peptide*

CTT – Cefaleia Tipo Tensão

DCNT – Doença Crônica Não Transmissível

DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DTM – Disfunção Temporo Mandibula

EC – Enxaqueca Crônica

EEAF – Enxaqueca Episódica Alta Frequência

EEBF – Enxaqueca Episódica Baixa Frequência

GAD-7 - *Generalized Anxiety Disorder Screener 7*

GBD – *Global Burden of Disease Study*

HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo

IASP – *International Association for the Study of Pain*

ICHD-3 – *International Classification of Headache Disorders – 3*

IMC – Índice de Massa Corpórea

KPa - Kilopascal

LDP – Limia de Dor à Pressão

NOD – *Neuro Cranio Cervical Device* – (a letra O corresponde por duas letras C espelhados)

PACAP – *Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide* ( Adenilato Ciclase Hipofisário)

PET – *Positron Emission Tomograph*

PHQ-9 – *Patient Health Questionnaire 9*

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

SNC – *Sistema Nervoso Central*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Critérios para enxaqueca.....	26
<b>Figura 2</b> - Algômetro Digital NOD .....	37
<b>Figura 3</b> - Localidade dos pontos cefálicos .....	38

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características dos participantes do estudo. ....	43
<b>Tabela 2</b> - LDP (KPa) de acordo com os grupos de estudo .....	45
<b>Tabela 3</b> - Questionário da Saúde do Paciente 9 ( <i>Patient Health Questionnaire-9 / PHQ-9</i> ), Escala de Ansiedade ( <i>General Anxiety Disorder 7 / GAD-7</i> ), de acordo com os grupos de estudo .....	51
<b>Tabela 4</b> - Correlação entre os valores de LDP (KPa) e as escalas de depressão (PHQ-9) e a ansiedade (GAD-7) de acordo com os grupos de estudo ...	53
<b>Tabela 5</b> – LDP (KPa) segundo PHQ9¶ (com e sem depressão) por grupo de estudo .....	55
<b>Tabela 6</b> - LDP (KPa) segundo GAD-7 (com e sem ansiedade) por grupo de estudo .....	57
<b>Tabela 7</b> - Área sob a curva .....	58
<b>Tabela 8</b> - Sensibilidade e Especificidade .....	59

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> - Algometria NOD (KPa) occipital direito segundo tipo de enxaqueca .....	46
<b>Gráfico 2</b> - Algometria NOD (KPa) occipital esquerdo segundo tipo de enxaqueca .....	47
<b>Gráfico 3</b> - Algometria NOD (KPa) temporal direito segundo tipo de enxaqueca .....	47
<b>Gráfico 4</b> - Algometria NOD (KPa) temporal esquerdo segundo tipo de enxaqueca .....	48
<b>Gráfico 5</b> – Algometria NOD (KPa) masseter direito segundo tipo de enxaqueca .....	48
<b>Gráfico 6</b> - Algometria NOD (KPa) masseter esquerdo segundo tipo de enxaqueca .....	49
<b>Gráfico 7</b> - Algometria NOD (KPa) frontal central segundo tipo de enxaqueca .....	49
<b>Gráfico 8</b> - Algometria NOD (KPa) vertex central segundo tipo de enxaqueca .....	50
<b>Gráfico 9</b> - Algometria NOD (KPa) soma total segundo tipo de enxaqueca	50
<b>Gráfico 10</b> - Curva ROC para a condição de “Enxaqueca” (referência: Não ter enxaqueca vs. Pessoas sem enxaqueca e enxaqueca crônica).....	59

## RESUMO

Brancucci, RTM. Influência dos escores de ansiedade e depressão nos limiares de dor nos pacientes com enxaqueca e controles [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introdução:** Este estudo propõe uma metodologia para avaliar o limiar de dor à pressão (LDP) da enxaqueca, destacando a importância de medir o seu impacto e a correlação com os sintomas de depressão e ansiedade. **Objetivo:** Avaliar os limiares de dor à pressão (LDP) em indivíduos sem diagnóstico de enxaqueca, pacientes com enxaqueca episódica e crônica. Além, de investigar a influência da ansiedade e da depressão nesses limiares. **Método:** Utilizamos um desenho de estudo transversal com os grupos: indivíduos sem enxaqueca, com enxaqueca episódica e com enxaqueca crônica. Os LDPs em kilopascal (KPa) foram mensurados usando um algômetro digital nas áreas cefálicas (bilateralmente temporal, masseter, occipital e centralmente frontal e vertex). E para os parâmetros dos sintomas de depressão e ansiedade foram avaliados por meio de questionários padronizados - *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) e *Generalized Anxiety Disorder* (GAD-7). **Resultado:** Os valores de LDPs (KPa) apresentaram diferenças significativas entre os grupos, com valores decrescentes de LDP (KPa) em pessoas sem enxaqueca, com enxaqueca episódica e com enxaqueca crônica, respectivamente, evidenciando a sensibilidade dolorosa aumentada nos pacientes com enxaqueca crônica. No grupo total, os escores de PHQ-9 e GAD-7 apresentaram diferenças entre os três grupos. Pessoas sem enxaqueca tiveram menor frequência de depressão comparada com pacientes com enxaqueca (episódica e crônica) ( $p < 0,001$ ). Também foi observado que indivíduos sem enxaqueca apresentaram ansiedade leve em 66,7% dos casos, enquanto no grupo de enxaqueca episódica e crônica essas porcentagens foram de 33,3% e 20% respectivamente ( $p < 0,001$ ). Dos pacientes com enxaqueca crônica, 24,4% deles apresentaram sintomas maiores de depressão comparados com aqueles com enxaqueca episódica (19,3%) e sem enxaqueca (2,1%) ( $p < 0,001$ ). Na análise separada por grupo de estudo, não se encontrou correlação entre estas variáveis no grupo sem enxaqueca e enxaqueca episódica. Já, no grupo de enxaqueca crônica, o PHQ-9 e GAD-7 apresentaram correlação de fraca à moderada no LDP do masseter, assim como no LDP do vertex somente com o PHQ-9. **Conclusão:** A pesquisa

evidencia uma complexa relação entre sensibilidade dolorosa, enxaqueca e sintomas de depressão e ansiedade, onde a enxaqueca crônica parece estar associada a uma sensibilização central e periférica, modificando a percepção da dor e possível influência dos sintomas de ansiedade e depressão, com maior atuação da depressão. Os resultados enfatizam a importância da algometria para identificar alterações na sensibilidade dolorosa relacionadas ao ciclo da enxaqueca e enfatiza a necessidade de futuras investigações, particularmente estudos longitudinais, para elucidar as relações observadas.

Descritores: Limiar de Dor à Pressão LDP. Enxaqueca. Dor. Ansiedade. Depressão. Algometria. Sensibilização Central. Enxaqueca Crônica. Enxaqueca Episódica. Saúde Mental

## ABSTRACT

Brancucci, RTM. Influence of anxiety and depression scores on pain thresholds in migraine patients and controls [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introduction:** This study proposes a methodology for assessing the pressure pain threshold (PPT) in migraine, highlighting the importance of measuring its impact and the correlation with symptoms of depression and anxiety. **Objective:** To evaluate the pressure pain threshold (PPT) in individuals without a migraine diagnosis, patients with episodic and chronic migraine. Additionally, to investigate the influence of anxiety and depression on these thresholds. **Method:** We utilized a cross-sectional study design with groups: individuals without migraine, with episodic migraine, and with chronic migraine. The PPTs in kilopascals (KPa) were measured using a digital algometer in cephalic areas (bilateral temporal, masseter, occipital, and centrally frontal and vertex). The parameters for depression and anxiety symptoms were assessed through standardized questionnaires - Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Generalized Anxiety Disorder (GAD-7). **Results:** The PPT values (KPa) showed different measurements among the groups, with decreasing PPT (KPa) values in people without migraine, with episodic migraine, and with chronic migraine, respectively, demonstrating increased pain sensitivity in patients with chronic migraine. In the total group, the PHQ-9 and GAD-7 scores showed differences among the three groups. People without migraine had a lower frequency of depression compared with patients with migraine (episodic and chronic) ( $p < 0.001$ ). It was also observed that individuals without migraine presented with mild anxiety in 66.7% of the cases, while in the episodic and chronic migraine groups, these percentages were 33.3% and 20% respectively ( $p < 0.001$ ). Of the patients with chronic migraine, 24.4% of them showed higher symptoms of depression compared with those with episodic migraine (19.3%) and without migraine (2.1%) ( $p < 0.001$ ). In the separate analysis by study group, no correlation was found between these variables in the group without migraine and episodic migraine. However, in the chronic migraine group, the PHQ-9 and GAD-7 showed a weak to moderate correlation in the masseter's PPT, as well as in the vertex's PPT only with the PHQ-9. **Conclusion:** The research highlights a complex relationship between pain sensitivity, migraine, and symptoms of depression and anxiety, where

chronic migraine appears to be associated with central and peripheral sensitization, altering pain perception and the possible influence of anxiety and depression symptoms, with a greater role of depression. The results emphasize the importance of algometry in identifying changes in pain sensitivity related to the migraine cycle and highlight the need for future investigations, particularly longitudinal studies, to elucidate the observed relationships.

Keywords: Pressure Pain Threshold PPT. Migraine. Pain. Anxiety. Depression. Algometry. Central Sensitization. Chronic Migraine. Episodic Migraine. Mental Health.

## 1 INTRODUÇÃO

Desde o século passado, a concepção de dor tem sofrido diversas alterações na história da ciência e medicina, convertendo-se num fenômeno cada vez mais complexo e que transcende a mera sensação física. Associada a experiências multidimensionais que envolvem componentes sensoriais, emocionais e cognitivos, a percepção da dor é influenciada por uma miríade de fatores que incluem, dentre outros, a condição física atual do indivíduo, o seu estado emocional, suas experiências pregressas da dor, suas expectativas e o contexto social e cultural em que está inserido (1).

A definição tradicional, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor – International Association for the Study of Pain (IASP) –, cunhada desde 1979, entende a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano”. No entanto, segundo uma revisão iniciada em 2018, a mesma associação propôs a expansão de tal conceito basilar agregando a ele seis outros pontos-chave: 1. a dor é sempre uma experiência pessoal, influenciada, em graus variados, por fatores biológicos, psicológicos e sociais; 2. dor e nocicepção são fenômenos diferentes e, portanto, a dor não pode ser inferida apenas pela atividade dos neurônios sensoriais; 3. os indivíduos aprendem o conceito de dor através de experiências de vida; 4. o relato de uma pessoa sobre a experiência com dor deve ser respeitado; 5. embora a dor geralmente desempenhe um papel adaptativo, ela pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico; 6. a descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar a dor, isto posto, a incapacidade de comunicar não nega a possibilidade de um ser humano ou um animal sentir dor (1).

Outra importante categorização do conceito ora analisado, de suma importância a esta pesquisa, refere-se à diferenciação entre dor aguda e dor crônica. A dor aguda, geralmente temporária, manifesta-se como um sinal direto de lesão ou doença (1). A crônica, por outro lado, é considerada quando a dor persiste por mais de três meses (2), adquirindo um impacto substancial na qualidade de vida e produtividade dos indivíduos afetados (3). A dor crônica debilita o indivíduo tanto no

comportamento psíquico, quanto em suas estruturas físicas e funcionais, como a hiperatividade do sistema nervoso neurovegetativo, alterações neuroendócrinas, hiperexcitabilidade do Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico e aumento do tônus muscular (4,5).

Para além das complexidades intrínsecas dos mecanismos fisiológicos da dor crônica, a sua avaliação e métodos de medição tornam-se especialmente complexos no contexto das cefaleias, consideradas uma das mais importantes dores que o ser humano experiencia, tanto pela sua prevalência quanto pelo impacto (6–9).

Dentro deste contexto, um dos desafios no campo da neuropsiquiatria consiste em compreender as dores crônicas cefálicas através de uma abordagem quantitativa que, simultaneamente, incorpore a análise de variáveis correlatadas a sintomas psiquiátricos, como a depressão e ansiedade. Para este estudo, considerando esses últimos sintomas mencionados, pesquisamos os quadros de enxaqueca que, segundo a Sociedade Internacional de Cefaleias ICHD-3, compreende um dos quatro grupos das cefaleias primárias (10–12).

Os estudos clínicos para casos de enxaqueca crônica podem avaliar as características subjetivas e fisiológicas de paciente através de questionários e de medição de variáveis biológicas mensuráveis, como marcadores metabólicos, neuroimagem, genética, fluxo sanguíneo cerebral e potenciais de ação (13–15). Entretanto, há ainda uma falta de consenso a respeito dos métodos aceitos e comprovados para casos de enxaqueca crônica.

O estudo do limiar de dor tem sido usado como importante ferramenta para o entendimento dos mecanismos de várias condições dolorosas (16), tendo sido uma importante abordagem para o entendimento das enxaquecas. Segundo pesquisas, a metodologia mais aplicada para o estudo de limiar à dor cefálica é a técnica de algometria, que possibilita a mensuração do limiar de dor à pressão (17–20).

O limiar de dor à pressão (LDP) verifica-se a partir da intensidade mínima de pressão suficiente para induzir uma sensação dolorosa (16,21,22). A avaliação do LDP nas cefaleias pode identificar a sensibilidade à dor, mensurando a sensibilidade nas áreas anatômicas específicas de maneira objetiva e permitindo, portanto, a reprodutibilidade do sistema de dor do paciente. Esse procedimento facilitaria a

condução de estudos preventivos e a realização de observações individualizadas sobre as alterações na sensibilidade à dor do paciente (17,20,23–25).

### **1.1 Dor crônica e a sensibilização central**

A persistência da dor por longos períodos, pelo menos por mais de três meses, promove a incapacitação do indivíduo em diversos graus, tanto em aspectos psicológicos quanto somáticos, manifestando-se por meio de uma elevada reatividade do sistema nervoso autônomo, alterações neuroendócrinas, exacerbada resposta excitatória do SNC e periférico, bem como o aumento do tônus muscular (2,4,26).

A dor crônica pode ser resultante de mecanismos de defesa provenientes de um complexo funcionamento neuro inflamatório. Este funcionamento manifesta-se com a ativação das células gliais das estruturas nervosas, além do aumento da transmissão sináptica excitatória dos neurônios nas vias nociceptivas periféricas e centrais. Assim, verifica-se, na dor crônica, a amplificação da sinalização neural no SNC, podendo modular a dor a nível central e periférico (5,27–29).

A sensibilização central é caracterizada por uma entrada condicionada de fibras sensoriais nociceptoras que amplificam respostas em outras fibras não estimuladas, evidenciando uma ativação neuronal subliminar. Essa atividade é denominada facilitação de potencial heterossináptica (27–29).

Foram observados, ainda no que se refere à sensibilização central, circuitos neurais ativados por estímulos que normalmente não provocariam resposta nociceptiva — caracterizados por serem inócuos ou apresentarem um limiar de ativação reduzido. Tal atividade, sugere a existência de uma percepção algica dissociada da ocorrência de lesão tecidual. Essa evidência foi reforçada por alterações observáveis na atividade cerebral, registradas por meio de técnicas eletrofisiológicas e neuroimagem, que evidenciam uma hipersensibilidade à dor induzida (16,27,28).

Além de tais aspectos neurofisiológicos da sensibilização central, mecanismos moleculares envolvidos na plasticidade sináptica também contribuem para o entendimento desse fenômeno. Alterações da micróglia, astrócitos, junções

comunicantes, excitabilidade da membrana e transcrição genética podem participar na manutenção da sensibilização central (6,16,27,28).

Assim, a sensibilização central representa um mecanismo relevante na modulação da percepção dolorosa, manifestando-se por meio de diversas características clínicas, incluindo a alodinia, hiperalgesia puntiforme, aumento da sensibilidade à pressão, expansão da sensibilidade térmica, presença de áreas sensibilizadas distantes do sítio de dor primário, persistência de sensações pós-estímulo e somação temporal. Essas manifestações são indicativas de uma alteração no processamento da dor pelo SNC, sugerindo uma amplificação da resposta nociceptiva além do estímulo inicial ou a ausência dele (16,27,28,30).

A importância dos estudos sobre a sensibilização central se estende a uma variedade de condições clínicas, sendo um fator mediador da dor, significativo em distúrbios como fibromialgia, cefaleia tensional, enxaqueca, disfunção temporomandibular (DTM), osteoartrite, disfunções musculoesqueléticas, além da síndrome do intestino irritável (31–33). Esses mecanismos subjacentes à cronificação da dor, conforme identificados pela literatura científica, apontam para uma disfunção primária no SNC, evidenciadas por alterações nas respostas somatossensoriais como, por exemplo, diminuição de limiares de dor à pressão (16,28).

Prosseguiremos com o estudo da avaliação de LDP visando o entendimento de como se configura os LDPs em pacientes com diagnóstico de enxaqueca em comparação com pacientes sem essa condição clínica.

## **1.2 Enxaqueca e sua prevalência**

A enxaqueca é uma doença de condição multifatorial com vários mecanismos neurofisiológicos subjacentes. Além da dor de cabeça intensa e pulsátil, os sintomas da enxaqueca podem incluir sensibilidade à luz (fotofobia) e ao som (fonofobia), bem como distúrbios visuais conhecidos como aura e náuseas, vômitos. De caráter pulsátil e tendendo a ser unilateral, é caracterizada por uma dor que vai de intensidade moderada a forte. Atividades físicas rotineiras tendem a aumentar a dor (6,12,34).

Enxaquecas podem ser subdivididas segundo a presença ou ausência de aura. A aura ocorre de 15 a 25% dos pacientes com enxaqueca, sendo na maioria das vezes anterior à crise de dor. Dura de 5 a 60 minutos, e se manifesta com fenômenos visuais positivos e negativos transitórios (35). A frequência pode ser episódica ou crônica (maior ou igual a 15 dias ao mês), e a duração varia de 4 a 72h (6,36).

No Brasil, a prevalência de enxaqueca na população é de 15,2%, enquanto outros tipos de dor de cabeça estão presentes em 70,6% da população (9). Segundo Peres et al (2019), a enxaqueca é a maior causa de incapacidade entre adultos no Brasil e ocupa o segundo lugar entre as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Contabiliza-se 9,5 milhões de indivíduos com enxaqueca que necessitam tratamento preventivo no Brasil (8).

Estudos recentes, apontam para uma doença neurológica crônica que afeta a qualidade de vida, sendo uma das principais causas de incapacidade ao trabalho no mundo, sobretudo em indivíduos com menos de 50 anos de idade, o que gera alta demanda na utilização de serviços de saúde em geral (7,37).

Um dos pontos que pode afetar a evolução e o manejo do paciente com enxaqueca é a presença de comorbidades psiquiátricas, principalmente transtornos de humor e ansiedade (11,38–40). Há alta prevalência de depressão e ansiedade na enxaqueca, de 2 a 10 vezes mais comum em pacientes com enxaqueca do que na população em geral (40). Estudos mostram uma relação bi-direcional da enxaqueca com comorbidades psiquiátricas como a depressão e ansiedade, enfatizando a importância de compreender esses transtornos psiquiátricos dentro da evolução da enxaqueca (11,40,41).

### 1.2.1 Fisiopatologia e neurofisiologia

Apesar do amplo escopo de pesquisa, a fisiopatologia da enxaqueca ainda não é plenamente compreendida. No entanto, estudos indicam que a enxaqueca envolve uma complexa interação de fatores genéticos, desequilíbrios neuroquímicos, distúrbios cíclicos no processamento sensorial do cérebro e sensibilidade aumentada a estímulos externos. Ademais, processos neuro inflamatórios e anormalidades na modulação da dor, tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso

periférico, desempenham papéis cruciais na geração e manifestação da enxaqueca (6,27,34,42).

Como anteriormente mencionado, além da dor de cabeça intensa e pulsátil, a enxaqueca pode conter distúrbios visuais conhecidos como aura, manifestação neurológica temporária frequentemente caracterizada por distúrbios visuais como pontos cintilantes ou linhas distorcidas. A aura precede ou acompanha a cefaleia em 15 a 25% dos casos de enxaqueca, podendo durar de 5 a 60 minutos. O diagnóstico da enxaqueca é baseado na história clínica e nos sintomas relatados pelo paciente e exames, podem ser solicitados para descartar outras causas de dor de cabeça (6,12,34,36,43). Segundo a Classificação Internacional de Cefaleia (ICHD-3) (12), os critérios para enxaqueca apresentados na Figura 1:

## Figura 1 - Critérios para enxaqueca

<p><b>Sem Aura</b></p> <p>A. Pelo menos cinco ataques preenchendo os critérios B-D</p> <p>B. Crises de dor de cabeça com duração de 4 – 72h (não tratadas ou tratadas sem sucesso)</p> <p>C. A dor de cabeça tem pelo menos duas das quatro características a seguir:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Localização unilateral</li><li>2. Qualidade pulsátil</li><li>3. Intensidade de dor moderada ou grave</li><li>4. Agravamento por atividades físicas de rotina (por exemplo: caminhar, subir escada).</li></ol> <p>D. Durante a dor de cabeça ter pelo menos um dos seguintes sintomas:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Náuseas e/ou vômitos</li><li>2. Fotofobia e Fonofobia</li></ol> <p>E. Não melhor explicado por outro diagnóstico ICHD-3.</p> <p><b>Com Aura</b></p> <p>A. Pelo menos dois ataques preenchendo os critérios B e C</p> <p>B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura totalmente reversíveis:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Visual</li><li>2. Sensorial</li><li>3. Fala e/ou linguagem</li><li>4. Motor</li><li>5. Tronco Cerebral</li><li>6. Retina</li></ol> <p>C. Pelo menos duas das quatro características a seguir:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pelo menos um sintoma de aura se espalha por <math>\geq 5</math> min. e/ou 2 ou mais sintomas ocorrem em sucessão.</li><li>2. Cada sintoma de aura individual dura 5 a 60 min.</li><li>3. Pelo menos um sintoma de aura e unilateral</li><li>4. A aura é acompanhada, ou seguida, em 60 min., por dor de cabeça.</li></ol> <p>D. Não melhor explicado por outro diagnóstico de ICHD-3, e o ataque isquêmico transitório foi excluído.</p>
--

Fonte: Classificação Internacional de Cefaleia (ICHD-3)

[https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2016/08/2087\\_ichd-3-beta-versao-pt-portuguese.pdf](https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2016/08/2087_ichd-3-beta-versao-pt-portuguese.pdf)

Crises de enxaqueca geralmente se desenrolam em quatro etapas: pródromo, aura, dor de cabeça, pós-dromo. Tais etapas podem se sobrepor e diferir entre os indivíduos. Durante um episódio, certos sintomas (como um aumento da sensibilidade à dor na região cervical) tendem a se manter constantes, ao passo que outros (característicos da aura) podem aparecer e se dissipar ao longo do ataque, ou não se manifestarem (6,44).

**Pródromo:** Esta fase pode preceder a dor de cabeça por horas ou até dias e apresentar sintomas como fadiga, irritabilidade, alterações de humor, desejos alimentares, dor no pescoço e sensibilidade à luz e ao som. Alterações nas atividades sensoriais e no processamento da dor no cérebro, envolvendo o nervo trigêmeo<sup>A</sup>, o hipotálamo e o tronco cerebral, podem desencadear essa fase (6,15,27,30).

**Aura:** Cerca de 20% dos pacientes com enxaqueca experimentam esta fase, que normalmente dura de 5 a 60 minutos. Caracteriza-se por sintomas neurológicos, como distúrbios visuais, dormência ou formigamento na face ou nos membros, e dificuldades de fala. Uma onda crescente de atividade elétrica no cérebro, iniciando no córtex visual e se espalhando para outras regiões cerebrais, é responsável pelos sintomas da fase de aura (6,34,35,44).

**Dor de cabeça:** Esta é a fase mais característica de uma crise de enxaqueca, podendo durar horas ou até dias. A dor de cabeça é tipicamente latejante e unilateral, frequentemente acompanhada de náuseas, vômitos e sensibilidade à luz e ao som. Uma combinação de fatores, incluindo a neuro inflamação, disfunção neuro vascular e sensibilização central, desencadeia a fase de dor de cabeça. A sensibilidade à dor nessa fase é ampliada, e os limiares de dor podem estar significativamente reduzidos. Estudos têm mostrado que os pacientes com enxaqueca apresentam uma maior sensibilidade ao estímulo doloroso, como evidenciado pela diminuição do LDP e pelo aumento da resposta cortical à dor (6,18,19,24).

**Pós-dromo:** Esta fase pode ocorrer após o desaparecimento da dor de cabeça e incluir sintomas como fadiga, fraqueza, dificuldade de concentração e alterações de humor. Alterações no cérebro que ocorrem após o desaparecimento da

---

<sup>A</sup> “Aferências sensoriais trigeminais que carregam informações de dor ou temperatura da cabeça e da face formam o trato trigeminal espinal descendente que termina no núcleo trigeminal espinal (uma parte que é chamada como dorsal bulbar). O núcleo trigeminal espinal consiste em uma zona marginal e uma substância gelatinosa que recebe informações nociceptivas e uma divisão magnocelular que é inervada por mecano receptores e que correspondem ao núcleo próprio”(60)

dor de cabeça, possivelmente envolvendo o nervo trigêmeo, o hipotálamo e o tronco cerebral, similares ao início dos sintomas da fase inicial da crise (6) .

Pesquisas recentemente publicadas, identificaram ajustes nos limiares sensoriais antes do aparecimento da dor de cabeça, os quais coincidem temporalmente com manifestações de percepções sensoriais na fase inicial – pródromo (14,19,24).

Imagens obtidas por ressonância magnética funcional e tomografia por emissão de pósitrons (PET) têm demonstrado mudanças significativas na funcionalidade e interconexões do hipotálamo durante o período que antecede a dor. Essas variações podem ser correlacionadas a sintomas prodrômicos como frequência urinária elevada, flutuações no estado emocional e apetite alterado. Paralelamente, resultados de estudos com PET sugerem uma relação entre o aumento da atividade no córtex occipital e a hipersensibilidade à luz, enquanto a ativação do tronco cerebral parece estar associada com o desencadeamento de náuseas (6,44,45).

Investigações no campo da neurofisiologia apontam para modificações no funcionamento dos circuitos neurais entre o tálamo e o córtex durante a fase inicial de um episódio de enxaqueca. Imagens do cérebro obtidas por técnicas avançadas demonstram atividades distintas na região talâmica e suas conexões com o córtex em pacientes que sofrem de enxaqueca, diferindo assim dos padrões observados em indivíduos saudáveis. Essa evidência reforça a teoria de que a alteração na interação entre o tálamo e o córtex é um fator determinante no processamento sensorial atípico que é característico dos ataques de enxaqueca. Demonstrando também outros sintomas como alodinia cutânea, déficit de habituação (6,15,30,36,46).

A habituação serve como uma estratégia de defesa que impede a excessiva ativação repetitiva dos neurônios, atenuando, portanto, o estresse nos mesmos. O déficit nesse mecanismo poderia levar a uma reação atenuada a estímulos constantes, o que sobrecarregaria os neurônios e elevaria o estresse neural (15,27).

A recente hipótese apresentada na literatura sugere uma via periférica da enxaqueca, ou seja, a neuro inflamação no sistema nociceptivo do nervo trigêmeo e do complexo cervical núcleo trigeminal, podem causar a vaso dilatação, com a liberação do peptídeo relacionado com o gene de calcitonina (calcitonin gene-related

peptide – CGRP) das fibras C do gânglio trigêmeo e da terminação do nervo trigêmeo periférico (27).

Os receptores de CGRP, situados em neurônios de maior calibre e fibras mais espessas, são ativados principalmente pelas fibras A $\delta$ , que são nervos mielinizados responsáveis pela dor, sua estimulação resulta em dores agudas. Adicionalmente, esses neurotransmissores CGRP no trigêmeo estão associados a outros que sintetizam neurotransmissores como Adenilato Ciclase Hipofisário- PACAPs e substância P. As células gliais satélite, localizadas nos gânglios trigêmeos e passíveis de serem marcadas por anticorpos específicos para receptores de CGRP, promovem a liberação de mediadores inflamatórios e óxido nítrico. Esse processo pode aumentar a liberação de CGRP, formando um ciclo de feedback positivo (6,27).

Nas fases agudas da enxaqueca, a ativação persistente do gânglio e dos circuitos de CGRP potencializa os sinais de dor, que são transmitidos pelas vias aferentes do trigêmeo ao sistema nervoso central (6,27).

Pesquisas avançadas sobre a variedade de neurotransmissores envolvidos na neurofisiologia da enxaqueca, incluindo o CGRP, Peptídeo Vasoativo Intestinal - VIPs, e PACAPs, destacam ainda mais a complexidade clínica da doença. Esses neurotransmissores estão associados aos processos de sensibilização central e periférica que podem influenciar a percepção da dor, repercutindo na diminuição dos limiares de dor (6,27).

### **1.3 Limiar de Dor à Pressão (LDP)**

O Limiar de Dor à Pressão (LDP) se estabelece como uma medida objetiva e quantificável da sensibilidade à dor, cuja relevância clínica é utilizada em estudos transdisciplinares da fisiopatologia da dor, como a enxaqueca, fibromialgia, disfunção temporomandibular (DTM) e osteoartrite (16,18,21,22).

Investigando a sensibilidade à dor, pesquisas reportam que indivíduos afetados por essas condições frequentemente apresentam um LDP reduzido, o que aponta para uma elevada sensibilidade dolorosa. De fato, estudos reforçam essa associação, evidenciando, em particular, que pacientes com enxaqueca demonstram

um LDP significativamente diminuído quando comparados a indivíduos sem histórico de dor de cabeça (17–20,24,25). Logo, corrobora com a hipótese de que a enxaqueca está intrinsecamente ligada a uma amplificada percepção da dor, com redução de limiares de dor em seu quadro clínico.

Considerando que a hipersensibilidade à dor por pressão é um fenômeno já reconhecido em pacientes com Cefaleia Tipo Tensão (CTT), é razoável postular que seja mais acentuada em pessoas acometidas por enxaqueca. Uma meta-análise encontrou evidências de baixas a moderadas que expressam valores menores de LDP em áreas de dor sintomática trigeminal e cervical em pacientes com CTT em comparação com controles sem cefaleia. Além disso, a sensibilidade à dor por pressão mostrou-se generalizada apenas na CTT crônica, não na episódica, com evidência moderada. Isso nos leva a considerar que, em pacientes com enxaqueca, poderia haver um comprometimento mais significativo na sensibilização nociceptiva, manifestando-se por uma hipersensibilidade tanto periférica quanto generalizada. Desta forma, ao comparar-se com a CTT, os pacientes com enxaqueca podem apresentar alterações mais expressivas na modulação da dor (47).

No que tange a valores de LDP nos músculos craniofaciais – temporal, masseter e frontal de sujeitos saudáveis e de pacientes com CTT e enxaqueca –, estudos de revisão sistemática indicaram que os valores de LDP tendem a ser menores nos pacientes com CTT e enxaqueca em comparação com indivíduos saudáveis. Essa diferença foi particularmente observada no músculo temporal, tanto em mulheres, quanto em homens. Foi observado também que o músculo masseter apresenta uma sensibilidade superior em comparação com os músculos frontal e temporal, tanto nas mulheres, quanto nos homens. Além disso, os valores de LDP foram consistentemente inferiores nas mulheres em comparação com os homens nos músculos temporal, masseter e frontal, o que indica que as mulheres demonstram maior sensibilidade do que nos homens (18).

Um estudo experimental comparou a sensibilidade à dor entre um grupo controle e pacientes com diferentes frequências de enxaqueca ao longo das fases do ciclo da doença, ou seja, pacientes com enxaqueca episódica de baixa frequência (EEBF= menos que 8 dias mensal), enxaqueca episódica de alta frequência (EEAF= mais que 8 dias mensal) e enxaqueca crônica (EC= mais que 15 dias mensal) durante as diferentes fases do ciclo da enxaqueca. Uma das avaliações de sensibilidade

dolorosa, foi a avaliação de LDP, realizada no musculo temporal e na coluna cervical. Os resultados indicaram que, em diferentes momentos do ciclo da enxaqueca, pacientes com EEBF apresentaram LDPs reduzidos na fase entre as crises, em comparação com controles; enquanto pacientes com EEAF e EC mostraram reduções dos LDPs tanto na fase da crise quanto na pré-crise nas áreas mensuradas (24).

A hipersensibilidade à dor em pacientes com enxaqueca crônica após três meses de tratamento com onabotulinumtoxina-A; fisioterapia ou uma combinação de ambos, também foi analisada em estudos. O LDP foi mensurado seguindo protocolos estabelecidos, abrangendo músculos na área trigeminocervical e um músculo não pertencente a essa região. Adicionalmente, foram registrados parâmetros relacionados à cefaleia, tais como frequência, duração e intensidade dos ataques. Incluindo 30 pacientes distribuídos em três grupos para cada tratamento mencionado, resultados indicaram que o grupo submetido ao tratamento combinado apresentou um aumento significativa do LDP em comparação com os grupos de tratamento único. Ou seja, ainda que todos os grupos de tratamento mostraram diminuição na frequência e duração dos ataques, a intensidade da dor reduziu de forma significativa no grupo do tratamento combinado. Os achados apontam que a modulação da dor em pacientes com enxaqueca crônica é mais efetiva com a terapia combinada, sugerindo que o LDP pode ser um instrumento valioso para avaliar a modulação da dor em diferentes abordagens de tratamento (25).

#### **1.4 Comorbidades psiquiátricas na enxaqueca: ansiedade e depressão**

A prevalência de comorbidades psiquiátricas é notavelmente maior em pacientes com enxaqueca em comparação à população geral, sendo mais elevada em casos de enxaqueca crônica do que em enxaqueca episódica. Apesar de existirem hipóteses para explicar a complexa relação entre enxaqueca e comorbidades psiquiátricas, os mecanismos biológicos subjacentes permanecem pouco esclarecidos.

No entanto, dados em comum concluem que essas comorbidades psiquiátricas não apenas aumentam o risco de cronicidade da enxaqueca, mas também reduzem a qualidade de vida dos pacientes e dificultam o manejo da condição (11,40,48,49).

Nesse sentido, estudos mostram relação bidirecional da enxaqueca com comorbidades psiquiátricas como ansiedade e depressão, enfatizando a importância da compreensão desses transtornos psiquiátricos na evolução da enxaqueca (38,40,41,48–50).

Essa mesma relação entre enxaqueca e sintomas específicos de ansiedade e depressão, também foi analisada a partir de uma perspectiva focada na sintomatologia. Um estudo transversal com 782 indivíduos da população geral que responderam a um questionário sobre demografia, características da dor de cabeça, e sintomas de ansiedade e depressão, identificou que a enxaqueca estava associada a sintomas de ansiedade, como dificuldades persistentes em controlar a preocupação e a incapacidade de relaxar. Em relação à depressão, sintomas físicos como alterações no apetite, fadiga e sono, mostraram-se mais prevalentes do que os emocionais (11).

Em outro estudo transversal, analisou-se associação entre o transtorno de ansiedade generalizada, ansiedade subliminar e sintomas de ansiedade na prevalência de cefaleias primárias. Foram avaliados 383 indivíduos de uma comunidade brasileira de baixa renda, calculando-se as taxas de prevalência de enxaqueca, enxaqueca crônica e cefaleia tipo tensão ao longo de um ano. Observou-se que tanto a ansiedade generalizada quanto as formas mais leves de ansiedade estavam presentes em pessoas com enxaqueca e outros tipos de cefaleia (41).

Segundo um recente artigo de revisão, foram observadas várias desordens neurológicas e psiquiátricas que apresentam comorbidade com a enxaqueca. Identificou-se que distúrbios como a depressão e a enxaqueca apresentam causalidade bidirecional e compartilham fatores genéticos. Anormalidades nas vias hipotalâmicas e talâmicas podem ser uma causa potencial para tal relação entre enxaqueca e depressão. Tais disfunções hipotalâmicas, por sua vez, também podem estar relacionadas com mecanismo subjacente à comorbidade entre distúrbios do sono e enxaqueca, o que explicaria as alterações no ritmo circadiano nesses pacientes. As comorbidades psiquiátricas identificadas no quadro clínico da enxaqueca possuem implicações relevantes quanto ao entendimento da evolução da dor na enxaqueca (51).

## **2 JUSTIFICATIVA**

Apesar da ampla literatura sobre a relação entre enxaqueca e sintomas de ansiedade e depressão, existe uma carência de estudos que investiguem como a ansiedade e a depressão influenciam os limiares de dor à pressão (LDP) que, por sua vez, podem refletir a sensibilidade dolorosa na enxaqueca, seja ela episódica ou crônica. Portanto, a relevância deste estudo está em sua capacidade de contribuir para as metodologias de análise dos LDPs (KPa) com oitos pontos mensurados, e correlação com as variáveis psicológicas.

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo Principal**

O objetivo desta pesquisa é avaliar a correlação entre os limiares de dor à pressão (LDP) cefálica com os sintomas de ansiedade e depressão nos pacientes com diagnóstico de enxaqueca e pessoas sem essa condição.

### **3.2 Objetivos Secundários**

Avaliar a associação dos grupos estudados com os dados demográficos: gênero, idade, cor/etnia, estado civil, escolaridade, situação de trabalho e índice de massa corpórea (IMC).

- Avaliar os limiares de dor na enxaqueca e sua relação com a frequência (episódica e crônica).
- Avaliar a sensibilidade e especificidade do LDP em pessoas sem enxaqueca e com enxaqueca crônica.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Característica do Estudo**

Esta pesquisa é um estudo transversal.

### **4.2 População do Estudo**

Os pacientes com enxaqueca foram avaliados no ambulatório de cefaleia do Hospital das Clínicas- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), onde foram diagnosticados por neurologistas especializados.

O grupo de pessoas sem diagnóstico de enxaqueca foram voluntários cuja procedência foram instituições privadas.

#### **4.2.1 Critério de Inclusão**

Para todos os grupos: idade mínima de 18 anos, ambos os gêneros.

Para a amostra de pessoas com enxaqueca (episódica e crônica): ter sido diagnosticado por neurologista (seguindo critério de classificação internacional de cefaleia – ICHD-3).

Para a amostra de pessoas sem o diagnóstico de enxaqueca: voluntários sem sintomas de cefaleia e dores crônicas há pelo menos 6 meses

#### **4.2.2 Critério de Exclusão**

Para a amostra de pessoas com enxaqueca (episódica e crônica): ter histórico de outros diagnósticos neurológicos (por exemplo: pseudo-tumor, acidente vascular

cerebral, dentre outros); ter histórico de doença psiquiátrica severa com déficit cognitivo.

Para a amostra de pessoas sem o diagnóstico de enxaqueca: ter um histórico de dor de cabeça nos seis últimos meses anteriores à avaliação; ter histórico familiar relacionado à enxaqueca; ter quadro de dor aguda ou crônica ou qualquer outra doença psiquiátrica relevante.

### **4.3 Aspectos Éticos**

O presente estudo recebeu aprovação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, conforme registro na Plataforma Brasil (37089420.0.0000.0068) Anexo 1. Todos os participantes foram devidamente informados a respeito dos objetivos, métodos do estudo, a confidencialidade dos dados pessoais e o direito de retirar-se da pesquisa a qualquer momento, sem quaisquer prejuízos. Após o esclarecimento e compreensão completa das informações, consentiram livre e voluntariamente ao estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Anexo 2.

### **4.4 Variáveis**

#### **4.4.1 Dados Demográficos**

Foram obtidos os dados sobre: gênero, idade, cor/etnia, estado civil, escolaridade, situação de trabalho e índice de massa corpórea (IMC).

#### **4.4.2 Variáveis da Enxaqueca**

Foram obtidas as seguintes variáveis da enxaqueca: tempo de história (em anos); duração média da dor (horas); intensidade média da dor de 0-10; frequência de dias de dor por mês; localização da dor; presença de sintomas associados (náusea, vômitos, fotofobia, fonofobia, osmofobia); presença de aura; data da última crise de cefaleia; escore de cefaleia no momento da mensuração dos limiares Anexo 3.

#### 4.4.3 Algometria de Pressão Digital

O algômetro de pressão digital utilizado neste estudo foi o NOD (Bioelettronica, Turin, Itália) (52). Esse dispositivo usa uma ponta adaptadora (1 cm<sup>2</sup>) para medir o limiar de dor à pressão. Ele foi posicionado perpendicularmente na região anatômica a ser avaliada. A pressão foi aumentada gradualmente até causar o início da dor.

**Figura 2 - Algômetro Digital NOD**



Fonte: <http://www.to-nod.com>

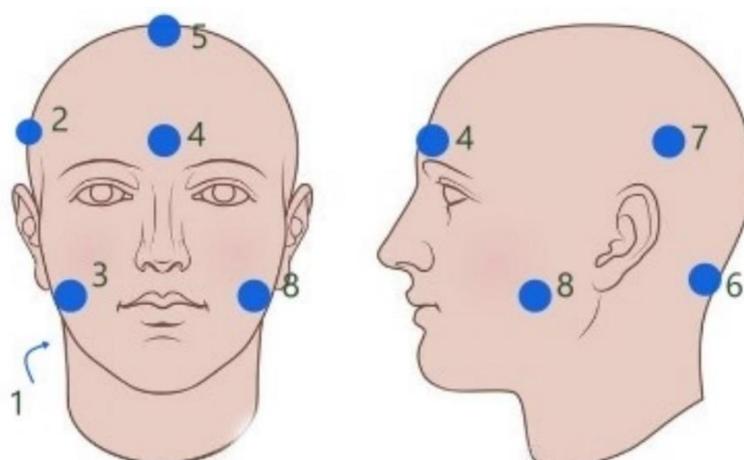
A orientação dada aos participantes foi: “De 1 a 10, a pior dor é 10 e 1 é a menor dor, quando você sentir a dor 1 (menor dor), diga já”. Depois que o participante diz

“já”, a pressão no ponto aferido é imediatamente retirada pelo avaliador, que observa o gráfico e o resultado KPa registrado automaticamente no banco de saída do NOD. Os dados de saída podem ser convertidos em kilopascal (KPa) ou kg/cm<sup>2</sup>, usamos o KPa. Antes do procedimento, o participante teve uma breve experiência com a pressão do algômetro. A aferição do limiar de dor à pressão foi realizada em oito locais da cabeça: bilateralmente na região occipital, masseter, temporal; centralmente na região frontal e vértex.

#### 4.4.4 Localização das Medições dos Limiares de Dor à Pressão (LDP)

Os LDPs foram medidos na seguinte ordem: (1)  $\frac{2}{3}$  da distância de uma linha traçada do centro da mastoide até a protuberância occipital externa occipital do músculo occipitofrontal (53), nervo occipital maior; (2) músculo temporal direito, nervo temporal profundo; (3) músculo masseter direito, nervo masseter; (4) frontal, entre sobrancelhas, músculo frontal, ramo medial do nervo supraorbital; (5) vertex, topo central do crânio, área de confluência de terminações nervosas do occipital, temporal e frontal; (6) occipital esquerdo, nervo occipital maior; (7) músculo temporal esquerdo, nervo temporal profundo; (8) masseter esquerdo, nervo masseter (54). Figura 3:

**Figura 3** - Localidade dos pontos cefálicos



Fonte: Validation of the Facial Ocular Countermeasures for Safety (FOCUS) (55)

#### 4.4.5 Estudo Preliminar

Foi realizado um estudo piloto em 10 indivíduos sem sintomas de cefaleia por 6 meses e doenças crônicas, aferindo-se 3 vezes em cada região anatômica descrita acima, no intervalo de 10 min de cada região aferida, com o intuito de verificar o coeficiente de correlação intraclasse (CCI, apenas com um avaliador) das medidas de LDP (56) Apêndice A.

#### 4.4.6 Avaliação da depressão pela escala PHQ-9 – Patient Health Questionare (57)

O PHQ-9 constitui-se de nove perguntas que avaliam a presença de cada um dos sintomas para o episódio de depressão maior, descritos no DSM-IV. Os nove sintomas consistem em humor deprimido, anedonia (perda de interesse ou prazer em fazer as coisas), problemas com o sono, cansaço ou falta de energia, mudança no apetite ou peso, sentimento de culpa ou inutilidade, problemas de concentração, sentir-se lento ou inquieto e pensamentos suicidas Anexo 4.

#### 4.4.7 Avaliação da ansiedade pela escala GAD-7 – *Generalized Anxiety Disorder Screener-GAD 7*(58)Triagem Transtorno de Ansiedade Generalizada (*Generalized Anxiety Disorder Screener-GAD-7*)

Escala especificamente desenvolvida para rastrear sintomas de ansiedade, baseados no DSM-IV. Possui sete itens com pontuação total de 0 a 3 em cada uma com pontuação total de 0 - 21 sendo considerada a frequência dos sintomas nas últimas duas semanas. Sintomas tais como: ansiedade, excesso de preocupação, preocupação com outros, dificuldade em relaxar, agitação excessiva, irritação, medo Anexo 5.

#### 4.4.8 Sensibilidade e Especificidade dos limiares de pressão em pessoas sem enxaqueca; com enxaqueca crônica

Durante a progressão deste estudo, evidenciou-se a importância de conduzir análises que contribuíssem para uma compreensão mais abrangente dos dados coletados. Nesse sentido, a metodologia da Curva de Característica de Operação do Receptor (Receiver Operating Characteristic - ROC) foi implementada como um instrumento analítico para diferenciar pacientes com diagnóstico de enxaqueca crônica de sujeitos sem essa condição, utilizando como métrica o limiar de dor à pressão cefálica. Esta abordagem permitiu avaliar quantitativamente a sensibilidade e a especificidade dos limiares de dor à pressão estabelecidos (59).

#### 4.5. Metodologia Estatística

As variáveis foram apresentadas através de estatísticas descritivas. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências e porcentagens. Já para as variáveis quantitativas foram calculadas as médias, medianas, desvio padrão e valores mínimo e máximo.

A associação entre as variáveis qualitativas foi realizada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher.

Comparações entre os três grupos para as variáveis quantitativas foram realizadas pelo teste de Kruskal-Wallis.

O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para avaliar associação linear entre os valores dos LDPs e os escores de PHQ-9 e GAD-7.

A análise da Curva de Característica de Operação do Receptor (ROC) permitiu discriminar os valores dos LDPs conforme a condição da enxaqueca, calculando sua sensibilidade e especificidade.

O Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI) foi utilizado para avaliar a concordância entre as três medidas dos LDPs no estudo preliminar.

Todas as análises estatísticas foram realizadas considerando um nível de significância de 5%, utilizando o software SPSS for Windows, versão 25. Este nível de significância estabelece o limiar para determinar se as diferenças ou associações observadas nos dados podem ser consideradas estatisticamente significativas.

## 5. RESULTADOS

O período de coleta de dados por meio de questionários estruturados e as avaliações dos LDPs, que se iniciou em fevereiro de 2019, foi interrompido pela pandemia da Covid-19. Após a pausa, o período de pesquisa foi retomado em abril de 2022, continuando até junho de 2023.

No projeto de pesquisa foram incluídas 198 pessoas: 96 (48,5%) sem enxaqueca, 57 (28,8%) com enxaqueca episódica e 45 (22,7%) com enxaqueca crônica.

### 5.1 Características sociodemográficas segundo os grupos estudados

Em relação às características sociodemográficas (Tabela 1), observou-se que houve associações em relação ao gênero, escolaridade, ocupação atual e Índice de Massa Corporal (IMC) entre os grupos sem enxaqueca, com enxaqueca episódica e com enxaqueca crônica. Especificamente, houve uma predominância feminina crescente através dos grupos, sendo mais acentuada no grupo com enxaqueca crônica (93,3%), em comparação com os grupos com enxaqueca episódica (80,7%) e sem enxaqueca (70,8%). Em termos de escolaridade, notou-se uma pequena diferença, indicando variações no nível educacional entre os grupos. A ocupação também se mostrou diferenciada entre os grupos, destacando-se um número maior de desempregados entre os participantes com enxaqueca crônica.

Houve diferenças estatisticamente significativas entre as distribuições do IMC entre os grupos com enxaqueca episódica, crônica e sem enxaqueca ( $p = 0,023$ ). A distribuição etária é relativamente homogênea entre os participantes com e sem enxaqueca ( $p = 0,521$ ).

**Tabela 1** - Características dos participantes do estudo.

Característica	Sem enxaqueca	Enxaqueca episódica	Enxaqueca crônica	Valor de p
	n = 96 n (%)	n = 57 n (%)	n = 45 n (%)	
Gênero				0,009 <sup>1</sup>
Feminino	68 (70,8)	46 (80,7)	42 (93,3)	
Masculino	28 (29,2)	11 (19,3)	3 (6,7)	
Idade (anos)				0,521 <sup>3</sup>
Média (DP)	39,0 (14,1)	37,6 (13,3)	40,4 (13,6)	
Mediana (mín-máx)	38,5 (20-77)	35 (18-71)	35 (21-73)	
IMC				0,023 <sup>3</sup>
Média (DP)	25,1 (4,0)	28,0 (6,6)	26,1 (5,5)	
Mediana (mín-máx)	24,8 (16,9-37,3)	27 (18,8-57,7)	26 (18,3-42,4)	
Estado civil				0,645 <sup>2</sup>
Solteiro	43 (44,8)	31 (54,4)	20 (44,4)	
Casado/amasiado	45 (46,9)	23 (40,4)	23 (51,1)	
Separado	0	1 (1,8)	0	
Divorciado	4 (4,2)	1 (1,8)	0	
Viúvo	4 (4,2)	1 (1,8)	2 (4,4)	
Escolaridade				0,038 <sup>2</sup>
EF incompleto	0	1 (1,8)	3 (6,7)	
EF completo	1 (1,0)	2 (3,5)	2 (4,4)	
EM completo	17 (17,7)	13 (22,8)	13 (28,9)	
Superior incompleto	10 (10,4)	9 (15,8)	4 (8,9)	
Superior completo	25 (26,0)	19 (33,3)	11 (24,4)	
Pós-graduação	43 (44,8)	13 (22,8)	12 (26,7)	
Ocupação				0,046 <sup>2</sup>
Aposentado	5 (5,2)	2 (3,5)	2 (4,4)	
Desempregado	3 (3,1)	0	7 (15,6)	
Do lar	6 (6,3)	5 (8,8)	5 (11,1)	
Estudante	6 (6,3)	9 (15,8)	2 (4,4)	
Incapacitado	0	1 (1,8)	1 (2,2)	
Trabalho voluntário	1 (1,0)	1 (1,8)	0	
Trabalho remunerado tempo parcial	22 (22,9)	11 (19,3)	10 (22,2)	
Trabalho remunerado tempo integral	53 (55,2)	28 (49,1)	18 (40,0)	
Cor ou etnia				0,184 <sup>2</sup>
Branca	65 (67,7)	32 (56,1)	28 (62,2)	
Preta	6 (6,3)	6 (10,5)	6 (13,3)	
Parda	17 (17,7)	16 (28,1)	11 (24,4)	
Amarela	8 (8,3)	3 (5,3)	0	
Dominância				0,820 <sup>2</sup>
Destro	89 (94,7)	53 (94,6)	43 (97,7)	
Canhoto	5 (5,3)	3 (5,4)	1 (2,3)	

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo. <sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; <sup>3</sup> Teste de Kruskal-Wallis.

## **5.2 LDP (KPa) – Valores gerais segundo a presença de enxaqueca**

Já para os valores dos LDPs (KPa) nos oito locais mensurados, apresentaram diferenças estatisticamente significantes nos três grupos (Tabela 2). Os valores médios e medianos de algometria indicam uma diminuição progressiva do LDP entre os grupos, com o grupo sem enxaqueca apresentando os maiores valores e o grupo com enxaqueca crônica os menores, em todas as regiões medidas. Estas diferenças são estatisticamente significativas, ( $p < 0,001$ ), em cada ponto de medição.

**Tabela 2** - LDP (KPa) de acordo com os grupos de estudo

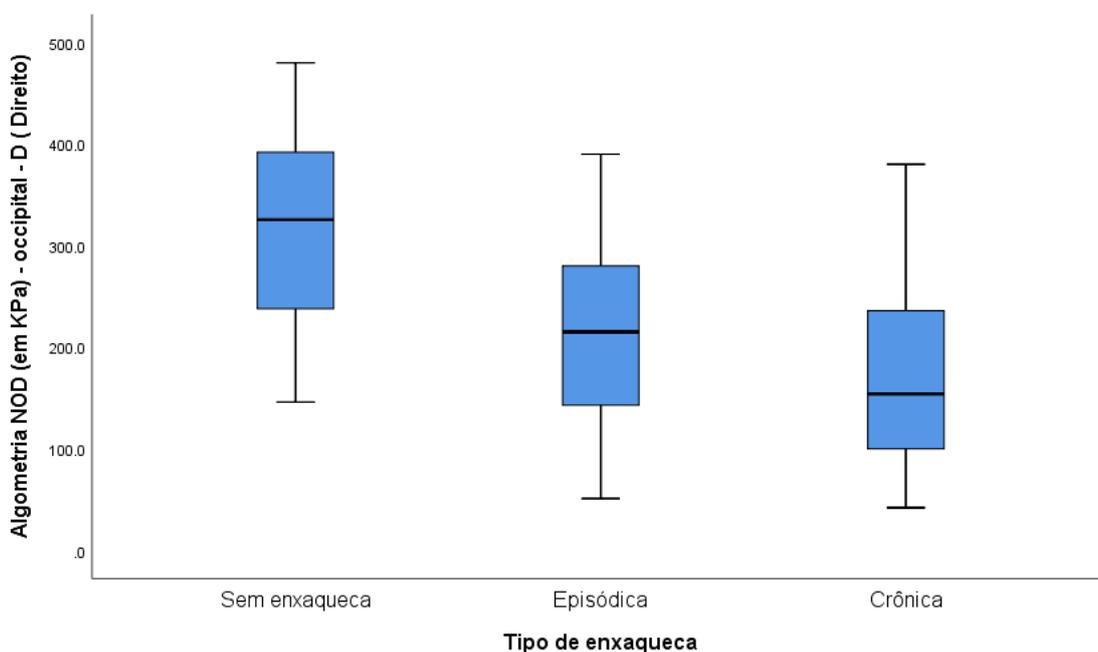
LDP (KPa)	Sem enxaqueca	Enxaqueca episódica	Enxaqueca crônica	Valor de p <sup>1</sup>
	n = 96 n (%)	n = 57 n (%)	n = 45 n (%)	
Occipital direito				<0,001
Média (DP)	315,7 (93,4)	213,8 (88,9)	171,2 (80,8)	
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	325,5 (238-392)	215 (143-280)	154 (100-236)	
Occipital esquerdo				<0,001
Média (DP)	296,9 (96,7)	205,5 (82,7)	145,6 (70,8)	
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	287,5 (233-357)	202 (133-262)	130 (101-173)	
Temporal direito				<0,001
Média (DP)	232,5 (84,2)	148,8 (70,4)	109,3 (61,1)	
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	230,5 (175,5-288,5)	135 (105-192)	88 (67-140)	
Temporal esquerdo				<0,001
Média (DP)	214,0 (82,0)	128,5 (56,9)	100,0 (52,9)	
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	209,5 (151,5-279,5)	121 (84-157)	90 (64-129)	
Masseter direito				<0,001
Média (DP)	139,1 (58,3)	89,6 (49,5)	72,6 (41,0)	
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	134 (98,5-172,5)	91 (53-114)	70 (45-83)	
Masseter esquerdo				<0,001
Média (DP)	129,0 (50,1)	85,9 (34,8)	70,7 (49,1)	
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	124,5 (92-166,5)	78 (64-105)	57 (40-82)	
Frontal central				<0,001
Média (DP)	303,4 (100,4)	205,2 (86,0)	166,6 (81,6)	
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	295,5 (234-375,5)	198 (146-256)	151 (112-206)	
Vértex central				<0,001
Média (DP)	307,2 (100,4)	209,9 (89,4)	162,8 (96,2)	
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	331 (240-389)	217 (153-258)	141 (82-221)	
Soma do limiar				<0,001
Média (DP)	1937,8 (538,4)	1287,2 (443,2)	998,8 (448,7)	
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	1974,5 (1482-2334)	1226 (918-1607)	919 (693-1134)	

DP: desvio padrão; Q<sub>1</sub>: primeiro quartil; Q<sub>3</sub>: terceiro quartil. <sup>1</sup> Teste de Kruskal-Wallis.

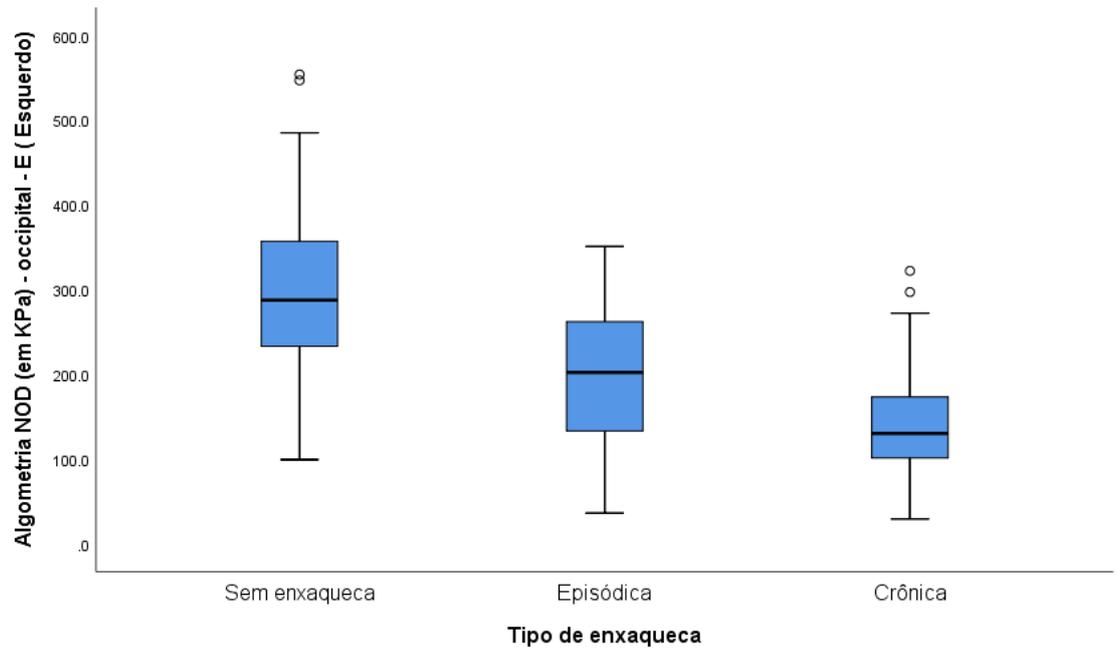
### 5.3 LDP (KPa) – Comparação do LDP (KPa) de cada ponto mensurado segundo a presença de enxaqueca

No que se refere ao LDP (KPa), em todos os 8 pontos mensurados neste estudo (bilateralmente occipital, masseter e temporal; centralmente frontal e vértex), verificou-se diferenças significativas entre os três grupos, com valores decrescentes de LDP (KPa) em pessoas sem enxaqueca, com enxaqueca episódica e com enxaqueca crônica, respectivamente (Gráficos 1-8).

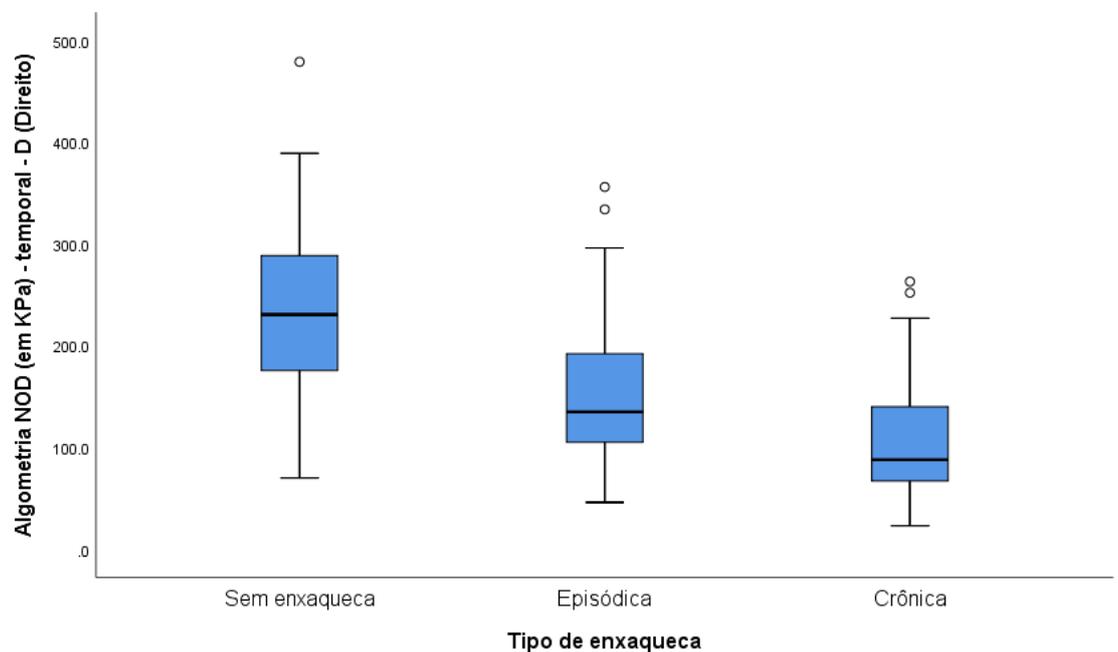
**Gráfico 1** - Algometria NOD (KPa) occipital direito segundo tipo de enxaqueca



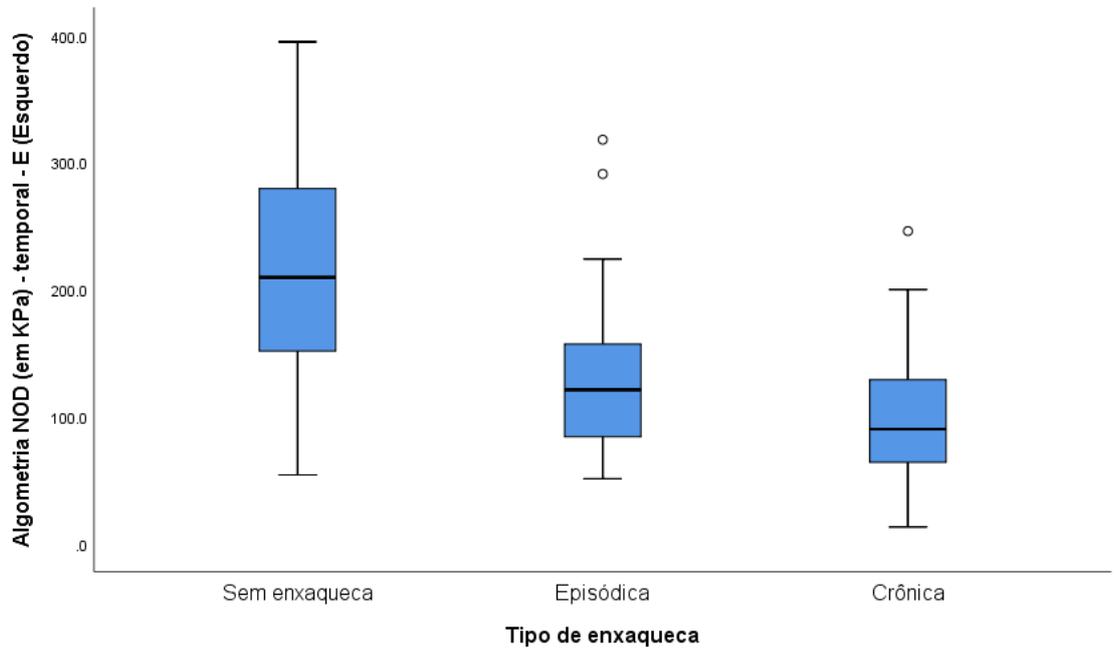
**Gráfico 2** - Algometria NOD (KPa) occipital esquerdo segundo tipo de enxaqueca



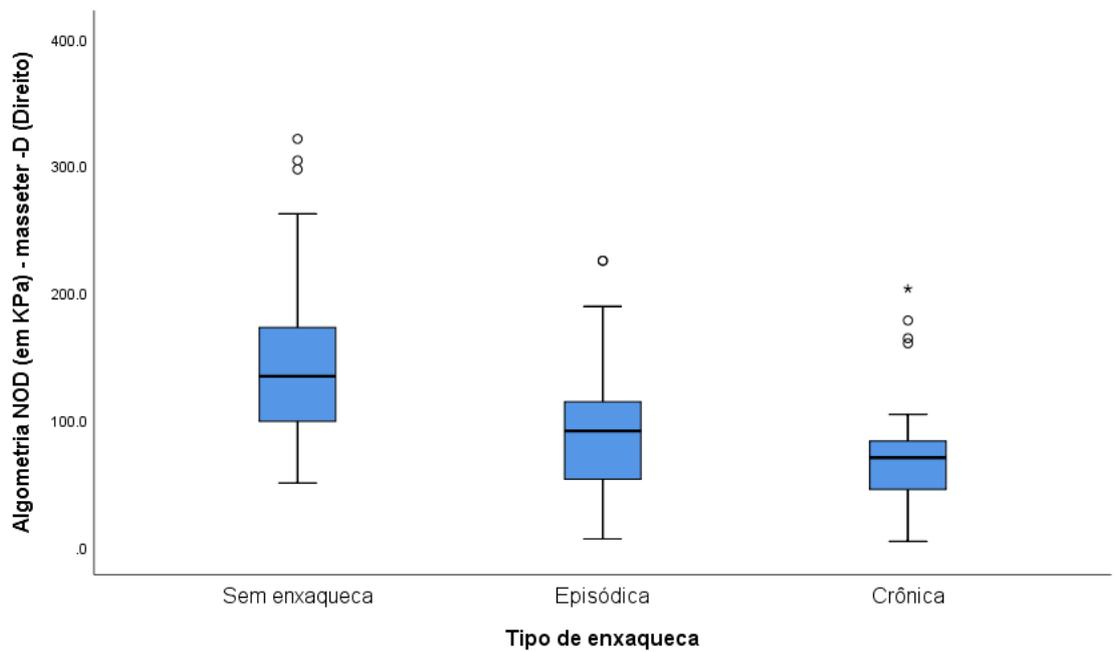
**Gráfico 3** - Algometria NOD (KPa) temporal direito segundo tipo de enxaqueca



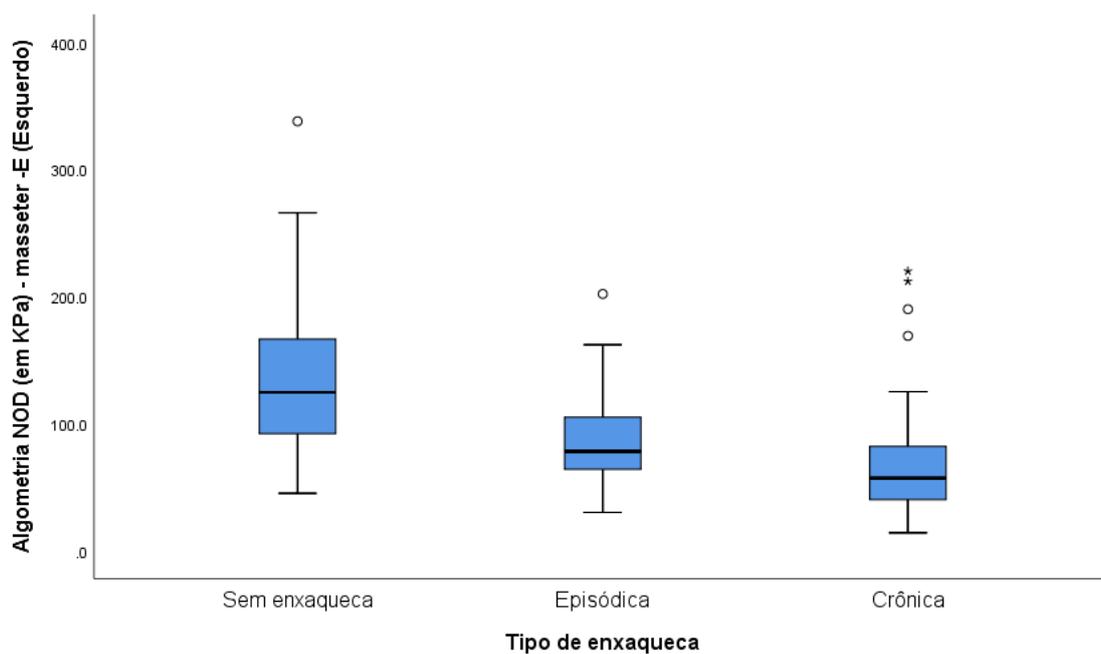
**Gráfico 4 - Algometria NOD (KPa) temporal esquerdo segundo tipo de enxaqueca**



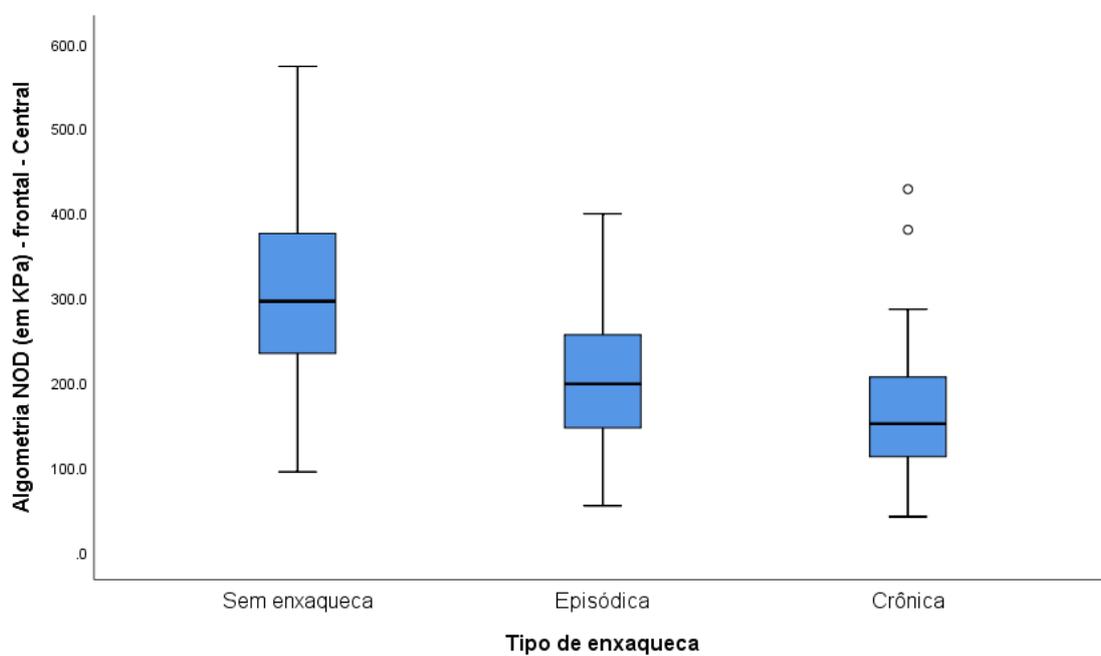
**Gráfico 5 – Algometria NOD (KPa) masseter direito segundo tipo de enxaqueca**

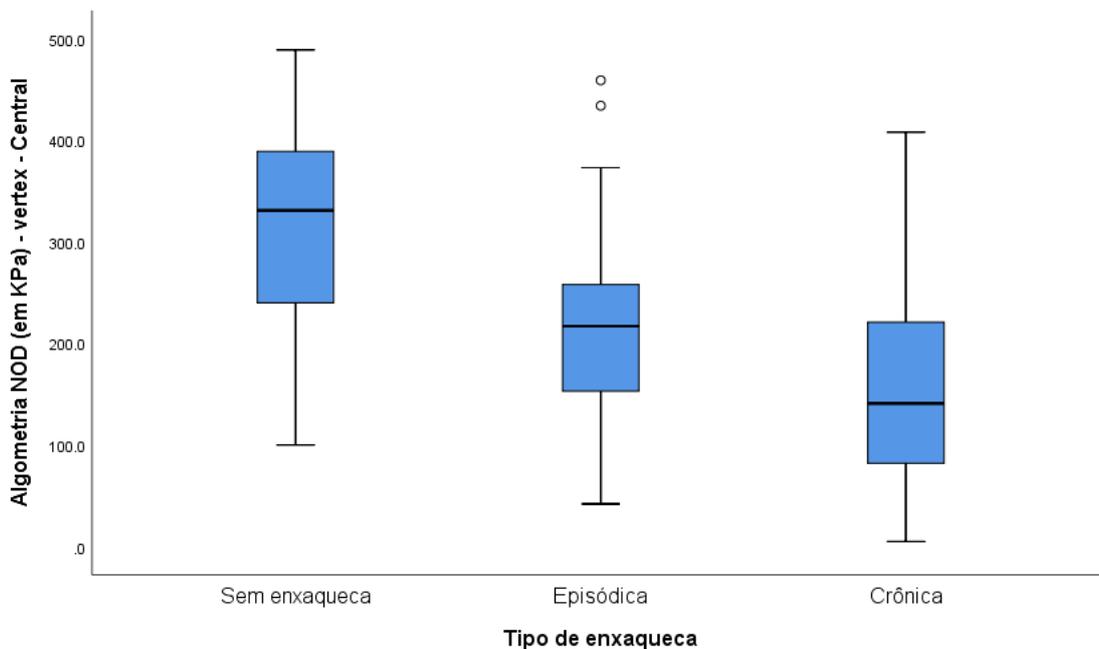
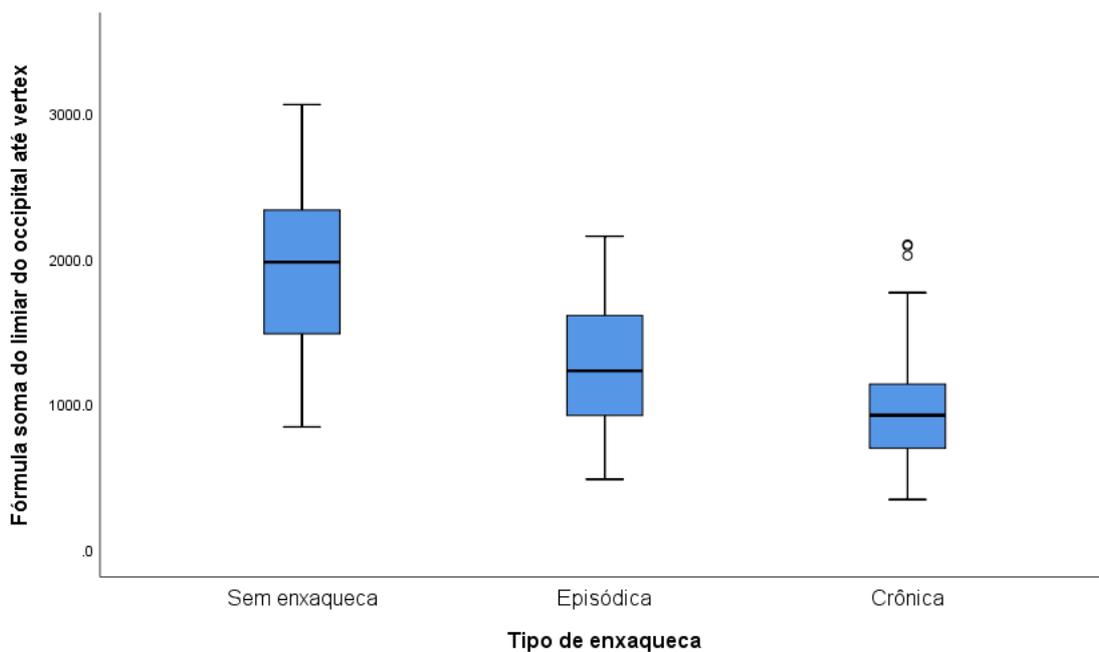


**Gráfico 6** - Algometria NOD (KPa) masseter esquerdo segundo tipo de enxaqueca



**Gráfico 7** - Algometria NOD (KPa) frontal central segundo tipo de enxaqueca



**Gráfico 8 - Algometria NOD (KPa) vertex central segundo tipo de enxaqueca****Gráfico 9 - Algometria NOD (KPa) soma total segundo tipo de enxaqueca**

#### 5.4 Associação dos sintomas de ansiedade e depressão segundo a presença de enxaqueca de forma geral

Na Tabela 3, são apresentados os resultados relacionados com os instrumentos utilizados sobre ansiedade e depressão. Pessoas sem enxaqueca tiveram menor frequência de depressão comparada com pessoas com enxaqueca (episódica e crônica) ( $p < 0,001$ ). Também foi observado que indivíduos sem enxaqueca apresentaram ansiedade leve em 66,7% dos casos, enquanto no grupo de enxaqueca episódica e crônica essas porcentagens foram de 33,3% e 20% respectivamente ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 3** - Questionário da Saúde do Paciente 9 (*Patient Health Questionnaire-9 / PHQ-9*), Escala de Ansiedade (*General Anxiety Disorder 7 / GAD-7*), de acordo com os grupos de estudo

Instrumento	Sem enxaqueca	Enxaqueca episódica	Enxaqueca crônica	Valor de p
	n = 96 n (%)	n = 57 n (%)	n = 45 n (%)	
PHQ-9				
Média (DP)	5,2 (4,4)	10,5 (5,5)	11,3 (6,7)	<0,001 <sup>1</sup>
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	4 (2-6)	10 (6-15)	11 (5-16)	
Sem depressão	51 (53,1)	4 (7,0)	7 (15,6)	<0,001 <sup>2</sup>
Depressão leve	31 (32,3)	24 (42,1)	12 (26,7)	
Depressão moderada	10 (10,4)	14 (24,6)	9 (20,0)	
Depressão moderada severa	2 (2,1)	11 (19,3)	11 (24,4)	
Depressão severa	2 (2,1)	4 (7,0)	6 (13,3)	
GAD-7				<0,001 <sup>1</sup>
Média (DP)	5,1 (4,1)	9,5 (5,7)	11,1 (5,8)	
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	4 (2-7)	9 (5-14)	12 (6-16)	
Ansiedade leve	64 (66,7)	19 (33,3)	9 (20,0)	<0,001 <sup>2</sup>
Ansiedade moderada	21 (21,9)	15 (26,3)	12 (26,7)	
Ansiedade moderada/severa	7 (7,3)	14 (24,6)	12 (26,7)	
Ansiedade severa	4 (4,2)	9 (15,8)	12 (26,7)	

DP: desvio padrão; Q<sub>1</sub>: primeiro quartil; Q<sub>3</sub>: terceiro quartil. <sup>1</sup> Teste de Kruskal-Wallis; <sup>2</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney. <sup>¶</sup> Somente para pessoas com enxaqueca episódica ou crônica.

### **5.5 Correlação entre LDP (KPa), escalas PHQ-9 e GAD-7 dentro dos grupos segundo enxaqueca (episódica e crônica)**

Quando analisados todos os indivíduos, foi observada correlação negativa entre os escores de PHQ-9 e GAD-7 com os limiares por localização e o total. Mas, na análise separada por o grupo de estudo, não se encontrou nenhuma correlação entre estas variáveis no grupo sem enxaqueca e no grupo da enxaqueca episódica. Já no grupo de enxaqueca crônica, os limiares do masseter direito tiveram correlação negativa com o PHQ-9 e o GAD-7, assim como o limiar do vertex central que também apresentou correlação negativa com o PHQ-9 (Tabela 4).

A análise identificou uma associação negativa de fraca à moderada entre a intensidade dos sintomas depressivos, medidos pelo Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9), e o (LDP) no masseter direito e no vertex (Tabela 4), em pacientes com enxaqueca crônica. Esta associação foi mais evidente para sintomas de depressão: “Dificuldade de concentração em atividades como leitura ou assistir televisão”. Paralelamente, uma associação negativa mais leve foi detectada com outro sintoma depressivo: “Sentir-se mal consigo mesmo e acreditar que é um fracasso”. Na região temporal direita, uma correlação negativa leve também foi observada para a “Dificuldade de concentração em atividades como leitura ou assistir televisão”. Nessa mesma questão, verificou-se uma correlação negativa fraca com LDP da região occipital direito.

No grupo total, houve valores significativos dos pontos analisados para as questões Desordem da Ansiedade Generalizada (GAD-7) (Tabela 4).

Entre os pacientes com enxaqueca crônica, observou-se uma correlação negativa fraca nos LDPs na área masseter direito e a questão do GAD-7 – “Sentiu-se ansioso(a), nervoso(a) ou inquieto(a)”; “Dificuldade em relaxar”; “Ficou tão agitado(a) que foi difícil ficar parado(a)” e “Ficou facilmente aborrecido(a) irritado(a)” (Tabela 4).

Já para os outros grupos, não foram encontrados valores de significância.

**Tabela 4** - Correlação entre os valores de LDP (KPa) e as escalas de depressão (PHQ-9) e a ansiedade (GAD-7) de acordo com os grupos de estudo

	LDP (KPa)	PHQ-9		GAD-7	
		r	Valor de p	r	Valor de p
Todos	Occipital direito	-0,240	0,001	-0,248	<0,001
	Occipital esquerdo	-0,284	<0,001	-0,272	<0,001
	Temporal direito	-0,273	<0,001	-0,274	<0,001
	Temporal esquerdo	-0,290	<0,001	-0,294	<0,001
	Masseter direito	-0,292	<0,001	-0,312	<0,001
	Masseter esquerdo	-0,248	<0,001	-0,247	<0,001
	Frontal central	-0,264	<0,001	-0,223	0,002
	Vértex central	-0,311	<0,001	-0,316	<0,001
	Soma do limiar	-0,315	<0,001	-0,316	<0,001
Sem enxaqueca	Occipital direito	0,194	0,058	0,065	0,529
	Occipital esquerdo	0,106	0,303	-0,013	0,900
	Temporal direito	0,124	0,230	-0,080	0,440
	Temporal esquerdo	0,169	0,100	-0,061	0,553
	Masseter direito	0,114	0,268	-0,122	0,237
	Masseter esquerdo	0,060	0,563	-0,143	0,165
	Frontal central	0,117	0,257	0,012	0,904
	Vértex central	0,024	0,816	-0,069	0,507
	Soma do limiar	0,132	0,199	-0,066	0,526
Enxaqueca episódica	Occipital direito	-0,168	0,212	-0,033	0,808
	Occipital esquerdo	-0,057	0,693	0,100	0,459
	Temporal direito	-0,109	0,420	0,088	0,517
	Temporal esquerdo	-0,190	0,156	0,017	0,902
	Masseter direito	-0,085	0,528	0,036	0,789
	Masseter esquerdo	-0,101	0,455	0,034	0,800
	Frontal central	-0,136	0,311	0,066	0,624
	Vértex central	-0,043	0,748	-0,004	0,976
	Soma do limiar	-0,135	0,317	0,043	0,752
Enxaqueca crônica	Occipital direito	-0,121	0,429	-0,174	0,254
	Occipital esquerdo	-0,215	0,155	-0,242	0,109
	Temporal direito	0,003	0,983	0,071	0,643
	Temporal esquerdo	-0,044	0,776	-0,065	0,670
	Masseter direito	<b>-0,370</b>	<b>0,012</b>	<b>-0,325</b>	<b>0,030</b>
	Masseter esquerdo	-0,070	0,650	0,045	0,767
	Frontal central	-0,028	0,855	-0,037	0,810
	Vértex central	<b>-0,319</b>	<b>0,033</b>	-0,288	0,055
	Soma do limiar	-0,211	0,164	-0,240	0,113

r: coeficiente de correlação de Spearman.

## **5.6 Análise estratificada dos sintomas de depressão (PHQ-9) nos grupos estudados**

Na análise estratificada dos dados de LDP (KPa) em relação à presença de depressão, avaliada pelo PHQ-9, nos grupos de estudo (sem enxaqueca, enxaqueca episódica e enxaqueca crônica) revela resultados variados.

Nos indivíduos sem enxaqueca, não houve diferenças estatisticamente significativas nos LDPs entre aqueles com e sem depressão em todas as áreas medidas, indicando que, nesse grupo, a depressão não influenciou significativamente a percepção da dor.

No grupo com enxaqueca episódica, também não se observou diferenças estatísticas significativas entre os indivíduos com e sem depressão em todas as áreas avaliadas. Isso sugere que, para a enxaqueca episódica, a presença de depressão não alterou de forma significativa os limiares de dor à pressão.

Entretanto, no grupo com enxaqueca crônica, foi notado um padrão diferente. As áreas onde a presença de depressão influenciou significativamente os limiares de dor foi no masseter direito (valor de  $p$  0,048). Esses resultados indicam que indivíduos com enxaqueca crônica e depressão têm um limiar de dor significativamente menor nessa região específica em comparação com aqueles sem depressão.

**Tabela 5 – LDP (KPa) segundo PHQ9<sup>¶</sup> (com e sem depressão) por grupo de estudo**

LDP (KPa)	Sem enxaqueca		Valor de p	Enxaqueca episódica		Valor de p	Enxaqueca crônica		Valor de p
	Sem depressão n = 92	Com depressão n = 4		Sem depressão n = 42	Com depressão n = 15		Sem depressão n = 27	Com depressão n = 18	
Occipital direito			0,394			0,677			0,148
Média (DP)	314,0 (93,6)	356,0 (91,5)		215,2 (85,0)	210,1 (101,9)		184,7 (83,1)	151,0 (74,9)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	323 (238-392)	355 (299-413)		226 (143-288)	192 (132-260)		195 (100-246)	133 (96-165)	
Occipital esquerdo			0,797			0,677			0,271
Média (DP)	296,6 (98,6)	302,5 (35,6)		201,4 (84,7)	216,9 (78,4)		153,0 (72,0)	134,6 (69,6)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	284 (231,5-359)	316,5 (280,5-324,5)		200 (129-259)	205 (164-302)		134 (112-190)	116 (83-158)	
Temporal direito			0,570			0,849			0,677
Média (DP)	231,7 (85,8)	249,8 (30,1)		146,5 (69,2)	155,3 (75,7)		110,6 (66,3)	107,3 (54,3)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	226 (172-289)	248 (229-270,5)		137 (105-184)	125 (93-218)		85 (64-160)	94,5 (70-121)	
Temporal esquerdo			0,647			0,441			0,853
Média (DP)	213,2 (82,9)	232,0 (66,5)		132,0 (58,2)	118,7 (53,7)		101,8 (57,2)	97,3 (47,1)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	209,5 (148,5-279,5)	217,5 (186-278)		123 (92-161)	120 (78-130)		90 (64-133)	87,5 (59-119)	
Masseter direito			0,812			0,365			0,048
Média (DP)	139,1 (59,4)	139,5 (24,9)		94,7 (53,9)	75,2 (31,6)		81,3 (42,5)	59,7 (36,1)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	131 (95,5-175,5)	142,5 (121,5-157,5)		91 (56-132)	91 (46-101)		72 (63-94)	58,5 (35-76)	
Masseter esquerdo			0,927			0,544			0,555
Média (DP)	129,2 (51,0)	125,5 (22,8)		87,5 (35,2)	81,6 (34,6)		67,8 (47,9)	75,0 (52,1)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	124,5 (89-167,5)	127 (108,5-142,5)		79 (64-105)	72 (64-108)		52 (40-82)	61,5 (43-87)	
Frontal central			0,545			0,899			0,348
Média (DP)	302,5 (102,3)	324,5 (33,6)		202,4 (83,5)	213,0 (95,1)		177,3 (88,4)	150,7 (69,4)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	293,5 (231,5-377,5)	317,5 (300-349)		199,5 (146-256)	197 (145-267)		167 (129-212)	149 (98-193)	
Vertex central			0,128			0,751			0,107
Média (DP)	304,1 (101,0)	378,8 (48,2)		211,5 (86,3)	205,6 (100,9)		178,7 (93,1)	138,8 (98,3)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	323,5 (239-387,5)	372,5 (339-418,5)		220,5 (154-258)	201 (110-259)		156 (112-221)	90,5 (72-221)	
Escore total			0,570			0,800			0,203
Média (DP)	1930,4 (547,2)	2108,5 (239,3)		1291,1 (435,2)	1276,3 (480,7)		1055,2 (456,7)	914,3 (435,4)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	1974,5 (1449,5-2342)	2100,5 (1902-2315)		1301,5 (961-1607)	1141 (875-1720)		933 (768-1249)	778,5 (582-1132)	

DP: desvio padrão; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75. <sup>¶</sup> Considerando presença de depressão para valores de PHQ-9 ≥15.

### **5.7 Análise estratificada dos sintomas de ansiedade (GAD-7) nos grupos estudados**

Nessa análise estratificada, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os indivíduos com e sem ansiedade na maioria dos pontos de medição nos grupos sem enxaqueca e enxaqueca episódica. Isso sugere que, para a maioria das localizações nesses grupos estudados, a ansiedade não tem um impacto significativo nos limiares de dor à pressão.

No entanto, observamos que o grupo de enxaqueca crônica apresentou uma diferença significativa no masseter direito ( $p$  0,016), indicando que indivíduos com enxaqueca crônica e ansiedade têm um limiar de dor menor nessa região específica, comparados aos sem ansiedade.

Tabela 6 - LDP (KPa) segundo GAD-7 (com e sem ansiedade) por grupo de estudo

Algotmetria NOD (KPa)	Sem enxaqueca			Enxaqueca episódica			Enxaqueca crônica		
	Sem ansiedade n = 85	Com ansiedade n = 11	Valor de p	Sem ansiedade n = 34	Com ansiedade n = 23	Valor de p	Sem ansiedade n = 21	Com ansiedade n = 24	Valor de p
Occipital direito			0,444			0,720			0,387
Média (DP)	312,6 (96,1)	339,7 (68,4)		215,4 (84,7)	211,5 (96,5)		182,4 (82,1)	161,5 (80,1)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	324 (235-393)	353 (300-387)		225 (144-288)	192 (118-275)		191 (100-236)	142 (99-233,5)	
Occipital esquerdo			0,431			0,255			0,106
Média (DP)	294,4 (100,1)	315,5 (64,7)		194,1 (87,0)	222,3 (74,5)		162,0 (68,8)	131,4 (70,9)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	276 (231-358)	311 (255-332)		196 (127-246)	232 (164-2950)		141 (112-190)	116 (88-157)	
Temporal direito			0,809			0,479			0,546
Média (DP)	231,7 (86,8)	238,4 (63,2)		142,1 (68,6)	158,7 (73,5)		110,4 (70,7)	108,3 (53,0)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	230 (172-289)	243 (200-253)		133,5 (85-184)	135 (105-218)		85 (65-160)	94,5 (68,5-130,5)	
Temporal esquerdo			0,913			0,916			0,690
Média (DP)	213,9 (84,5)	214,7 (62,9)		129,0 (60,9)	127,8 (51,7)		106,9 (61,6)	93,9 (44,4)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	209 (151-280)	214 (169-247)		122 (81-157)	121 (86-166)		97 (64-135)	82,5 (65,5-115)	
Masseter direito			0,370			0,826			0,016
Média (DP)	141,1 (59,4)	124,1 (48,8)		90,2 (54,8)	88,6 (41,7)		87,4 (45,5)	59,8 (32,4)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	138 (97-178)	123 (100-149)		90 (50-120)	96 (53-102)		82 (67-98)	63,5 (41-73)	
Masseter esquerdo			0,290			0,678			0,750
Média (DP)	130,9 (52,1)	114,7 (28,3)		84,4 (35,8)	88,3 (34,1)		70,0 (51,5)	71,3 (48,1)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	129 (88-168)	120 (97-139)		78 (63-100)	79 (68-119)		55 (40-81)	58,5 (40,5-84,5)	
Frontal central			0,895			0,714			0,991
Média (DP)	303,9 (104,4)	299,7 (64,8)		199,8 (84,8)	213,3 (88,9)		166,5 (79,5)	166,8 (85,0)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	303 (226-378)	292 (247-328)		198 (155-237)	200 (145-267)		144 (120-202)	159 (106,5-209)	
Vertex central			0,972			0,479			0,130
Média (DP)	306,6 (102,1)	312,0 (89,7)		203,4 (89,7)	219,6 (90,1)		187,1 (102,5)	141,4 (86,8)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	332 (241-389)	316 (239-401)		201,5 (153-271)	221 (153-258)		171 (98-235)	127,5 (77-215)	
Escore total			0,872			0,603			0,251
Média (DP)	1935,1 (560,9)	1958,9 (332,6)		1258,3 (449,6)	1330,1 (440,1)		1072,7 (481,0)	934,3 (418,0)	
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	1975 (1425-2354)	1907 (1810-2292)		1234,5 (872-1595)	1210 (918-1688)		933 (768-1249)	891,5 (643-1103,5)	

DP: desvio padrão; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75. § Considerando presença de ansiedade para valores de GAD-7 >10.

## 5.8 Sensibilidade e Especificidade do LDP (KPa) dos pacientes com enxaqueca crônica (referência não ter enxaqueca)

A análise da área sob a curva das medições de LDP evidenciou significância estatística em todas as áreas cefálicas mensuradas, destacando a eficácia do método em diferenciar a sensibilidade à dor entre os grupos avaliados.

As áreas sob a curva são apresentadas na Tabela 7. A maior área sob a curva foi observada na soma dos limiares do occipital até o vértex (área = 0,908), com sensibilidade de 85,4%, e especificidade de 82,2% (Tabela 8).

As medições dos LDPs, tanto para pacientes com enxaqueca crônica quanto para indivíduos sem essa condição, demonstraram boa sensibilidade e especificidade adequadas na detecção de casos não acometidos pela enxaqueca (Gráfico 10).

**Tabela 7 - Área sob a curva**

Variável(eis) de resultado de teste	Área sob a curva				
	Área	Erro padrão <sup>a</sup>	Sig. assintótico <sup>b</sup>	Limite inferior	Limite superior
LDP (KPa) - occipital - D (Direito)	0.870	0.031	<0.001	0.810	0.930
LDP (KPa) - occipital - E (Esquerdo)	0.896	0.028	<0.001	0.841	0.950
LDP (KPa) - temporal - D (Direito)	0.879	0.030	<0.001	0.820	0.938
LDP (KPa) - temporal - E (Esquerdo)	0.879	0.030	<0.001	0.821	0.937
LDP (KPa) - masseter -D (Direito)	0.836	0.037	<0.001	0.763	0.909
LDP (KPa) - masseter -E (Esquerdo)	0.824	0.043	<0.001	0.740	0.909
LDP (KPa) - frontal – Central	0.862	0.034	<0.001	0.795	0.929
LDP (KPa) - vertex – Central	0.845	0.035	<0.001	0.776	0.914
Fórmula soma do limiar do occipital até vertex	0.908	0.026	<0.001	0.857	0.960

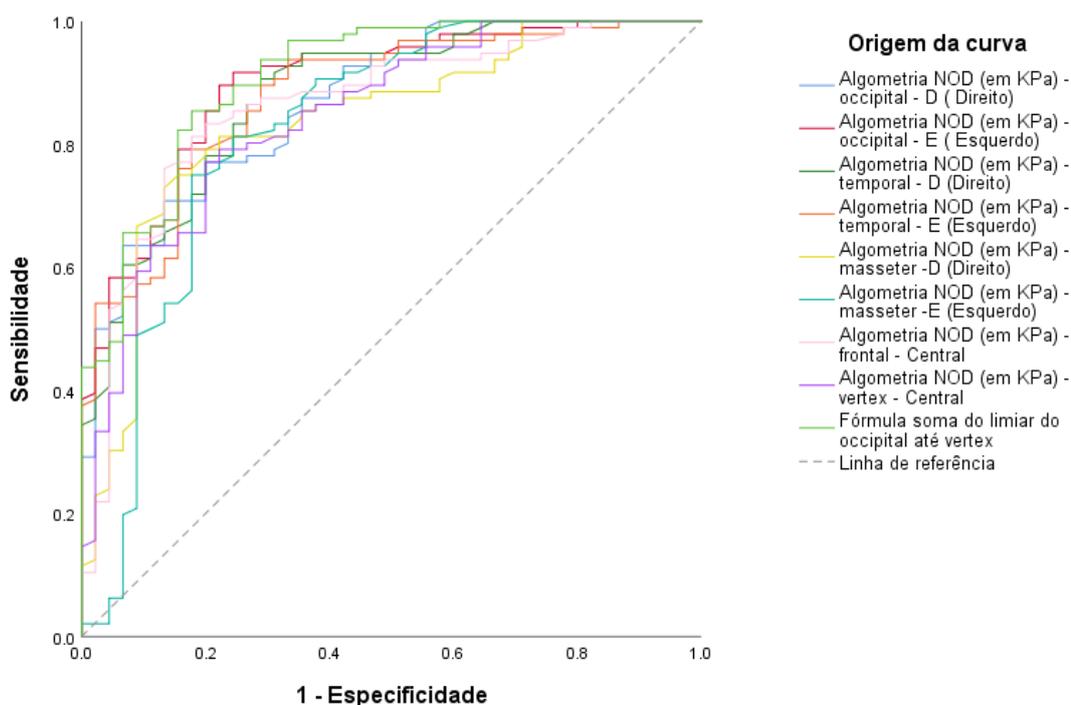
a. Sob a suposição não paramétrica

b. Hipótese nula: área verdadeira = 0,5

**Tabela 8 - Sensibilidade e Especificidade**

Limiar	Cut-off ( $\geq$ valor)	Sensibilidade	Especificidade	Índice de Youden
LDP (KPa) - occipital - D (Direito)	249,5	70,8%	86,7%	0,575
LDP (KPa) - occipital - (Esquerdo)	181	89,6%	77,8%	0,674
LDP (KPa) - temporal - D (Direito)	124	90,6%	71,1%	0,617
LDP (KPa) - temporal - E (Esquerdo)	135,5	79,2%	82,2%	0,614
LDP (KPa) - masseter -D (Direito)	100,5	72,9%	86,7%	0,596
LDP (KPa) - masseter -E (Esquerdo)	93	75,0%	82,2%	0,572
LDP (KPa) - frontal – Central	219	81,3%	82,2%	0,635
LDP(KPa) - vertex – Central	237	77,1%	80,0%	0,571
Fórmula soma do limiar do occipital até vertex	1263,5	85,4%	82,2%	0,676

**Gráfico 10 - Curva ROC para a condição de “Enxaqueca” (referência: Não ter enxaqueca vs. Pessoas sem enxaqueca e enxaqueca crônica)**



## 6 DISCUSSÃO

Desenvolver metodologias vinculadas à avaliação da dor é crucial tanto na realidade clínica quanto no campo investigativo. Destaca-se a relevância de se basear em instrumentos precisos e de confiança, sobretudo quando se trata de constructos de quantificação de aspectos subjetivos, como é o caso da dor crônica cefálica, como a enxaqueca (16–18).

Em consequência desse desafio e carência de protocolos de metodologias avaliativas, grande parte dos pacientes (contabilizaram-se 9,5 milhões de indivíduos só no Brasil) não recebe tratamentos preventivos adequados de acordo com cada fase da dor da enxaqueca (8,9).

Nesse sentido, estudos anteriores destacaram a importância de avaliar o LDP como manifestação clínica da sensibilização central e do sistema trigêmeo em pacientes com enxaqueca crônica (16,18–20,24).

A questão central deste estudo, motivada pela carência de evidências prévias, foi a de analisar as medidas de LDP cefálica e sua correlação com a depressão e ansiedade em pacientes com o diagnóstico de enxaqueca e indivíduos sem tal condição. Observar esses sintomas de forma correlacionada é um recorte relevante para um entendimento mensurável que possibilite a avaliação individualizada de fenômenos intrínsecos do comportamento humano (1,5,11,16,60).

A escolha dos oito pontos craniofaciais para a aplicação do LDP, reflete uma abordagem sistemática com intuito de mapear áreas não avaliadas da sensibilidade dolorosa cefálica associada à enxaqueca. Nesse sentido, foi adicionado outra área para avaliação LDP, além das referidas na literatura (18,20,61,62). A utilização desses pontos permitiu uma avaliação individualizada essencial para identificar o perfil de sensibilidade à dor de cada paciente. A partir dessa avaliação, somadas a narrativa da dor do paciente e a avaliação do LDP, observamos uma maior objetividade dos sintomas de dor nos pontos avaliados.

O estudo corrobora para a investigação do panorama das alterações da sensibilidade dolorosa durante o ciclo da enxaqueca (18,19,24,34,47), já que em todos os 8 pontos mensurados (bilateralmente occipital, masseter e temporal; centralmente

frontal e vértex), os resultados indicaram valores diferentes significativos entre os três grupos, com valores decrescentes de LDPs (KPa) em pessoas sem enxaqueca, com enxaqueca episódica e enxaqueca crônica, respectivamente.

A maior diferença observada recai sobre indivíduos sem o diagnóstico e pacientes com enxaqueca crônica. Segundo a literatura (18–20,24,47,62), tal diferença de LDP de fato ocorre nas respectivas fases da enxaqueca quando comparada com pessoas sem o diagnóstico. Em nosso estudo, o LDP (KPa) para o escore total indicou 1975,5 KPa no grupo de indivíduos que não possuem enxaqueca; já para o grupo de enxaqueca crônica, o valor mediano foi significativamente menor, 919 KPa.

Tais resultados indicam que a avaliação de LDP é um recurso confiável, prático e quantitativo para medir, nos grupos em questão, a evolução da sensibilidade dolorosa cefálica durante o ciclo da enxaqueca.

Além disso, o método também pode auxiliar a observar um quadro de dor generalizado como descrito no fenômeno da sensibilização central e periférica, em similaridade com estudos prévios (17–20,24,25,27).

A partir das análises de Curva de Característica de Operação do Receptor (ROC), como estudo adicional, pudemos observar o valor discriminativo do resultado dos valores de LDP nos três grupos. Tal análise nos possibilitou distinguir pacientes com enxaqueca crônica de indivíduos sem esta condição, evidenciada por uma alta sensibilidade (85,4%) e especificidade (82,2%). Similarmente, a análise da área sob a curva também confirmou a precisão do teste em todas as regiões cranianas avaliadas, com a maior área sob curva de 0,908, indicando uma alta precisão na detecção de variações na percepção da dor, com significância estatística ( $p < 0,001$ ). No entanto, sendo necessário realizar mais estudos sobre o tema, sendo uma das limitações no nosso estudo ser transversal, cujos resultados não são definitivos e se aplicam apenas à amostra populacional examinada: 198 indivíduos: 96 (48,5%) sem enxaqueca, 57 (28,8%) com enxaqueca episódica e 45 (22,7%) com enxaqueca crônica.

Esses achados consolidam a avaliação dos LDPs como uma ferramenta importante na pesquisa para identificar as alterações da sensibilidade dolorosa

presente nos ciclos da enxaqueca, em concordância com as literaturas prévias (17–20,24,25,34,47).

Os resultados da nossa pesquisa, indicaram uma associação entre a predisposição da percepção dolorosa de pacientes com enxaqueca, tanto episódica quanto crônica, e indivíduos sem enxaqueca, e os escores de depressão e ansiedade. Foi observado, que o impacto da depressão e ansiedade nos LDPs, pode diferenciar dependendo da frequência da enxaqueca. Nesse sentido, no grupo de pacientes com enxaqueca crônica, os valores reduzidos de LDPs, apresentaram valores de escores maiores de depressão (PHQ-9) e ansiedade (GAD-7), demonstrado por uma correlação negativa de fraca à moderada, entre os escores de depressão (PHQ-9) e ansiedade (GAD-7) e os LDPs por localização nos pontos cefálicos avaliados, contribuindo para o entendimento dessa relação.

Este achado sugere uma tendência geral de que, à medida que os sintomas depressivos e ansiosos se agravam, os limiares de dor tendem a diminuir, indicando uma maior sensibilidade à dor, sendo resultados de maior intensidade para os sintomas de depressão. Assim, tal associação é similar ao estudo de Pelzer et al 2023, que associa tanto aspectos genéticos quanto áreas de funcionamento anormal de centros nervosos como hipotálamo, tálamo, sistema límbico, sugerindo a conexão entre a enxaqueca e a depressão (51). Por outro lado, não há evidências biológica suficiente na literatura nesse contexto estudado.

Na nossa pesquisa, também se destacou maior sensibilidade dolorosa do músculo masseter em comparação aos outros pontos mensurados, similar em outras pesquisas, como a de Andersen et al 2015 (18). Nesta, foi encontrado um resultado de maior sensibilidade do masseter em comparação aos músculos frontal e temporal, tanto em mulheres, quanto em homens com enxaqueca. Corroborando com os resultados da presente pesquisa. Nos estudos da disfunção temporomandibular (DTM), conjuntamente, demonstram variada evidências sobre a sensibilidade dolorosa da área do músculo masseter. Um estudo recente, avaliou a atividade do músculo masseter quanto ao seu pulso/duração com sistema de eletromiografia (EMG) miniatura, durante a vigília e sintomas relacionados à DTM. Concluíram que os participantes que tinham maior sensibilidade dolorosa à palpação no músculo masseter tinham maior frequência e duração de “apertamento” (bruxismo), característica da DTM, durante a vigília (63).

Outros estudos, evidenciaram forte associação bidirecional entre enxaqueca crônica e DTM, considerando a convergência neuroanatomofuncional do sistema trigeminal em ambos, onde pode-se estar atuando, como pano de fundo, tanto a sensibilização central como a sensibilização periférica, resultando em um aumento da sensibilidade dolorosa nas áreas do sistema trigeminal (29,31,64,65).

Notavelmente, no nosso estudo, foram encontrados nos pacientes com enxaqueca crônica, valores de LDPs -no masseter direito- diferentes entre indivíduos com ou sem sintomas de depressão. Como também foi observado no mesmo grupo de pacientes (enxaqueca crônica), valores de LDPs no masseter direito diferentes entre indivíduos com ou sem sintomas de ansiedade; nos demais grupos estudados, essa associação não se mostrou relevante. Tal relação sugere que a área do masseter direito pode ser mais afetada pelos sintomas de ansiedade e depressão, com um impacto maior da depressão. A dominância direita pode estar associada à predominância destra nos três grupos.

Em concordância, um estudo recente também investigou a relação da manifestação dos sintomas da sensibilização central e periférica estarem presentes tanto na enxaqueca crônica quanto na DTM correlacionando a LDP a variáveis psicológicas (ansiedade e depressão), tendo como resultado a associação entre variáveis da sensibilidade dolorosa e psicológicas (66).

Analogamente, nos pacientes com enxaqueca crônica, foram encontrados diferentes valores de LDPs no vertex entre indivíduos com ou sem sintomas de depressão. Na análise do vértex, também revelou uma diminuição dos limiares. Este resultado sugere que a sensibilidade à dor não se restringe a regiões musculares comumente associadas à enxaqueca, mas também pode ser identificada em áreas como o vértex (área de confluência de inervação sensitiva vinda do occipital, temporal e frontal), evidenciando assim, uma generalização do fenômeno de hipersensibilidade dolorosa.

No entanto, verificamos como uma limitação a escassez de evidências sobre parâmetros biológicos de identificação associados tanto à enxaqueca quanto aos sintomas de ansiedade e depressão. Adicionalmente, a amostra de pacientes com enxaqueca crônica ter sido menor em relação aos outros grupos.

Importante destacar, nos pacientes com enxaqueca crônica, a diferença encontrada dos valores de LDPs de uma região cefálica específica (masseter direito) dentre os outros pontos avaliados, entre pacientes com sintomas de depressão e/ou ansiedade, pode ser considerada um indicativo de alterações na sensibilidade dolorosa no ciclo da enxaqueca, influenciado por esses sintomas. No entanto, seria recomendável a realização de estudos longitudinais para aprofundar a investigação sobre este tema.

Já para o grupo sem enxaqueca, a análise da correlação entre LDP e os sintomas de depressão destaca que tais indivíduos apresentaram uma frequência significativamente menor de depressão em comparação com aqueles diagnosticados com enxaqueca, tanto na forma episódica quanto crônica. Diferentemente, apresentou-se a ansiedade leve como fator relevante entre os grupos analisados.

No que se refere às limitações metodológicas identificadas neste estudo, notamos que seu desenho transversal restringe a capacidade de inferir relações causais entre as variáveis estudadas e a hipersensibilidade dolorosa observada nos grupos.

Além disso, parte da pesquisa foi conduzida em um ambiente específico - o ambulatório do setor terciário do Hospital das Clínicas - onde os pacientes com diagnóstico de enxaqueca, particularmente aqueles com condições crônicas, frequentemente estavam sob tratamento medicamentoso. A complexidade clínica dos pacientes atendidos no setor terciário pode não ser representativa da população geral com enxaqueca, pois estes pacientes tendem a apresentar quadros mais graves e refratários que demandam atenção especializada.

No entanto, reconhecemos a importância e excelência clínica desse setor terciário, em especial no ambulatório da cefaleia, dado ao rigor nos critérios para a avaliação diagnóstica da cefaleia e, por extensão, da enxaqueca.

Este aspecto metodológico contribuiu positivamente para a validade dos diagnósticos dos participantes do estudo, reforçando a confiabilidade dos dados coletados e, por conseguinte, as conclusões derivadas da presente pesquisa.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa destacou a relevância das alterações nos LDPs entre os três grupos: indivíduos sem enxaqueca, pacientes com enxaqueca episódica e crônica, demonstrando evidências de uma amplificação da sensibilidade dolorosa nos pacientes com enxaqueca crônica. Observamos que a diferença entre os valores dos LDPs sugere a complexidade da percepção dolorosa associada aos ciclos da enxaqueca, indicando um possível marcador sensível aos processos de sensibilização central e periférica nesses pacientes.

Além disso, o estudo apontou para a influência da depressão e ansiedade nos LDPs, variando conforme a frequência da enxaqueca e destacou uma maior sensibilidade dolorosa no músculo masseter, especialmente nos pacientes com enxaqueca crônica, possivelmente afetados por sintomas de depressão e ansiedade. Este achado sugere uma interação entre a manifestação da dor e variáveis psicológicas, corroborando com poucas literaturas encontradas, que associa a enxaqueca a parâmetros genéticos e disfunções de centros nervosos, os quais podem ser aspectos encontrados também nos quadros de depressão e ansiedade. No entanto, segundo as pesquisas prévias, há carência de evidências biológicas de identificação tanto para estudos de enxaqueca como para sintomas de depressão e ansiedade.

O estudo enfrentou limitações, como seu desenho transversal, que restringe a capacidade de inferir relações causais, e a possibilidade de a amostra clínica não ser representativa da população geral com enxaqueca, devido ao contexto das avaliações ter sido em um setor terciário especializado. Ainda assim, os resultados obtidos reforçam a importância da algometria como ferramenta na identificação de alterações da sensibilidade dolorosa nos ciclos da enxaqueca e destacam a necessidade de mais estudos, especialmente longitudinais, para aprofundar o entendimento dessas relações.

Contudo a pesquisa pode contribuir para o campo de estudo em enxaqueca, oferecendo dados sobre a complexa relação entre a percepção dolorosa, a sensibilização central e periférica e a influência da depressão e ansiedade. A pesquisa

reforça a necessidade de abordagem individualizada na avaliação da sensibilidade dolorosa.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Vol. 161, Pain. NLM (Medline); 2020. p. 1976–82.
2. Benoliel R, Svensson P, Evers S, Wang SJ, Barke A, Korwisi B, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11. Pain [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Sep 10];160(1):60–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586072>
3. Turk DC, Fillingim RB, Ohrbach R, Patel K V. Assessment of Psychosocial and Functional Impact of Chronic Pain. J Pain [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Sep 14];17(9):T21–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27586830>
4. Jacobsen TEIXEIRA M. Fisiopatologia da Nocicepção e da Supressão da Dor\* Physiopathology of Nociception and Pain Suppression.
5. Kandel ER, Schwartz James H., Jessell Thomas M. Princípios da Neurociência. 4th ed. Editora Manole, editor. Barueri-SP; 2000. 472–483 p.
6. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Vol. 17, The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group; 2018. p. 174–82.
7. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. Vol. 17, Journal of Headache and Pain. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2016.
8. Peres MFP, Queiroz LP, Rocha-Filho PS, Sarmento EM, Katsarava Z, Steiner TJ. Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in Brazil, evidence from two national surveys. J Headache Pain [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2019 Sep 10];20(1):85. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-019-1036-6>

9. Queiroz LP, Silva Junior AA. The prevalence and impact of headache in Brazil. *Headache*. 2015;
10. Mercante JPP, Bernik MA, Zukerman-Guendler V, Zukerman E, Kuczynski E, Peres MFP. Comorbidade psiquiátrica diminui a qualidade de vida de pacientes com enxaqueca crônica. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(3 B):880–4.
11. Peres MFP, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *Journal of Headache and Pain*. 2017;
12. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2019 Sep 14];17(5):396–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550365>
13. Uglem M, Omland PM, Nilsen KB, Tronvik E, Stovner LJ, Hagen K, et al. Does pain sensitivity change by migraine phase? A blinded longitudinal study. *Cephalalgia*. 2017 Dec 1;37(14):1337–49.
14. Schwedt TJ, Zuniga L, Chong CD. Low heat pain thresholds in migraineurs between attacks. *Cephalalgia*. 2015 Jun 4;35(7):593–9.
15. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem*. 2009 Sep 1;92(2):249–59.
16. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2018 Feb 1;22(2):216–41.
17. Bevilaqua Grossi D, Cristina Chaves T, Claudia Gonçalves M, Coimbra Moreira V, Carolina Canonica A, Lima Florencio L, et al. Pressure pain threshold in the craniocervical muscles of women with episodic and chronic migraine A controlled study. Vol. 69, *Arq Neuropsiquiatr*. 2011.
18. Andersen S, Petersen MW, Svendsen AS, Gazerani P. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine-a systematic review. Vol. 156, *Pain*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1409–23.

19. Russo A, Coppola G, Pierelli F, Parisi V, Silvestro M, Tessitore A, et al. Pain Perception and Migraine. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Aug 2 [cited 2022 Jul 29];9(AUG):576. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30116215>
20. Castien RF, van der Wouden JC, De Hertogh W. Pressure pain thresholds over the cranio-cervical region in headache: a systematic review and meta-analysis. Vol. 19, *Journal of Headache and Pain*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2018.
21. Piovesan EJ, Tatsui CE, Kowacs PA, Lange MC, Pacheco C, Werneck LC. UTILIZAÇÃO DA ALGOMETRIA DE PRESSÃO NA DETERMINAÇÃO DOS LIMIARES DE PERCEPÇÃO DOLOROSA TRIGEMINAL EM VOLUNTÁRIOS SADIOS Um novo protocolo de estudos. Vol. 59, *Arq Neuropsiquiatr*. 2001.
22. Antonaci F, Sand T, Lucas GA. Pressure algometry in healthy subjects: inter-examiner variability. *Scand J Rehabil Med*. 1998 Mar;30(1):3–8.
23. Andersen S, Petersen MW, Svendsen AS, Gazerani P. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine--a systematic review. *Pain*. 2015 Aug;156(8):1409–23.
24. Di Antonio S, Arendt-Nielsen L, Ponzano M, Bovis F, Torelli P, Finocchi C, et al. Trigemino-cervical pain sensitivity during the migraine cycle depends on headache frequency. *Neurological Sciences*. 2023;44(11).
25. Deodato M, Granato A, Ceschin M, Galmonte A, Manganotti P. Algometer Assessment of Pressure Pain Threshold After Onabotulinumtoxin-A and Physical Therapy Treatments in Patients With Chronic Migraine: An Observational Study. *Frontiers in Pain Research*. 2022;3.
26. Jacobsen Teixeira M, Tchian Yeng L, Hideko Seguchi Kaziyama H, Anunciação Ramos C, Fisiopatologia da dor músculo C. Edição Especial Fisiopatologia da dor músculo-esquelética Physiopatology of the musculoskeletal pain. *Rev. Med*. 2001.
27. Shibata Y. Migraine Pathophysiology Revisited: Proposal of a New Molecular Theory of Migraine Pathophysiology and Headache Diagnostic Criteria. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. 2022.

28. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. Vol. 152, Pain. 2011.
29. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*. 2018 Aug 1;129(2):343–66.
30. Coppola G, Parisi V, Di Renzo A, Pierelli F. Cortical pain processing in migraine. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(4):551–66.
31. Costa YM, Alves da Costa DR, de Lima Ferreira AP, Porporatti AL, Svensson P, Rodrigues Conti PC, et al. Headache Exacerbates Pain Characteristics in Temporomandibular Disorders. *J Oral Facial Pain Headache*. 2017;31(4):339–345.
32. Gonc,alvesgonc,alves DAG, Camparis CM, Speciali JJ, Franco AL, Castanharo SM, Bigal ME. Temporomandibular Disorders Are Differentially Associated With Headache Diagnoses A Controlled Study [Internet]. Vol. 27, *Clin J Pain*. 2011. Available from: [www.clinicalpain.com](http://www.clinicalpain.com)|611
33. King CD, Mano KEJ, Barnett KA, Pfeiffer M, Ting T V, Kashikar-Zuck S. Pressure Pain Threshold and Anxiety in Adolescent Females with and without Juvenile Fibromyalgia: A Pilot Study HHS Public Access. *Clin J Pain*. 2017;33(7):620–6.
34. Peng KP, May A. Migraine understood as a sensory threshold disease. *Pain*. 2019;160(7):1494–501.
35. Viana M, Afridi S. Migraine with prolonged aura: phenotype and treatment. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2018 Jan 16 [cited 2019 Sep 21];391(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29143861>
36. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* [Internet]. 2017 Apr;97(2):553–622. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00034.2015>
37. Belitardo De Oliveira A, Prieto J, Mercante P, Benseñor IM, Goulart AC, Fernando M, et al. Headache disability, lifestyle factors, health perception, and mental disorder symptoms: a cross-sectional analysis of the 2013 National

- Health Survey in Brazil. 1:3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05618-z>
38. Zebenholzer K, Lechner A, Broessner G, Lampl C, Luthringshausen G, Wuschitz A, et al. Impact of depression and anxiety on burden and management of episodic and chronic headaches – a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. *Journal of Headache and Pain* [Internet]. 2016;17(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-016-0603-3>
  39. Mercante JPP, Peres MFP, Bernik MA. Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Headache and Pain*. 2011;12(3).
  40. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2016 Jul [cited 2019 Sep 14];87(7):741–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733600>
  41. Lucchetti G, Peres MFP, Lucchetti ALG, Mercante JPP, Guendler VZ, Zukerman E. Generalized anxiety disorder, subthreshold anxiety and anxiety symptoms in primary headache. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67(1):41–9.
  42. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*. 2008 Apr 22;70(17):1525–33.
  43. Peres MFP, Swerts DB, de Oliveira AB, Silva-Neto RP. Migraine patients' journey until a tertiary headache center: an observational study. *J Headache Pain* [Internet]. 2019 Dec 15 [cited 2019 Sep 14];20(1):88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31416424>
  44. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018;58.
  45. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553–622.
  46. Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, Munjal S, Alam A, Buse DC, et al. Predictors of allodynia in persons with migraine: Results from the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) study. *Cephalalgia* [Internet]. 2019 Jun 7

- [cited 2019 Sep 14];39(7):873–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30732460>
47. Fernández-de-Las-Peñas C, Plaza-Manzano G, Navarro-Santana MJ, Olesen J, Jensen RH, Bendtsen L. Evidence of localized and widespread pressure pain hypersensitivity in patients with tension-type headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2021;41(2):256–73.
  48. Mercante JPP, Peres MFP, Bernik MA. Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder.
  49. Wang M, Pringsheim T, Patten SB, Bulloch AGM, Sajobi TT, Prisnie JC, et al. Effects of depression and anxiety on quality of life in five common neurological disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018;
  50. Fernando M, Peres P, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research.
  51. Pelzer N, de Boer I, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. Neurological and psychiatric comorbidities of migraine: Concepts and future perspectives. Vol. 43, *Cephalalgia*. SAGE Publications Ltd; 2023.
  52. Alalawi A, Devecchi V, Gallina A, Luque-Suarez A, Falla D. Assessment of Neuromuscular and Psychological Function in People with Recurrent Neck Pain during a Period of Remission: Cross-Sectional and Longitudinal Analyses. *J Clin Med*. 2022 Apr 1;11(7).
  53. Uyar Türkyilmaz E, Eryilmaz NC, Güzey NA, Moraloğlu Ö. Bloqueio bilateral do nervo occipital maior para tratamento de cefaleia pós-punção dural após cesarianas. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2016 Sep 1;66(5):445–50.
  54. Rohen JW, Yokochi C. *Anatomia Humana*. 2nd ed. 1989. 70–71 p.
  55. Rajaram P, Sherman D, MacDonald R, Esquivel A, Bir C. Validation of the Facial Ocular Countermeasure for Safety (FOCUS) Headform for the Injury Risk Assessment of Less Lethal Impact Munitions. *Human Factors and Mechanical Engineering for Defense and Safety [Internet]*. 2022;6(1):6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41314-022-00044-1>
  56. Cathcart S, Pritchard D. Reliability of pain threshold measurement in young adults. *Journal of Headache and Pain*. 2006 Feb;7(1):21–6.

57. Santos IS, Tavares BF, Munhoz TN, Almeida LSP de, Silva NTB da, Tams BD, et al. Sensitivity and specificity of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) among adults from the general population. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2013;29(8):1533–43. Available from: [http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2013001200006&script=sci\\_arttext&lng=es%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2013000800006&lng=pt&nrm=iso&lng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2013001200006&script=sci_arttext&lng=es%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000800006&lng=pt&nrm=iso&lng=en)
58. Ruiz MA, Zamorano E, García-Campayo J, Pardo A, Freire O, Rejas J. Validity of the GAD-7 scale as an outcome measure of disability in patients with generalized anxiety disorders in primary care. *J Affect Disord* [Internet]. 2011 Feb [cited 2019 Sep 15];128(3):277–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692043>
59. Walton DM, Levesque L, Payne M, Schick J. Clinical pressure pain threshold testing in neck pain: Comparing protocols, responsiveness, and association with psychological variables. *Phys Ther*. 2014;94(6):827–37.
60. Kandel ER, Schwartz James H., Jessell Thomas M. *Princípios da Neurociência*. 2000. 448–449 p.
61. Jensen K, Andersen HØ, Olesen J, Lindblom U. Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *Pain* [Internet]. 1986 [cited 2022 Jul 29];25(3):313–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3748589/>
62. Barón J, Ruiz M, Palacios-Ceña M, Madeleine P, Guerrero ÁL, Arendt-Nielsen L, et al. Differences in Topographical Pressure Pain Sensitivity Maps of the Scalp Between Patients With Migraine and Healthy Controls. *Headache*. 2017 Feb 1;57(2):226–35.
63. Maeda-Iino A, Osako Y, Nakagawa S, Takahashi K, Oga Y, Furukawa-Sainoki M, et al. Relationship between masseter muscle activity during wakefulness and temporomandibular disorder-related symptoms. *J Oral Rehabil*. 2023;
64. Grossi DB, Lipton RB, Bigal ME. *Temporomandibular Disorders and Migraine Chronification*. 2009;

65. Goncalves DAG, Camparis CM, Speciali JG, Castanharo SM, Ujikawa LT, Lipton RB, et al. Treatment of Comorbid Migraine and Temporomandibular Disorders: A Factorial, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Orofac Pain* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Sep 21];27(4):325–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24171182>
66. Garrigós-Pedró M, La Touche R, Navarro- Desentre P, Gracia-Naya M, Segura-Ortí E. Widespread mechanical pain hypersensitivity in patients with chronic migraine and temporomandibular disorders: relationship and correlation between psychological and sensorimotor variables. *Acta Odontol Scand*. 2019 Apr 3;77(3):224–31.

## 9 APÊNDICES

### Apêndice A - Estudo preliminar

#### **Confiabilidade intra- avaliador do Limiar de Dor à Pressão usando um Algômetro Digital**

**Contexto:** Os Limiares de Dor à Pressão (LDP) são a principal modalidade sensorial estudada nas cefaleias. Esta modalidade sensorial é avaliada por meio de medidas repetidas, sendo demorado, e pode levar a fadiga e desconforto entre voluntários de pesquisa.

**Objetivo:** Avaliar a confiabilidade de uma medida única, quando comparada a medidas repetidas, para avaliação do LDP na cabeça de voluntários saudáveis.

**Métodos:** Este estudo recrutou indivíduos saudáveis, sem enxaqueca ou outro distúrbio de cefaleia. O LDP foi obtido com um algômetro digital em oito locais da cabeça: regiões occipital, temporal e masseter bilateralmente, frontal e vértice na linha média. Três medições consecutivas foram realizadas com 10 minutos de intervalo. A confiabilidade entre cada medida e sua soma foi examinada, por meio do coeficiente de correlação intraclassa (CCI). Escores de 0,5 a 0,75 indicam confiabilidade moderada e  $\geq 0,9$  excelente.

**Resultados:** Dez voluntários, com idade média de 43 anos, foram estudados. O LDP médio para todas as medições, de acordo com a localização da cabeça, foi: Occipital direito 389 Kilo Pascal (KPa); Occipital esquerdo 397 kPa; Temporal direito 240 KPa; Temporal esquerdo 199 KPa; Masseter direito 146 KPa; Masseter esquerdo 139 KPa; Frontal 272 KPa; Vertex 368 KPa. Os valores de Coeficiente de Correlação Intraclassa (CCI) calculados foram  $\geq 0,9$  para todas as somas das áreas medidas. Os dados do CCI obtidos dos locais medidos variaram de valores de referência moderados a excelentes (0,54 – 0.92).

**Conclusão:** Uma única medida LDP na região cefálica com um algômetro digital é tão confiável quanto as 3 medições repetidas. A confiabilidade intraexaminador para o LDP foi considerada de moderada à excelente, permitindo que seja utilizado em estudos futuros para avaliar a vulnerabilidade à dor ou prever a ocorrência de cefaleia.

## REFERÊNCIAS:

1. Russo A, Coppola G, Pierelli F, Parisi V, Silvestro M, Tessitore A, et al. Pain Perception and Migraine. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Aug 2 [cited 2022 Jul 29];9(AUG):576. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30116215>
2. Peres MFP, Gonçalves AL, Krymchantowski A. Migraine, tension-type headache, and transformed migraine. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2007 Dec 5;11(6):449–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-007-0232-2>
3. Toriyama T, Horiuchi T, Hongo K. Characterization of migraineurs presenting interictal widespread pressure hyperalgesia identified using a tender point count: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2017 Dec 28;18(1):117.
4. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553–622.
5. Schwedt TJ, Krauss MJ, Frey K, Gereau RW. Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. *Cephalalgia*. 2011 Jan 7;31(1):6–12.
6. Goadsby PJ, Evers S. International Classification of Headache Disorders - ICHD-4 *alpha*. *Cephalalgia*. 2020 Aug 22;40(9):887–8.
7. Peng KP, May A. Migraine understood as a sensory threshold disease. *Pain*. 2019;160(7):1494–501.
8. Silva-Néto RP, Peres MFP, Valença MM. Accuracy of osmophobia in the differential diagnosis between migraine and tension-type headache. *J Neurol Sci*. 2014 Apr;339(1–2):118–22.
9. Fernando M, Peres P. Melatonina , aminoácidos e a fisiopatologia da enxaqueca : a ponta ou o fragmento do iceberg ? Melatonin , aminoacids and migraine pathophysiology : the tip or a fragment of the iceberg ? 2005;16–9.
10. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*. 2008 Apr 22;70(17):1525–33.

11. Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, Munjal S, Alam A, Buse DC, et al. Predictors of allodynia in persons with migraine: Results from the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) study. *Cephalalgia* [Internet]. 2019 Jun 7 [cited 2019 Sep 14];39(7):873–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30732460>
12. Benatto MT, Florencio LL, Carvalho GF, Dach F, Bigal ME, Chaves TC, et al. Cutaneous allodynia is more frequent in chronic migraine, and its presence and severity seems to be more associated with the duration of the disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Mar;75(3):153–9.
13. Castien RF, van der Wouden JC, de Hertogh W. Pressure pain thresholds over the cranio-cervical region in headache: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 21];19(1):9. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-018-0833-7>
14. Bevilaqua Grossi D, Cristina Chaves T, Claudia Gonçalves M, Coimbra Moreira V, Carolina Canonica A, Lima Florencio L, et al. Pressure pain threshold in the craniocervical muscles of women with episodic and chronic migraine A controlled study. Vol. 69, *Arq Neuropsiquiatr*. 2011.
15. Piovesan EJ, Tatsui CE, Kowacs PA, Lange MC, Pacheco C, Werneck LC. UTILIZAÇÃO DA ALGOMETRIA DE PRESSÃO NA DETERMINAÇÃO DOS LIMIARES DE PERCEPÇÃO DOLOROSA TRIGEMINAL EM VOLUNTÁRIOS SADIOS Um novo protocolo de estudos. Vol. 59, *Arq Neuropsiquiatr*. 2001.
16. Castien RF, Coppieters MW, Durge TSC, Scholten-Peeters GGM. High concurrent validity between digital and analogue algometers to measure pressure pain thresholds in healthy participants and people with migraine: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2021 Dec 12;22(1):69.
17. Jensen K, Andersen HØ, Olesen J, Lindblom U. Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *Pain* [Internet]. 1986 [cited 2022 Jul 29];25(3):313–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3748589/>
18. Cathcart S, Pritchard D. Reliability of pain threshold measurement in young adults. *Journal of Headache and Pain*. 2006 Feb;7(1):21–6.

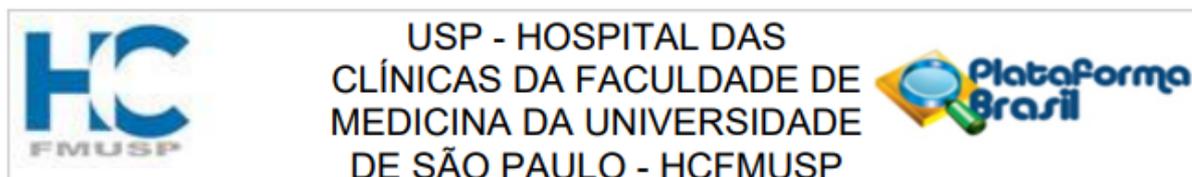
19. Ohrbach R, Gale EN. Pressure pain thresholds in normal muscles: reliability, measurement effects, and topographic differences. *Pain*. 1989 Jun;37(3):257–63.
20. Persson AL, Brogårdh C, Sjölund BH. Tender or not tender: test-retest repeatability of pressure pain thresholds in the trapezius and deltoid muscles of healthy women. *J Rehabil Med*. 2004 Jan;36(1):17–27.
21. Prushansky T, Dvir Z, Defrin-Assa R. Reproducibility indices applied to cervical pressure pain threshold measurements in healthy subjects. *Clin J Pain*. 20(5):341–7.
22. Delaney GA, McKee AC. Inter- and intra-rater reliability of the pressure threshold meter in measurement of myofascial trigger point sensitivity. *Am J Phys Med Rehabil*. 1993 Jun;72(3):136–9.
23. Antonaci F, Sand T, Lucas GA. Pressure algometry in healthy subjects: inter-examiner variability. *Scand J Rehabil Med*. 1998 Mar;30(1):3–8.
24. Andersen S, Petersen MW, Svendsen AS, Gazerani P. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine--a systematic review. *Pain*. 2015 Aug;156(8):1409–23.
25. King CD, Mano KEJ, Barnett KA, Pfeiffer M, Ting T v, Kashikar-Zuck S. Pressure Pain Threshold and Anxiety in Adolescent Females with and without Juvenile Fibromyalgia: A Pilot Study HHS Public Access. *Clin J Pain*. 2017;33(7):620–6.
26. Smidt N, van der Windt DA, Assendelft WJ, Mourits AJ, Devill WL, de Winter AF, et al. Interobserver reproducibility of the assessment of severity of complaints, grip strength, and pressure pain threshold in patients with lateral epicondylitis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(8):1145–50.
27. Costa YM, Alves da Costa DR, de Lima Ferreira AP, Porporatti AL, Svensson P, Rodrigues Conti PC, et al. Headache Exacerbates Pain Characteristics in Temporomandibular Disorders. *J Oral Facial Pain Headache*. 2017;31(4):339–345.
28. Yen M, Lo LH. Examining Test-Retest Reliability. *Nurs Res [Internet]*. 2002 Jan;51(1):59–62. Available from: <http://journals.lww.com/00006199-200201000-00009>
29. Alalawi A, Devecchi V, Gallina A, Luque-Suarez A, Falla D. Assessment of Neuromuscular and Psychological Function in People with Recurrent Neck Pain during

a Period of Remission: Cross-Sectional and Longitudinal Analyses. *J Clin Med*. 2022 Apr 1;11(7).

30. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun 1;15(2):155–63.
31. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979 Mar;86(2):420–8.

## 10 ANEXOS

### Anexo 1 - Parecer Consubstanciado do CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** INFLUÊNCIA DOS ESCORES DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO NOS LIMIARES DE DOR EM PACIENTES COM ENXAQUECA E CONTROLES

**Pesquisador:** Frederico Camelo Leão

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 37089420.0.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.377.902

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se da reapresentação do projeto (V2) sobre a "Influência dos escores de ansiedade e depressão nos limiares de dor em pacientes com enxaqueca e controles".

##### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário do estudo é avaliar os limiares de dor cefálico e extra-cefálico em pacientes com enxaqueca e controles, bem como a sua relação com escores de ansiedade e depressão. Secundariamente, a pesquisa pretende avaliar a dor em relação com fatores demográficos, clínicos e fatores relacionados à religiosidade.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos e benefícios da pesquisa foram reformulados conforme a recomendação da relatoria anterior. Os riscos estão qualificados como "mínimos" e os benefícios potenciais foram descritos em detalhes.

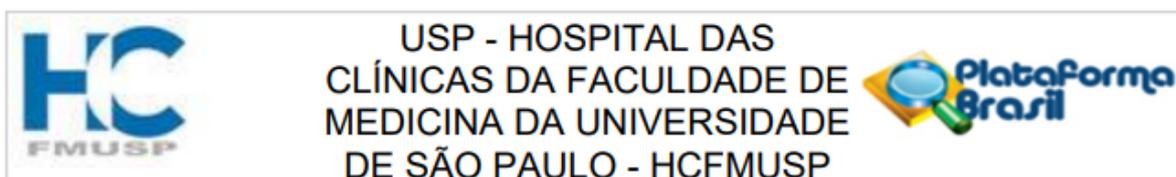
**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo bem delineado, com metodologia fundamentada e tamanho amostral calculado. Os instrumentos de avaliação também foram definidos.

As divergências sobre o pesquisador responsável (Francisco Carmelo Leão) e a pesquisadora assistente (Rosana Tieka Miyazaki Brancussi) foram retificadas nos documentos anexados (TCLE e

<b>Endereço:</b> Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar			
<b>Bairro:</b> Cerqueira Cesar		<b>CEP:</b> 05.403-010	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO		
<b>Telefone:</b> (11)2661-7585	<b>Fax:</b> (11)2661-7585	<b>E-mail:</b> cappesq.adm@hc.fm.usp.br	

Página 01 de 03



Continuação do Parecer: 4.377.902

PB\_ Informações básicas).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os pesquisadores atenderam, de forma simplificada, aos requisitos de formulação do TCLE.

**Recomendações:**

Nenhuma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado, sem pendências ou inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

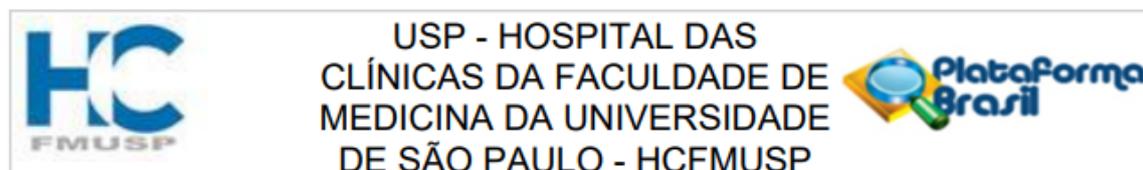
Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1579069.pdf	21/10/2020 09:40:18		Aceito
Outros	respostaparecer.pdf	21/10/2020 09:31:14	Frederico Camelo Leão	Aceito
Outros	CHECKLISTv2.pdf	17/10/2020 20:55:49	Rosana Brancucci	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoConsentTCLrfinv2.pdf	17/10/2020 20:43:00	Rosana Brancucci	Aceito
Folha de Rosto	folhadersto.pdf	18/08/2020 12:01:08	Frederico Camelo Leão	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	18/08/2020 11:59:48	Frederico Camelo Leão	Aceito
Outros	Instrumentos.pdf	18/08/2020 11:59:30	Frederico Camelo Leão	Aceito
Outros	usodigitalrosana.pdf	18/08/2020 11:58:00	Frederico Camelo Leão	Aceito

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 02 de 03



Continuação do Parecer: 4.377.902

Outros	cartamestrado.pdf	18/08/2020 11:57:39	Frederico Camelo Leão	Aceito
Outros	cartaanuencia.pdf	18/08/2020 11:57:26	Frederico Camelo Leão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetolimiarenaqueca.pdf	23/06/2020 13:20:03	Frederico Camelo Leão	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 04 de Novembro de 2020

Assinado por:  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
 (Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-010

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa- Influência dos escores de ansiedade e depressão nos limiares de dor em pacientes com enxaqueca e controles

Pesquisador principal- Prof. Dr. Frederico Camelo Leão

Departamento/Instituto- Unidade do HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria

Você está sendo convidado a participar de um estudo que visa avaliar a **influência dos escores de ansiedade e depressão, bem como aspectos comportamentais nos mecanismos de dor na enxaqueca. Este estudo pode ampliar a compreensão dos mecanismos da dor na enxaqueca levando ao entendimento mais profundo desses aspectos.**

Definimos estudar os limiares de dor nos pacientes através da algometria. Algometria de pressão é uma técnica que visa quantificar através de estímulo físico a capacidade de percepção e de tolerância dolorosa. Será aferido com dois aparelhos de algometria. Um visa aferir com pressão no manguito do braço dominante e o outro algômetro com pressão nos pontos na cabeça (cinco pontos em ambos lados da cabeça). No momento das aferições poderá haver ligeiro desconforto local. O participante ficará sentado de modo que possa ficar relaxado e recebido o esclarecimento adequado tanto quanto ao procedimento e questionários. A parte de entrevista será realizada pela própria pesquisadora (com dispositivo tablet utilizando o software Qualtrics).

Você poderá negar a participar do estudo ou deixar de participar dele a qualquer momento, sem sofrer prejuízo por parte da equipe ou do hospital. Os resultados serão somente utilizados para fins de pesquisa. Assim, seu nome e identidade não serão divulgados, ou seja, os dados obtidos e os respectivos questionários respondidos serão identificados por códigos de letras e números.

Duas vias deste documento serão assinadas pelo pesquisador responsável e por você, permanecendo uma via com cada pessoa.

**A participação será voluntária, ou seja, não receberá qualquer pagamento. Entretanto, em razão da possibilidade de eventuais desconfortos locais, já especificados anteriormente, o participante fica desde logo ciente acerca do não ressarcimento financeiro.**

A qualquer momento você poderá solicitar informações sobre os procedimentos relacionados à pesquisa e esclarecer quaisquer dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Frederico Camelo Leão, que pode ser contatado pelo tel.: (11) 3063 2562 e email: [leaofc@gmail.com](mailto:leaofc@gmail.com). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa

-Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar (prédio da Administração) tel. (11) 2661-7585, (11) 2661-1548 e (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta-feira ou por e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br)

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Influência dos escores de ansiedade e depressão nos limiares de dor em pacientes com enxaqueca e controles”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr. Frederico Camelo Leão) ou pessoa por ele delegada (Rosana Tieka Miyazaki Brancucci) sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

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

Assinatura do participante/ representante legal

\_\_\_\_\_

Nome do participante/representante legal

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

Assinatura do responsável pelo estudo

<p>Nome resumido do projeto: Ansiedade/Depressão limiar dor enxaqueca Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 13 de julho de 2020 Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP</p>	<p><b>Confidencial</b> Nome do pesquisador: Prof. Dr. Frederico Camelo Leão Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante legal      Rubrica do Investigador Responsável</p>
--	--

### Anexo 3 - Variáveis da Enxaqueca

Você tem dor de cabeça?

---

Teve alguma dor de cabeça no último ano?

---

Considerando os últimos 30 dias, em quantos desses dias você teve dor de cabeça?

---

Há quantos anos iniciaram as suas dores de cabeça? Caso tenha sido menos que um ano, escreve o numero e depois escreva meses.

Quanto tempo esse tipo de dor de cabeça costuma durar?

Preencha apenas uma das opções

Dias

Horas

Minutos

Que intensidade costuma ter esse tipo de dor de cabeça?

Leve

Moderada

Intensa

Em uma escala de 0 a 10, qual a intensidade média da sua dor de cabeça?

0

10

intensidade



Considerando esse tipo de dor de cabeça, o que melhor descreve a sua dor?

Latejante ou pulsátil

Em pressão, aperto ou peso

Outra, qual?

Esta ocorre em qual local da cabeça?

Dos dois lados da cabeça

Na cabeça toda

Ora de um lado, ora de outro lado

Só à esquerda

Só à direita

Frente

Topo da cabeça

Atrás da cabeça

Localização da dor

Ocular (direito)

Ocular (esquerdo)

Temporal (direito)

Temporal (esquerdo)

Parietal (direito)

Parietal (esquerdo)

Occipital (direito)

Occipital (esquerdo)

Cervical (direito)

Cervical (esquerdo)

Masseter (direito)

Masseter (esquerdo)

Frontal

Vertex

Exercícios (como caminhar e subir escadas) tendem a piorar sua dor de cabeça?

Não

Sim

Junto com esse tipo de dor de cabeça você normalmente sente

	Sim	Não
Incomodo com a luz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Incomodo com o barulho	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
incomodo com cheiros	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
nausea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
vomitos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Voce ja teve alguma alteração visual, antes ou durante as crises, como linhas em zig zag, pontos luminosos, pontos escuros (aura da enxaqueca)

nao

Sim, poucas vezes, raramente

Sim, todas as vezes que tenho dor de cabeça

Sim, em algumas crises

## Anexo 4 - Escala PHQ9 Patient Health Questionnaire 9

PHQ-9

Durante as 2 últimas semanas com que frequência voce se sentiu incomodado(a) por qualquer um dos problemas abaixo

	Nenhuma Vez	Alguns Dias	Mais da metade dos dias	Quase todos dias
Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Se sentir pra baixo, deprimido, ou sem perspectiva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que o costume	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Se sentir cansado(a) ou com pouca energia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Falta de apetite ou comendo demais	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Se sentir mal consigo mesmo, achar que voce é um fracasso ou que decepcionou alguém ou a voce mesmo

Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler ou assistir televisão

Lentidão para se movimentar ou falar a ponto das pessoas perceberem, ou o oposto, ficar muito agitado ou inquieto mais do que o costume

Pensar em se ferir de alguma maneira, ou que seria melhor estar morto

## Anexo 5 - Escala GAD7 Generalized Anxiety Disorder Screener 7

### GAD-7

Nas últimas 2 semanas, com que frequência você se sentiu incomodado(a) pelos problemas abaixo

	Nenhuma Veza	Alguns Dias	Mais da metade dos dias	Quase todos dias
Sentiu-se ansioso(a), nervoso(a) ou inquieto(a)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Não conseguiu parar de se preocupar ou controlar suas preocupações	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Se preocupou demais com diferentes coisas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dificuldade em relaxar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ficou tão agitado(a) que foi difícil ficar parado(a)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ficou facilmente aborrecido(a) irritado(a)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sentiu-se com medo, como se algo ruim pudesse acontecer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>