



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA  
MESTRADO EM FISIOTERAPIA

**ANÁLISE DO LIMIAR DE SENSIBILIDADE DOLOROSA À  
PRESSÃO EM MULHERES COM CEFALEIA PRIMÁRIA DURANTE  
AS FASES DO CICLO MENSTRUAL**

GABRIELA ALMEIDA DA SILVA

RECIFE | 2015

GABRIELA ALMEIDA DA SILVA

**ANÁLISE DO LIMIAR DE SENSIBILIDADE DOLOROSA À  
PRESSÃO EM MULHERES COM CEFALÉIA PRIMÁRIA DURANTE  
AS FASES DO CICLO MENSTRUAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

**Linha de Pesquisa:** Instrumentação e intervenção fisioterapêutica

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniella Araújo de Oliveira

**Coorientador:** Prof. Dr. Eduardo José Nepomuceno Montenegro.

**RECIFE | 2015**

Ficha catalográfica elaborada pela  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S586a Silva, Gabriela Almeida da.  
Análise do limiar de sensibilidade dolorosa à pressão em mulheres com cefaleia primária durante as fases do ciclo menstrual / Gabriela Almeida da Silva. – 2015.  
102 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Daniella Araújo de Oliveira.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Recife, 2015.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Cefaleia. 2. Transtornos de enxaqueca. 3. Cefaleia do tipo tensional. 4. Medição da dor. I. Oliveira, Daniella Araújo de (Orientadora). II. Título.

616.07            CDD (23.ed.)            UFPE (CCS2016-192)

**ANÁLISE DO LIMIAR DE SENSIBILIDADE DOLOROSA À  
PRESSÃO EM MULHERES COM CEFALEIA PRIMÁRIA DURANTE  
AS FASES DO CICLO MENSTRUAL**

**GABRIELA ALMEIDA DA SILVA**

**APROVADA EM: 29/07/2015**

**ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> DANIELLA ARAÚJO DE OLIVEIRA**

**COORIENTADOR: PROF DR EDUARDO JOSÉ NEPOMUCENO MONTENEGRO**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> GISELA ROCHA DE SIQUEIRA**

---

**PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> ANGÉLICA DA SILVA TENÓRIO**

---

**PROF DR MARCELO MORAES VALENÇA**

**Visto e permitido à impressão**

---

**Coordenadora do PPGFISIOTERAPIA**

Dedico este trabalho, com muito amor, aos que estiveram comigo em todos os momentos, me apoiando e dando forças para seguir em frente. Em especial ao meu pai, Marcos José da Silva, e minha mãe, Rosa Maria Almeida da Silva, que acreditam sempre no meu potencial e não me deixam esmorecer.

## RESUMO

**Introdução:** A avaliação da percepção dolorosa em seres humanos é fundamental para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e desenvolvimento de métodos de controle e manejo da dor. As alterações hormonais ocorridas durante o ciclo menstrual podem afetar diretamente o processo doloroso crânio facial em pacientes com cefaleia e influenciar o processo de cronificação da doença.

**Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo analisar o limiar doloroso à pressão nas diferentes fases do ciclo menstrual e comparar os limiares entre as mulheres com cefaleia e o grupo controle. **Métodos:** Trata-se de uma série de casos. Foram incluídas no estudo 39 mulheres com idade entre 18 e 30 anos ( $22 \pm 2$  anos), eutróficas. O algômetro (Wagner Force Dial) foi utilizado para graduar o limiar de dor à pressão nos pontos de acupuntura, no músculo trapézio, e nos ramos do nervo trigêmeo. Foram realizadas avaliações nas fases: menstrual (1° ao 3° dia), proliferativa (5° dia), ovulatória (14° dia) e lútea (22° dia) para todas as participantes do presente estudo. **Resultados:** Houve diferença entre as fases do ciclo menstrual apenas no grupo que não utiliza anticoncepcional, nos pontos VG20, no grupo CTT, entre fase menstrual e lútea ( $p=0,044$ ) e menstrual e proliferativa ( $p=0,022$ ); e no ponto IG4D, no grupo migrânea, entre as fases menstrual e lútea ( $p=0,018$ ) e menstrual e ovulatória ( $p=0,014$ ). Houve correlação negativa entre o limiar doloroso no ponto VG20 na fase lútea e a frequência das crises de cefaleia ( $p=0,012$ ;  $r=-0,396$ ) e com o MIDAS ( $p=0,16$ ;  $r=-0,383$ ). O ponto IG4 direito na fase lútea está correlacionado à frequência das crises de cefaleia ( $p=0,002$ ;  $r=-0,478$ ). O ponto IG4 direito na fase ovulatória está correlacionado a frequência das crises de cefaleia ( $p=0,013$ ;  $r=-0,396$ ). **Conclusão:** mulheres com cefaleia apresentaram menores médias de limiar de percepção dolorosa em comparação ao grupo saudável em todos os pontos avaliados. Foi identificada diferença significativa na variação do limiar de desconforto na migrânea no ponto IG4 direito e na CTT no ponto VG20 no grupo que não utiliza anticoncepcional, sendo a fase menstrual a menos sensível. O limiar de desconforto desses pontos está correlacionado positivamente com a frequência de crises de cefaleia.

**Palavras-chave:** Cefaleia. Transtornos de enxaqueca. Cefaleia do tipo tensional. Medição da dor.

## ABSTRACT

**Introduction:** The assessment of pain perception in humans is important for the understanding of the pathophysiology and development of methods of control and pain management. The hormonal changes during the menstrual cycle can directly affect the process painful craniofacial in patients with headache and influence the chronicity of the disease process. **Objective:** This study aims to analyze the pain threshold to pressure during the different phases of the menstrual cycle and compare the thresholds among women with migraine and the control group. **Methods:** This is a series of cases. The study included 39 women aged between 18 and 30 years ( $22 \pm 2$  years), eutrophic. The algometer (Wagner Force Dial) was used to measure the pain threshold to pressure on acupuncture points in the trapezius muscle, and branches of the trigeminal nerve. Evaluations were carried out in phases: menstrual (1st to 3rd day), proliferative (5th day), ovulatory (14th day) and luteal (22th day) for all participants of this study. **Results:** There was difference between the phases of the menstrual cycle only in the group that does not use contraceptives, on the VG20 point in the CTT group, between menstrual phase and luteal ( $p = 0.044$ ) and menstrual and proliferative ( $p = 0.022$ ); and on IG4D point, in migraine group between menstrual phases and luteal ( $p = 0.018$ ) and menstrual and ovulation ( $p = 0.014$ ). There was a negative correlation between pain threshold in VG20 point in the luteal phase and the frequency of headache attacks ( $p = 0.012$ ,  $r = -0.396$ ) and the MIDAS ( $p = 0.16$ ;  $r = -0.383$ ). The right IG4 point in the luteal phase is correlated to the frequency of headache attacks ( $p = 0.002$ ,  $r = -0.478$ ). The right IG4 point in the ovulatory phase is correlated the frequency of headache attacks ( $p = 0.013$ ,  $r = -0.396$ ). **Conclusion:** Women with migraine had lower mean pain perception threshold compared to the healthy group in all points assessed. There was a significant difference in the variation of discomfort thresholds in migraine on the right IG4 point in CTT and on the VG20 point in the group not using contraception, with the menstrual phase the least sensitive. The discomfort level of these points is positively correlated with the frequency of headache attacks.

**Keywords:** Headache. Migraine Disorders. Tension-type headache. Pain measurement.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

CGRP – Calcitonin Gene Related Peptide  
NMDA - N-Metil D-aspartato  
PET - Positron Emission Tomography  
ERK –Extracellular-signal-Regulated Kinase  
QST - Quantitative Sensory Testing  
ASC –Allodynia Symptom Checklist  
LH - hormônio luteinizante  
FSH - Hormônio folículo estimulante  
GnRH –Gonadotropin-Releasing Hormone  
ICHD–International Classification of Headache Disorders  
MIDAS - Migraine Disability Assessment Scale  
IG4– (Hegu) Intestino grosso 4  
F3– (Taichong) Fígado 3  
P7– (Lieque) Pulmão 7  
VG20– (Baihui) Vaso Governador 20  
VB20– (Fengchi) Vesícula Biliar 20  
mm - milímetros  
V1 - Nervo oftálmico  
V2 - Nervo maxilar  
V3 - Nervo mandibular  
Kg/cm<sup>2</sup> – Kilograma por centímetro quadrado  
SPSS - Statistical Package for the Social Sciences  
CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
CTT – Cefaleia do Tipo Tensional  
IC – Intervalo de confiança  
CNPQ - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e tecnológico

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Flutuações hormonais durante o ciclo menstrual normal.....	17
Figura 2. Algômetro Wagner Force Dial.....	31
Figura 3. Pontos de avaliação para os ramos do nervo trigêmeo.....	32
Figura 4. Ponto de acupuntura VG20 (baihui).....	33
Figura 5. Ponto de acupuntura P7 (lieque).....	33
Figura 6. Ponto de acupuntura VB20 (fenguichi).....	34
Figura 7. Ponto de acupuntura IG4 (Hegu).....	34
Figura 8. Ponto de acupuntura Ftaichong).....	35
Figura 9. Localização anatômica do músculo trapézio (fibras superiores).....	35

# SUMÁRIO

---

1.	APRESENTAÇÃO	12
2.	INTRODUÇÃO	13
3.	REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1	Sensibilização central e periférica e sua relação com o estrogênio	14
3.2	Influência hormonal na percepção dolorosa	15
3.3	Relação entre a modulação da dor e os hormônios sexuais	18
3.4	Hormônios sexuais e cefaleia	19
3.5	Limiar doloroso mecânico na cefaleia	21
3.6	Acupuntura no tratamento da migrânea	21
3.7	Pontos de acupuntura para o tratamento da cefaleia	22
3.8	Instrumentos para avaliação da alodinia	24
4.	HIPÓTESES DO ESTUDO	24
5.	OBJETIVOS	24
5.1	Objetivo Geral	25
5.2	Objetivos Específicos	25
6.	MÉTODOS	25
6.1	Protocolo da revisão sistemática:	25
6.2	Artigo original	27
6.2.1	Delineamento do estudo	27
6.2.2	Local e período do estudo	27
6.2.3	População do estudo	28
6.2.4	Critérios de Elegibilidade	28
6.2.4.1	Critérios de inclusão:	28
6.2.4.2	Critérios de exclusão:	29
6.2.5	Definição e Operacionalização das Variáveis	29
6.2.5.1	Variáveis dependentes	29
6.2.5.2	Variáveis independentes	29
6.2.5.3	Definições de variáveis	29
6.2.6	Procedimentos para coleta de dados	30
6.2.6.1	Checklist de Sintomas da Alodinia cutânea (ASC)	30
6.2.6.2	Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS)	31
6.2.6.3	Diário de cefaleia	31
6.2.6.4	Avaliação dos limiares de sensibilidade à pressão	31
6.2.6.4.1	Localização dos pontos	32
6.2.7	Processamento e análise dos dados	36
6.2.7.1	Processamento dos dados	36
6.2.7.2	Análise dos dados	36

6.2.8 Aspectos éticos .....	37
7. RESULTADOS .....	37
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	38
REFERÊNCIAS .....	40
APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	47
APÊNDICE II – FICHA DE EXAME NEUROLÓGICO .....	49
APÊNDICE III – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA .....	51
ANEXO I – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA .....	85
ANEXO II – ARTIGO DE REVISAO DA LITERATURA .....	88

## **1. APRESENTAÇÃO**

Esta dissertação foi desenvolvida com o apoio do grupo de pesquisa Neurofisioterapia clínica e experimental, na linha de pesquisa em cefaleia, no Laboratório de Eletrotermofototerapia do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Os estudos realizados nessa linha de pesquisa têm como objetivo: (I) entender como os mecanismos centrais e periféricos atuam na origem da cefaleia, (II) identificar a relação existente entre as alterações musculoesqueléticas e a presença de cefaleia e (III) verificar as repercussões das alterações musculoesqueléticas na conduta fisioterapêutica dos pacientes com cefaleia.

A presente dissertação enquadra-se na linha de pesquisa Instrumentação e intervenção fisioterapêutica, do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Tem como proposta analisar a influência da dinâmica hormonal na percepção dolorosa em mulheres com e sem cefaleia.

Os dados obtidos resultaram em algumas contribuições científicas, como: (I) apresentação de um pôster no XXVIII Congresso Brasileiro de Cefaleia (Aracaju / Outubro 2015), (II) um artigo de revisão “Há relação entre flutuação hormonal e percepção dolorosa durante o ciclo menstrual em mulheres com e sem cefaleia? Uma revisão” a qual foi submetido à Revista Headache Medicine, conceito B5 para a área 21 da CAPES, (III) uma revisão sistemática “Eficácia da acupuntura auricular para o alívio da dor em pacientes com cefaleia: revisão sistemática”, que será submetido à Revista The Journal of Alternative and Complementary Medicine, conceito B1 para a área 21 da CAPES, (IV) e um artigo original “Análise do limiar de sensibilidade dolorosa à pressão em mulheres com e sem cefaleia durante as fases do ciclo menstrual”, que será submetido à revista Headache, conceito A2 para a área 21 da CAPES.

Atendendo às normas vigentes do Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco para elaboração da dissertação, no presente exemplar, os resultados obtidos são apresentados no formato de artigo original.

## **2. INTRODUÇÃO**

A diferença entre os sexos na percepção dolorosa craniofacial sugere uma possível influência dos hormônios gonadais no processo doloroso. O estrogênio pode agir em células neuronais ou gliais, que detêm receptores estrogênicos, na região do tronco cerebral, de importância primária no processamento da dor craniofacial. A localização dos receptores do estrogênio no núcleo trigeminal espinal sustenta a ideia da modulação pelo estrogênio da neurotransmissão pela via dolorosa trigeminal, desenvolvendo um importante papel na fisiopatologia da cefaleia (FENZI; RIZZUTO, 2011).

Os exames de neuroimagem têm contribuído para o entendimento do papel do sistema trigeminovascular nos mecanismos fisiopatológicos da migrânea (MOULTON; BURSTEIN, et al., 2008). Um estudo de tomografia por emissão de pósitrons (PET) identificou uma ativação na região dorsolateral esquerda da ponte, durante uma crise aguda de migrânea, e desativação da região do lado oposto pontina (AFRIDI; GIFFIN et al., 2005). Outro estudo com ressonância magnética funcional mostrou que há uma maior ativação no córtex cingulado anterior em pacientes com migrânea sem aura durante um estímulo térmico nociceptivo moderado, e uma redução da atividade do córtex somatosensorial secundário, bilateralmente, em estímulo intenso nociceptivo térmico. Houve também uma correlação significativa entre a ativação pontina e a incapacidade relacionada à cefaleia (RUSSO; TESSITORE et al., 2012).

Os pacientes migranosos frequentemente desenvolvem alodinia cutânea, que é definida como uma percepção de dor ou desconforto em resposta a um estímulo que não seja nociceptivo aplicado à pele normal (LIPTON; BIGAL et al., 2008). Além disso, a alodinia demonstra ser um preditor da cronificação da migrânea e representa a manifestação sintomática da sensibilização central das vias nociceptivas (LOUTER; BOSKER et al., 2013) que ocorre em decorrência da repetição de crises migranosas (BIGAL; LIPTON, 2008; COOKE; ELIASZIW et al., 2007).

Estudos apontam que a dinâmica hormonal tem um papel importante em doenças crônicas como cefaleia, disfunção temporomandibular e dor crônica

(MARTIN, 2009). No entanto, ainda não existe um consenso. Alguns estudos sugerem que as fases do ciclo menstrual não influenciam a sensibilidade dolorosa térmica e à isquemia em mulheres saudáveis (KLATZKIN; MECHLIN et al., 2010; KOWALCZYK; EVANS et al., 2006) como também, que não há diferença clinicamente relevante na sensibilidade mecânica pressórica durante o ciclo menstrual (BALTER, MOLNER et al., 2013; KOWALCZYK, SULLIVAN et al., 2010). No entanto, outros autores demonstraram que os limiares elétricos variavam sistematicamente de acordo com as fases do ciclo (DE BRITO BARBOSA; DE OLIVEIRA GUIRRO et al., 2013).

Os estudos não apresentam um consenso sobre a percepção dolorosa de acordo com as variações hormonais durante o ciclo menstrual. Diante do exposto, esta revisão tem como objetivo fazer um levantamento das publicações mais importantes sobre a influência dos hormônios sexuais no mecanismo de percepção dolorosa.

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 Sensibilização central e periférica e sua relação com o estrogênio**

A sensibilização periférica ocorre quando há um estado onde as aferências primárias dos neurônios nociceptivos possuem maior capacidade de resposta a estímulos externos no local de origem da lesão ou inflamação. Essas alterações podem ser manifestadas com a diminuição dos limiares de ativação (LEVY; STRASSMAN, 2002). Já a sensibilização central ocorre em razão dos neurônios nociceptivos do corno dorsal da medula espinhal apresentarem aumento da excitabilidade e da capacidade de resposta a estímulos aferentes, e também ampliação dos campos receptivos além do local original da lesão ou inflamação. Podendo causar o desenvolvimento de dor espontânea, hiperalgesia, e alodinia (CUADRADO, YOUNG et al., 2008). A manifestação clínica é representada pelo aumento da sensibilidade cutânea, e está associada ao gênero feminino, frequência da cefaleia e índice de massa corporal (BIGAL, ASHINA et al., 2008).

A alodinia cutânea facial representa uma manifestação da sensibilização ao nível do núcleo trigeminal caudal (BURSTEIN, CUTRER et al., 2000). Acredita-se

que a hiperexcitabilidade de estímulos sinápticos aferentes na medula espinhal resultam de liberação induzida por estimulação de vários neuropeptídeos, como o CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), liberação de glutamato e ação no receptor de NMDA (N-metil D-aspartato). Um estudo mapeou as mudanças indicativas de sensibilização central ao nível do neurônio de segunda ordem, demonstrando que são semelhantes para a alodinia mecânica primária (aumento da resposta ao estímulo doloroso no local da lesão) e secundária (se estende para áreas adjacentes da lesão) (MAINERO, ZHANG et al., 2007).

A relação entre os hormônios sexuais esteróides, como o estrogênio, e alodinia facial ocorre devido à localização anatômica dos receptores do estrogênio que se encontram na região intraganglional do trigêmeo. Acredita-se que tal interação possa alterar a resposta do sistema no gânglio trigeminal. Estudos que utilizam a PET (Positron emission tomography) realizaram a medida de estrógeno em humanos (LIDSTROM, BONASERA et al., 1998; WU, TAKI et al., 2012) e encontraram alta concentração de estrógeno no tálamo pulvinar, região relacionada ao aumento da sensibilidade dolorosa em pacientes com migrânea (BURSTEIN, JAKUBOWSKI et al., 2010; FAIR, COHEN et al., 2009).

A sensibilização intraganglional pode funcionar em conjunto com a sensibilização central na generalização da dor durante o curso da dor trigeminal. Talvez o estrogênio possa ampliar, por meio da sensibilização secundária, a área sensibilizada via ERK (sinal regulador quinase extracelular) e ativação do gânglio trigeminal (LIVERMAN, BROWN et al., 2009; YU, LI et al., 2010; AMANDUSSON; BLOMQUIST, 2010; MARTIN, LEE et al., 2007; PURI, BELLINGER et al., 2011).

### **3.2 Influência hormonal na percepção dolorosa**

O início do ciclo menstrual é marcado pela degeneração e descolamento do endométrio na menstruação, causada pela baixa concentração de estradiol e progesterona ilustrados na Figura 1. Essa fase é denominada fase folicular. A ovulação ocorre após o aumento da concentração do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH). A diminuição desses hormônios (LH e FSH) marca o início da fase lútea, quando ocorre a secreção da progesterona pelo corpo lúteo.

O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que é sintetizado por células neurosecretoras no hipotálamo, estimula a liberação do FSH (estimula a produção do estrogênio por suas células foliculares) e LH (estimula células foliculares e o corpo lúteo a produzirem progesterona). A regulação envolve *feedback* positivo e negativo durante o ciclo menstrual. Esse hormônio regula negativamente a síntese tônica de GnRH através de receptores nas células GnRH. Estas mudanças cíclicas de estradiol podem estar associadas ao aumento da prevalência da migrânea após a puberdade (MacGREGOR; FRITH, et al., 2006).

O estradiol pode modular a atividade eletrofisiológica e morfológica através de receptores que são amplamente distribuídos pelo cérebro, com altas concentrações no hipotálamo (LAFLAMME; NAPPI, et al. 1998). Pode influenciar também o sistema neuroquímico que regula vários aspectos da dor. A administração de estradiol foi associada ao aumento do receptor opióide no tálamo, hipotálamo e no núcleo da amígdala. Durante a fase de alto estradiol e baixa progesterona, a dor sustentada induziu a ativação do sistema de opióides endógenos, e na fase de baixo estradiol e baixa progesterona, houve uma redução da ativação desse sistema de neurotransmissão, associado à elevadas taxas de dor (SMITH; STOHLER et al., 2006).

Mulheres com dor crônica relatam mais dor no início do ciclo menstrual (5 primeiros dias) (HELLSTROM; ANDERBERG, 2003). A alteração dos níveis hormonais ocorrida durante o ciclo menstrual pode ser responsável pela diferença na percepção dolorosa entre os sexos (FILLINGIM; NESS, 2000; RILEY III; ROBINSON et al., 1998).

Percebe-se que há uma relação entre o nível de progesterona no limiar e intensidade de dor. Stening e colaboradores que avaliaram o limiar doloroso ao frio de acordo com a fase do ciclo menstrual em mulheres saudáveis, eumenorréicas. Eles encontraram uma redução da intensidade da dor durante a elevação da progesterona e do estrógeno. O limiar doloroso foi maior durante a fase lútea (STENING; ERIKSSON et al., 2007). Outro estudo verificou que o limiar doloroso ao frio foi menor na fase menstrual (fase folicular inicial) e maior durante a ovulação (fase lútea inicial) (TEEPKER; PETERS et al., 2010).

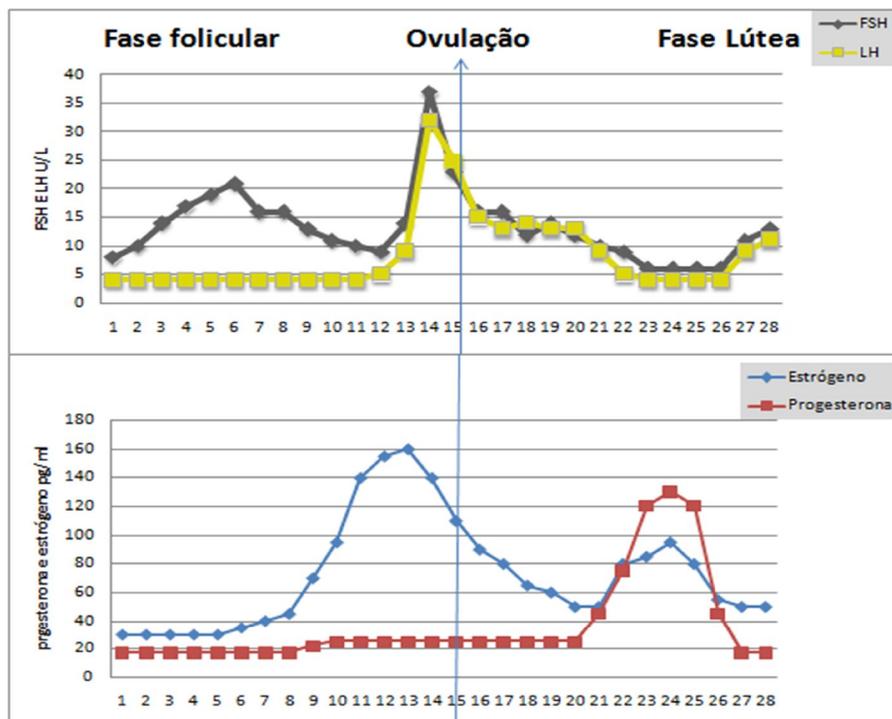
Kowalczyk; Evans et al. (2006) estudando limiar doloroso ou tolerância ao frio entre mulheres que fazem uso ou não de anticoncepcional não encontraram

diferença significativa em função da fase do ciclo menstrual e não houve correlação estatística entre os níveis de estradiol ou progesterona e o limiar doloroso.

Outro estudo realizado na Suécia avaliou o limiar doloroso térmico e mecânico através do QST ( Quantitative Sensory Testing) em mulheres submetidas a altas doses de estradiol durante a fertilização *in vitro*, e não encontrou nenhuma mudança na percepção dolorosa atribuída às alterações de concentração do estradiol. Entretanto esse tipo de estudo apresenta como limitação a ansiedade e estresses dessas participantes que estão sendo submetidas à fertilização, podendo resultar em interferência da percepção dolorosa (STENING; BERG et al., 2012).

Por outro lado, quando avaliada a sensibilidade elétrica, foi observado que mulheres que utilizam contraceptivo oral apresentam maior limiar de sensibilidade quando o estrogênio estava elevado (fase ovulatória e pré-menstrual). O contraceptivo oral está relacionado a um equilíbrio no limiar motor (valor mínimo de corrente elétrica necessário para gerar contração muscular), de sensibilidade e de dor, durante as fases do ciclo menstrual, exceto na fase pré-menstrual, quando ocorre a diminuição do estrogênio (DE BRITO BARBOSA; DE OLIVEIRA GUIRRO et al., 2013).

No estudo de Nisenblat et al. (2010), houve uma correlação estatística positiva entre limiares acima do fisiológico de estradiol e a resposta dolorosa ao calor.



**Figura 1.** Flutuações hormonais durante o ciclo menstrual normal.

Fonte: Adaptado de (STACHENFELD et al., 2014)

### 3.3 Relação entre a modulação da dor e os hormônios sexuais

A modulação da dor condicionada é definida como a inibição de um estímulo doloroso por um segundo estímulo doloroso (TEEPKER; KUNZ et al., 2014; YARNITSKY, AREND-NIELSEN et al., 2010). A deficiência na inibição dessa modulação indica uma piora da via descendente antinociceptiva, e aumentam os riscos de se desenvolver uma dor crônica (PIELSTICKER, HAAG et al., 2005). Existem evidências que apontam que deficiências nos mecanismos de modulação estão relacionados à dor na musculatura craniofacial (DE TOMMASO; DIFRUSCOLO et al., 2007).

Um estudo analisou a inibição da modulação da dor condicionada em mulheres com migrânea nas diferentes fases do ciclo menstrual através dos limiares dolorosos para estimulação eletrocutânea e estímulo térmico tônico. Isto é, houve uma constante normalidade da inibição da modulação da dor durante o ciclo em mulheres migranosas (TEEPKER; KUNZ et al., 2014). Outros estudos também encontraram resultados semelhantes em pacientes com migrânea episódica, ou

seja, não apontaram dano da inibição da modulação (DE TOMMASO, SARDARO et al., 2007; PERROTTA; SERRAO et al., 2009).

Esses resultados são contraditórios aos estudos de Rezaii e colaboradores (2012) em que a percepção da dor foi reduzida pela modulação da dor condicionada em todas as fases do ciclo menstrual. Todavia, a inibição da dor foi mais efetiva na fase ovulatória quando o estrogênio está elevado e a progesterona reduzida. Houve a mensuração do limiar doloroso mecânico no músculo masseter antes, durante e após o teste pressórico ao frio.

A ingestão do contraceptivo oral foi associada a níveis mais elevados de limiar doloroso pressórico (VIGNOLO; VEDOLIN et al., 2008). Usuárias de contraceptivo oral possuem limiar pressórico à dor do músculo temporal influenciado pelo ciclo menstrual, sendo maior na menstruação e menor na fase folicular (DROBEK; SCHOENAERS et al., 2002).

### **3.4 Hormônios sexuais e cefaleia**

Existem algumas evidências sobre a influência dos hormônios sexuais na cefaleia, como o fato de haver maior prevalência da migrânea no sexo masculino antes da puberdade (MORTIMER; KAY et al., 1992) e maior prevalência no sexo feminino após a puberdade (LIPTON; STEWART et al., 2001). A menarca precoce também está relacionada a uma maior prevalência de cefaleia (AEGIDIUS; ZWART et al., 2011). Outro aspecto que deve ser levado em consideração é a percepção dolorosa na infância, que foi analisado por uma revisão sistemática recente em que não se encontrou diferença na percepção dolorosa entre os gêneros nessa faixa etária (BOERNER; BIRNIE et al., 2014). Já na fase adulta, mulheres relatam uma menor média no limiar doloroso mecânico em comparação aos homens (CHESTERTON; BARLAS et al., 2003).

Acreditava-se que o uso do contraceptivo oral podia agravar ou desencadear o surgimento da cefaleia. Porém, uma revisão sistemática não encontrou uma relação forte de causa e efeito entre o uso de contraceptivo oral e cefaleia. No entanto, os autores encontraram que mulheres que possuem o histórico familiar de cefaleia associado ao uso do contraceptivo têm maior risco de exacerbação da cefaléia (LODER, BUSE et al., 2005).

A comparação da percepção dolorosa entre pacientes com migrânea e pacientes sem migrânea no período interictal não tem recebido muita atenção. Em um estudo que avaliou em 20 mulheres com migrânea (sendo 10 exclusivamente com aura) e 20 sem migrânea, o limiar de dor à estimulação elétrica sobre a região tibial e a região trigeminal, encontrou-se menores limiares dolorosos na região trigeminal em relação às áreas periféricas, e não houve diferença entre o grupo com e sem aura (GIERSE-PLOGMEIER; COLAK-EKICI et al., 2009).

Sugere-se que níveis elevados de estrógeno ofereçam alguma proteção para a migrânea, poisas crises da migrânea são mais comuns durante a fase lútea inicial quando há uma queda do estrógeno (MARTIN; HOULE et al., 2007). Alguns estudos mostram que há um aumento na incidência dos ataques de migrânea durante o período menstrual, quando também ocorre uma diminuição dos níveis de estrógeno (MacGREGOR; FRITH et al., 2006; TEEPKER; KUNZ et al., 2014).

No período em que há uma elevação dos níveis de progesterona sérica, as crises de cefaleia são menos frequentes. É possível que a presença de progesterona durante a fase lútea tardia possa fornecer um benefício modesto de prevenção das cefaleias. A fase menstrual (estrogênio e progesterona estão em baixa concentração) representa o período em que as cefaleias são mais frequentes, incapacitantes e de maior intensidade; também há o maior uso de medicação analgésica para a crise de cefaleia (MARTIN; WERNKE et al., 2005).

Apenas dois estudos analisaram a alteração do limiar doloroso de acordo com o ciclo menstrual em mulheres com cefaleia. O estudo de Teepker e colaboradores (2011) determinaram os limiares dolorosos ao frio, calor, pressão e elétrico durante o ciclo menstrual. Com uma amostra de 13 mulheres sem migrânea euménorréicas e 26 migranosas, os resultados obtidos mostraram que o contraceptivo oral intensificou as características clínicas da migrânea no final da menstruação, e não houve influência no limiar doloroso no grupo migrânea. Em contrapartida, no estudo De Tommaso e colaboradores (2009) encontrou-se maior percepção dolorosa na fase pré-menstrual entre 9 migranosas sem aura euménorréicas e 10 controles saudáveis, através da análise das características dos potenciais evocados do laser CO<sub>2</sub>. O grupo migrânea apresentou potenciais evocados de laser aumentados.

### **3.5 Limiar doloroso mecânico na cefaleia**

Um estudo brasileiro encontrou redução dos valores dos limiares dolorosos mecânicos nos músculos frontal, temporal, trapézio superior nos grupos migrânea crônica e episódica em relação ao grupo controle. Não foram encontradas diferenças entre os grupos migrânea crônica e episódica (GROSSI et al., 2011). Em outra pesquisa do mesmo grupo, foram observados menores limiares mecânicos nos músculos trapézio superior, esternocleidomastoideo, suboccipital, levantador da escápula e escaleno anterior em mulheres com migrânea em relação aos controles saudáveis (FLORENCIO et al., 2015).

Outro estudo analisou 11 pontos no músculo trapézio superior bilateralmente em 20 mulheres com cefaleia do tipo tensional crônica, 20 pacientes com migrânea e 20 mulheres saudáveis, e o grupo cefaleia do tipo tensional apresentou menores limiares em relação aos outros grupos. Pacientes com migrânea apresentaram menores limiares em relação ao grupo controle (FERNANDEZ-DE-LAS-PENAS et al., 2009a). O mesmo autor realizou outra análise em 9 pontos sobre o músculo temporal em 15 mulheres com migrânea e 15 mulheres saudáveis. Foram encontrados menores limiares no grupo migrânea em todos os pontos analisados bilateralmente. (FERNANDEZ-DE-LAS-PENAS et al., 2009b).

No entanto, achados prévios não identificaram diferença em regiões extracefálicas. O grupo CTT obteve menores limiares no músculo trapézio em relação ao grupo controle, mas não houve diferença entre os grupos no valor do limiar da região do músculo tibial anterior (ASHINA et al., 2005).

### **3.6 Acupuntura no tratamento da migrânea**

A acupuntura é uma terapia com origem na medicina tradicional chinesa, na qual agulhas são inseridas na pele em determinados pontos específicos, os acupontos. De acordo com essa medicina tradicional, os acupontos são distribuídos ao longo de 14 meridianos que percorrem todo o corpo (MA et al., 2003).

Pouco se sabe sobre os mecanismos neurais da acupuntura. Alguns estudos com tomografia com emissão de pósitrons (PET) e imagem de ressonância magnética funcional (fMRI) têm fornecido os efeitos da acupuntura no cérebro, e elucidado o mecanismo de ação da acupuntura (SHEN, 2001; MAENAKA et al.,

2006; BROWN, C. A.; JONES, A. K., 2008; DOUGHERTY et al., 2008). A maior parte dos estudos prévios de neuroimagem em acupuntura têm utilizado sujeitos saudáveis. Apenas alguns estudos relataram a resposta da acupuntura em pacientes com algum tipo de doença (HUANG et al., 2010; HUANG et al., 2009; HUANG et al., 2007).

Os mecanismos de analgesia da acupuntura ocorrem pela estimulação dos sistemas fisiológicos de supressão da dor, especificamente o bloqueio segmentar ao nível medular ou pontino (trigeminal), o sistema supressor descendente e ainda através do sistema opióide do cérebro a partir da introdução de agulhas em pontos específicos (FILSHIE et al., 2002).

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos revelou que a acupuntura é um tratamento efetivo para a profilaxiada migrânea. As evidências disponíveis sugerem que a acupuntura seja tão eficaz quanto o tratamento profilático, e tenha poucos efeitos adversos (LINDE et al., 2009). Não há nenhuma evidência a respeito dos efeitos da acupuntura sobre intervenções sham.

A estimulação elétrica nos acupontos tem sido amplamente utilizada como uma alternativa para a acupuntura clássica. Os parâmetros elétricos (frequência, largura de pulso e intensidade, etc.) têm sido otimizados para produzirem efeitos analgésicos similares. Ambas as modalidades apresentam eficácia clínica, no entanto, pesquisas sugerem que elas atuem por mecanismos neurais diferentes. Por exemplo, as duas modalidades têm efeitos significativamente diferentes na eletroencefalografia, e liberação de neurotransmissores no sistema nervoso central (DAWIDSON et al., 1997).

### **3.7 Pontos de acupuntura para o tratamento da cefaleia**

Estudos de neuroimagem confirmam que os efeitos da eficácia clínica da acupuntura não se devem apenas a fatores psicológicos. Um estudo utilizou a tomografia por emissão de pósitrons / tomografia computadorizada (PET-CT) em pacientes com migrânea para investigar a especificidade do ponto de acupuntura. Os resultados mostraram que a estimulação dos pontos Waiguan (TE5), Yang Lingquan (GB34), e Fengchi (GB20), causa redução da dor e alteração do metabolismo em regiões cerebrais associadas à migrânea ou dor. A estimulação

desses pontos promoveu alterações no metabolismo no córtex orbitofrontal, ínsula, cortex cingulado posterior, para-hipocampo, hipocampo, pré-cúneo, córtex temporal medial (YANG, J. F. et al., 2012).

Outro estudo comparou as alterações de área cerebrais antes e após o acupuntura do ponto F3 e da acupuntura sham através de imagens de ressonância magnética funcional. Foi observado que o ponto F3 pode ativar ou desativar áreas cerebrais relacionadas à visão, movimento, sensação e analgesia (WU et al., 2014).

De acordo com a medicina tradicional chinesa, a acupuntura em pontos específicos é capaz de tratar determinados tipos de doenças. A estimulação dos acupontos IG4 (Hegu), ST36 (Zusanli) e GB36 (Waiqiu) regulam o hipotálamo e o sistema límbico (WU et al., 2002). O principal efeito da acupuntura do ponto IG4 é a desativação das áreas frontais, sendo considerado o principal ponto analgésico (YAN, et al. 2005). O ponto IG4 corresponde ao ramo superficial do nervo radial. Na prática clínica, é frequentemente utilizado no tratamento de distúrbios que envolvem o estado afetivo, como ansiedade e depressão, isto pode estar relacionado à desativação do córtex pré-frontal (FILSHIE et al., 2002). Outra análise feita pelo sistema de tomografia por emissão de pósitrons (PET) para medir o fluxo sanguíneo aumentado nas áreas cerebrais ativadas, observou que a estimulação manual do ponto IG4 desencadeia atividade nas regiões do hipotálamo, insula, giro anterior do cíngulo e cerebelo. Os dados sugeriram que o hipotálamo caracteriza-se por ser a área de expressão central estimulada pela acupuntura, e seria um elemento chave para mediar a eficácia analgésica da técnica (HSIEH et al., 2001). Outro estudo estimulou o ponto IG4 e através de imagem de ressonância magnética observou uma menor atividade de áreas do sistema límbico e estruturas subcorticais sugerindo uma modulação deste sistema (HUI et al., 2000).

O acuponto Baihui (VG20) é um acuponto situado no meridiano vaso governador, e está localizado no ponto mais alto da cabeça. Esse ponto é frequentemente utilizado para o tratamento da cefaleia, acidente vascular encefálico, tontura, e ansiedade (SATO, 2009; ZHAO et al., 2007). Estudos relatam que a estimulação no ponto VG20 aumenta a perfusão no córtex cerebral (KIM et al, 2013).

### **3.8 Instrumentos para avaliação da alodinia**

Vários métodos têm sido empregados no estudo da alodinia, como o QST que permite analisar os limiares dolorosos térmicos e mecânicos (BURSTEIN et al., 2000), filamentos de von Frey (COOKE et al., 2007) e limiar pressórico de dor para a alodinia mecânica (FERNANDEZ-DE-LAS-PENAS et al., 2008) . Apesar do QST ser considerado o exame padrão ouro para a identificação da alodinia cutânea, não é praticável sob condições clínicas e para estudos de base populacional por ser de alto custo.

Sendo assim, temos como alternativa utilizar como instrumento válido para o rastreamento da alodinia o *checklist* de sintomas da alodinia cutânea (ASC) (LIPTON; BIGAL et al., 2008) que foi adaptado transculturalmente para a população brasileira (FLORENCIO; CHAVES et al., 2012). Além disso, outra possibilidade de avaliação seria a algometria, um procedimento que requer não apenas a técnica de aplicação do avaliador mas também habilidade do paciente para fornecer uma resposta verbal consistente. O algômetro apresentou alta confiabilidade no mesmo dia [coeficiente correlação intraclasse = 0,91 (95% intervalo de confiança (CI), 0,82-0,97)] (CHESTERTON et al., 2007).

## **4. HIPÓTESES DO ESTUDO**

Mulheres com CTT apresentam menores limiares mecânicos que mulheres com migrânea.

O limiar de sensibilidade sofre alterações de acordo com a fase do ciclo menstrual.

## **5. OBJETIVOS**

A presente pesquisa teve como objetivos:

## 5.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi analisar a o limiar doloroso à pressão na área de inervação do nervo trigêmeo, no músculo trapézio, e em pontos de acupuntura específicos para o tratamento da cefaleia durante as diferentes fases do ciclo menstrual.

## 5.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar a população avaliada quanto aos aspectos antropométricos e características das cefaléias apresentadas;
- Comparar os valores dos limiares de dor entre as fases do ciclo menstrual:
  - Entre os grupos com cefaleia do tipo tensional e migrânea;
  - Entre os grupos com e sem anticoncepcional;
- Correlacionar estatisticamente os limiares de percepção dolorosa com as características clínicas da cefaleia.
- Mensurar a força da associação entre o uso do anticoncepcional oral e alodinia.

## 6 MÉTODOS

Este estudo teve como características metodológicas:

**6.1 Protocolo da revisão sistemática:** Eficácia da acupuntura auricular na melhora da qualidade de vida em pacientes com Migrânea

- **Pergunta condutora:** A acupuntura é eficaz na melhora da qualidade de vida em pacientes com migrânea?
- **Tipos de estudos:** Ensaios clínicos controlados e/ou randomizados
- **População:** Participantes do estudo têm que possuir o diagnóstico clínico de migrânea realizado por um neurologista, eutróficos, idade de 18 a 65 anos.

- **Tipos de intervenção:** Serão incluídos estudos que utilizem a acupuntura através da inserção de agulhas em pontos de acupuntura, pontos dolorosos, trigger points. Serão excluídos estudos que utilizem outro tipo de estimulação dos pontos de acupuntura sem a inserção da agulha (estimulação elétrica transcutânea, laser, moxa).
- **Grupo controle considerado:**
  - Sem tratamento: Outro tratamento para migrânea aguda ou tratamento de rotina
  - Intervenção sham: intervenção simulando o verdadeiro tratamento de acupuntura, considerando a penetração da agulha ou localização correta do ponto
  - Outro tratamento: drogas, terapias físicas, etc)
- **Métodos de Busca:** Foram consultadas as seguintes bases de dados sem restrição lingüística: MEDLINE, Scielo, Scopus, Web of Science, Cinahl, Bibliografia dos estudos encontrados. Estudos em andamento ou não publicados serão identificados pela busca no registro de ensaios clínicos (<http://clinicaltrials.gov/>). **Descritores (Mesh):** “Acupuncture”, “Migraine disorders”, “Quality of Life”, “Pain”. **Descritores (Desc):** “Acupuntura auricular”, “Transtornos de enxaqueca”, “Cefaleia do Tipo Tensional”, “Cefaleia”; **Descritores (CINAHL):** “Acupuncture, Ear”, “Migraine”, “Tension Headache”. “Headache”.
- **Seleção dos Estudos:** Todos os abstracts serão analisados e serão excluídos aqueles que forem claramente irrelevantes. O texto completo das outras referências será obtido e analisado. Todos os outros artigos incluídos serão analisados por dois avaliadores independentes. Desacordos serão resolvidos por um terceiro avaliador.
- **Extração dos dados:** Serão extraídos independentemente por dois avaliadores: critério diagnóstico, local, idade, sexo, número de pacientes

randomizados, tratados e analisados, razões de abandono, número, frequência e duração das sessões, detalhes do tratamento da acupuntura ( seleção dos pontos, numero, frequência e duração das sessões, alcance do Qi, treinamento e experiência do acupunturista), detalhes da intervenção controle ( técnica sham, tipo e dosagem das drogas).Se necessário, o autor será consultado para informações adicionais.

- **Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos:** Tabela cochrane
- **Comparação para análise:** acupuntura, acupuntura sham, tratamento profilático medicamentoso.
- **Desfecho primários:**Qualidade de vida (sf 36, MSQol)
- **Desfechos secundários:**Frequencia dos ataques migrânicos, Intensidade da dor (Von Korff chronic pain grade scale, Eva, diário de cefaleia), Incapacidade relacionada a cefaleia (MIDAS).

## **6.2 Artigo original**

### **6.2.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de estudo observacional.

### **6.2.2 Local e período do estudo**

Foi realizado no Laboratório de Eletrotermofototerapia do departamento de fisioterapia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, no período entre dezembro de 2013 a dezembro de 2014.

### **6.2.3 População do estudo**

A população foi composta por mulheres com o diagnóstico clínico de migrânea ou cefaleia do tipo tensional de acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos pela Sociedade Internacional de Cefaleia (ICHD beta version, 2013), e mulheres sem cefaleia.

Foi realizada uma triagem de estudantes de fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, matriculadas do primeiro ao décimo período. A população do estudo foi composta por 39 mulheres, média de 22 anos (IC 21-23 anos), sendo 19 migranosas e 15 cefaleia do tipo tensional episódica e 5 sem cefaleia.

### **6.2.4 Critérios de Elegibilidade**

#### **6.2.4.1 Critérios de inclusão:**

- Idade entre 18 a 30 anos;
- Eutróficas;
- Eumenorréicas;
- Para os grupos migrânea e cefaleia do tipo tensional:
  - Diagnóstico clínico de migrânea ou cefaleia do tipo tensional, de acordo com os critérios da ICHD versão beta (ICHD beta version, 2013), realizado por um médico neurologista.
  - Foram incluídas no grupo migrânea:
    - Migrânea pura (com aura, sem aura ou ambos);
    - Provável migrânea (com aura, sem aura ou ambos);
    - Migrânea mais cefaleia do tipo tensional;
    - Provável migrânea mais cefaleia do tipo tensional.
  - Para o grupo controle:
    - Mulheres que nunca tiveram cefaleia ao longo da vida, ou que apresentaram crises de cefaleia que não estavam associadas às características das cefaléias primárias e aquelas que não preenchiam os critérios para migrânea e CTT.

#### **6.2.4.2 Critérios de exclusão:**

- Doenças neurológicas e reumatológicas;
- Gestação;
- Uso de contraceptivo injetável ou adesivos;
- Amamentação nos últimos 6 meses.

### **6.2.5 Definição e Operacionalização das Variáveis**

#### **6.2.5.1 Variáveis dependentes**

- Limiar de dor à pressão
- Alodinia

#### **6.2.5.2 Variáveis independentes**

- Diagnóstico de cefaleia
- Uso do contraceptivo
- Fases do ciclo menstrual

#### **6.2.5.3 Definições de variáveis**

- Limiar de dor à pressão: variável quantitativa contínua que será definida pelo paciente, que informa ao pesquisador o momento em que a pressão aplicada pelo algômetro provoca sensação dolorosa.
- Alodinia: Variável categórica, definida como uma percepção de dor ou desconforto em resposta a um estímulo que não seja nocivo aplicado à pele normal, sendo classificada em leve, moderada e severa (BURSTEIN et al., 2000).
- Migrânea: um tipo de cefaleia primária caracterizada por dor geralmente unilateral, pulsátil, de intensidade moderada ou forte, exacerbada por atividades rotineiras, como caminhar ou subir escadas e associada com náusea, vômito, fotofobia ou fonofobia (ICHD beta version, 2013).

- Cefaleia do tipo tensional: Um tipo de cefaleia primária caracterizada por dor tipicamente bilateral, em aperto ou pressão. A dor não piora com a atividade de rotina física e não está associada à náusea (ICHD beta version, 2013).

### **6.2.6 Procedimentos para coleta de dados**

As participantes foram submetidas a uma triagem de acordo com os critérios de elegibilidade entre os alunos matriculados do primeiro ao décimo período no curso de fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. As voluntárias foram avaliadas por dois examinadores distintos. O primeiro examinador fez o procedimento de seleção das participantes, de acordo com os critérios de elegibilidade. As participantes consideradas elegíveis foram questionadas quanto ao interesse em participar do estudo. Após a explicação do estudo, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Em seguida, foram coletados os dados pessoais, o rastreamento da alodinia através do Allodynia Symptom Checklist (ASC) (LIPTON; BIGAL et al., 2008), avaliação do grau de impacto da cefaleia na qualidade de vida do indivíduo através do Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS). O segundo examinador, que foi cego em relação aos dados coletados pelo primeiro examinador, realizou a avaliação de sensibilidade cutânea à pressão. A avaliação da sensibilidade ocorreu em quatro etapas de acordo com as fases do ciclo menstrual. As fases folicular e lútea foram subdivididas nos seguintes intervalos de tempo: fase menstrual (dia 1 ao dia 3), proliferativa (dia 5±2), ovulatória (dia 14±2) e lútea (dia 22±2) para todas as participantes do presente estudo. O mesmo procedimento foi realizado com as participantes do grupo controle. As participantes foram orientadas a não utilizar medicamentos como relaxante muscular, analgésico ou antiinflamatório nas 24 horas anteriores à coleta dos dados.

#### **6.2.6.1 Checklist de Sintomas da Alodinia cutânea (ASC)**

Utilizado para categorizar o nível de alodinia, frequência e gravidade dos sintomas o Checklist de Sintomas da alodinia cutânea (ASC) que foi desenvolvido e adaptado transculturalmente para a população brasileira por (LIPTON et al., 2008; FLORENCIO et al., 2012). Este questionário investiga a frequência, dos principais sintomas da alodinia: sensibilidade e dor ao toque, ao deitar a cabeça no

travesseiro, a exposição ao frio e calor e dificuldade ao escovar e lavar o cabelo. Baseados nos escores a alodinia pode ser caracterizada como ausente, suave, moderada ou grave.

Este questionário é composto por 12 questões que são pontuadas de 0 (nunca, raramente, ou não se aplica a mim), 1 (menos do que a metade do tempo), e 2 (metade do tempo ou mais), alcançando uma pontuação que varia de 0 a 24. Sendo classificados como sem alodinia cutânea (aqueles que atingirem a pontuação entre 0 e 2) alodinia leve (entre 3 e 5), moderada (6 a 8) e grave ( $\geq 9$ ).

#### **6.2.6.2 Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS)**

O MIDAS foi desenvolvido para mensurar a incapacidade causada pela cefaléia num período de 3 meses por meio de cinco questões que quantificam os dias perdidos, ou com produtividade reduzida, em atividades laborais, escolares, domésticas e de lazer em função das dores de cabeça (STEWART, LIPTON et al., 2001). Esse questionário foi traduzido para o português do Brasil (FRAGOSO, 2002). O escore total do MIDAS é obtido a partir da soma de dias perdidos em cada um dos domínios, sendo categorizado em quatro níveis de gravidade:

- Grau I (0 a 5 dias) – Nenhuma ou pouca incapacidade
- Grau II (6 a 10 dias) – Leve incapacidade
- Grau III (11 a 20 dias) – Moderada incapacidade
- Grau IV ( 21 dias) – Intensa incapacidade

#### **6.2.6.3 Diário de cefaleia**

O diário foi utilizado para que a voluntária anotasse as características de suas crises à medida que elas fossem ocorrendo no período de um mês, anotando o dia, horário, intensidade, qualidade, localização e os fatores desencadeantes da dor.

#### **6.2.6.4 Avaliação dos limiares de sensibilidade à pressão**

O algômetro (Wagner Force Dial™, Wagner Instruments, Greenwich, CT) ilustrado na Figura 2, foi utilizado para graduar o limiar de dor à pressão através da aplicação de força sobre uma área predefinida (YLINEN, 2007). Limiar de dor à

pressão foi definido como a quantidade mínima de pressão necessária para a primeira sensação de dor, a unidade utilizada para a mensuração foi  $\text{Kg/cm}^2$ .

Para essa mensuração, a participante foi posicionada em decúbito dorsal com joelhos e quadris flexionados para a avaliação dos pontos IG4, F3, P7, VG20, músculo trapézio, e ramos do trigêmeo. Para a avaliação do ponto VB20, a paciente foi posicionada em decúbito ventral. Cada ponto foi testado três vezes, com intervalo de 5 minutos entre as aplicações. Os pontos foram marcados com caneta dermatográfica para localização posterior após o intervalo de tempo.

A aplicação do algômetro foi realizada em posição perpendicular nos acupontos IG4, F3, P7 e VB20, na área inervada pelo nervo trigêmeo, e no músculo trapézio bilateralmente e o VG20 sendo um único ponto. Durante a avaliação cada participante foi instruída a relaxar a musculatura, no momento da aplicação gradual de pressão através do algômetro até que a participante indicasse verbalmente que a pressão estava desconfortável. A voluntária foi orientada a não suportar a dor, e sim comunicar imediatamente qualquer sensação de incômodo local.



**Figura 2.** Algômetro Wagner Force Dial™

Fonte:

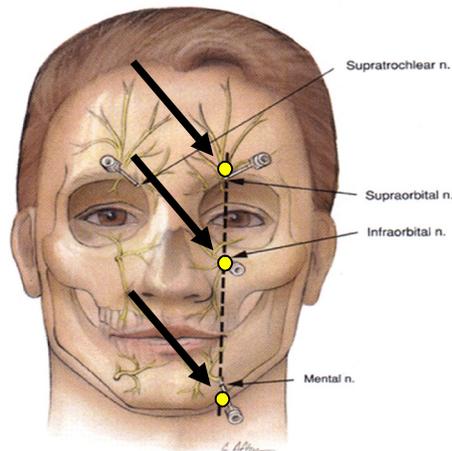
(<https://wagner.securesites.com/products/show.php?id=12184&sub=&type=923>)

#### **6.2.6.4.1 Localização dos pontos**

##### **Ramos do nervo trigêmeo**

A localização dos ramos do nervo trigêmeo está ilustrada na Figura 3. Está subdividida da seguinte maneira:

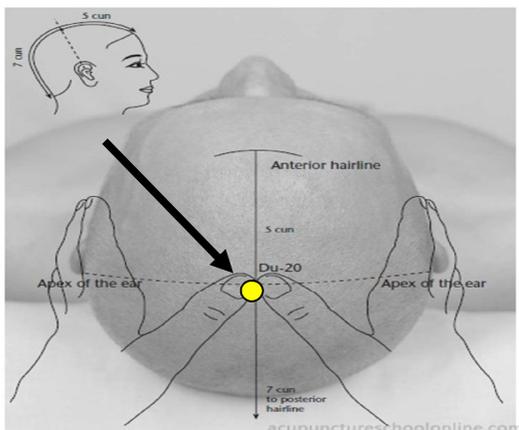
- Nervo oftálmico (V1): Ponto localizado sobre a pele no forâme supraorbital.
- Nervo maxilar (V2): Ponto localizado sobre a pele no forâme infraorbital.
- Nervo mandibular (V3): Ponto localizado sobre a pele no forâme mental, geralmente localizado entre o primeiro e segundo dente premolar no osso da mandíbula.



**Figura 3.** Pontos de avaliação para os ramos do nervo trigêmeo. Adaptado de: (NETTER, 2010).

### Acuponto VG20 (baihui)

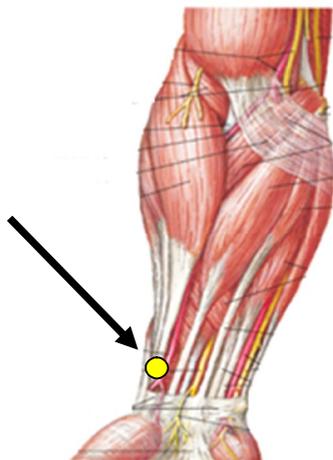
Situa-se no ápice da cabeça, na intersecção da linha mediana do corpo com a linha que parte do eixo vertical das duas orelhas.



**Figura 4.** Ponto de acupuntura VG20 (baihui)

### Acuponto P7 (lieque)

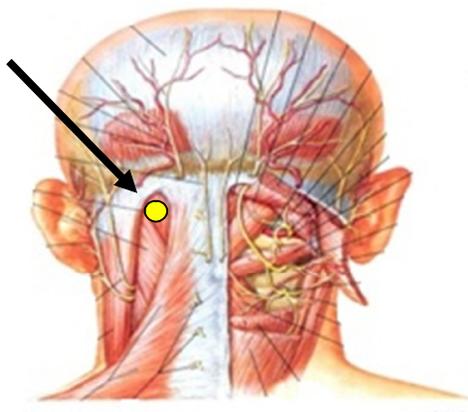
Está localizado na região radial do antebraço, na margem do rádio, aproximadamente à 3 cm da prega transversa do punho. Entre os tendões do músculo braquiorradial e músculo abdutor longo do polegar, depressão proximal da apófise estilóide do rádio.



**Figura 5.**Ponto de acupuntura P7 (lieque)Adaptado de: (NETTER, 2010).

### Acuponto VB20 (fengchi)

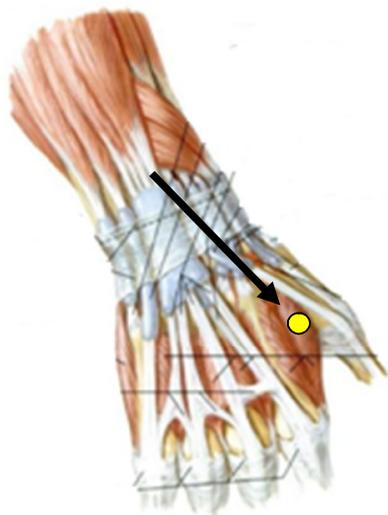
Está localizado no músculo semi-espinhal da cabeça, entre as origens dos músculos esternocleidomastóideo e trapézio.



**Figura 6.**Ponto de acupuntura VB20 (Fengchi) Adaptado de: (NETTER, 2010).

### Acuponto IG4 (hegu)

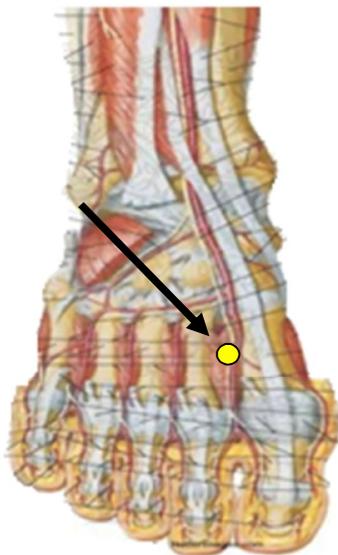
O acuponto IG4 (hegu) está localizado no dorso da mão, radialmente na parte média do segundo metacarpiano, entre 1º e o 2º osso metacarpiano, sobre o músculo adutor do polegar.



**Figura 7.**Ponto de acupuntura IG4 (hegu). Adaptado de: (NETTER, 2010).

### Acuponto F3 (taichong)

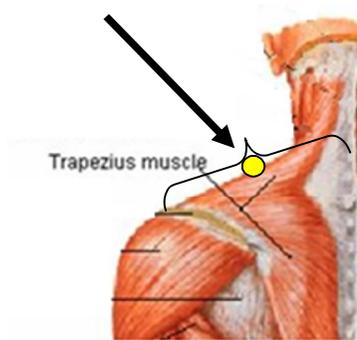
Está localizado entre o 1º e o 2º metatarsianos, entre os tendões do músculo extensor curto e extensor longo do hálux.



**Figura 8.**Ponto de acupuntura F3 (taichong). Adaptado de: (NETTER, 2010).

## Músculo trapézio

O local avaliado situa-se no ponto médio entre o processo espinhoso da vértebra C7 e o acrômio.



**Figura 9.** Localização anatômica do músculo trapézio (fibras superiores)

Adaptado de:(NETTER, 2010)

## 6.2.7 Processamento e análise dos dados

### 6.2.7.1 Processamento dos dados

A digitação do banco de dados foi realizada no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0.

### 6.2.7.2 Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada pelo software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0. Inicialmente, foram realizadas análises de caráter descritivo, através de medidas de tendência central e de dispersão, e seus respectivos intervalos de confiança. Em seguida foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov ( $p > 0,05$ ) para avaliar a distribuição normal das variáveis quantitativas. Mann-Whitney U test foi utilizado para a comparação de tendência central do limiar mecânico de desconforto e dor de duas amostras independentes. Para a análise de medidas repetidas utilizou-se o teste de Friedman e o post-hoc de Wilcoxon para a

comparação de variáveis entre dois grupos emparelhados. Para a correlação entre os limiares dolorosos e as características clínicas da cefaleia utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman. Para mensurar a força da associação entre o uso do anticoncepcional oral e alodinia, foram calculados o odds ratio (OR), 95% de intervalo de confiança (IC), e o teste estatístico qui-quadrado para estabelecer significância. Foi adotado o nível de significância em  $p < 0,05$ .

#### **6.2.8 Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE 23787613.0.0000.5208), de acordo com a Resolução 196/96, da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa do Ministério da Saúde, órgão que regula as pesquisas envolvendo seres humanos.

As participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram informadas sobre os propósitos da pesquisa. A participação neste estudo foi voluntária.

### **7. RESULTADOS**

- Foram comparados os valores dos limiares de dor entre as fases do ciclo menstrual:
  - Entre os grupos com cefaleia do tipo tensional e migrânea: Foi encontrado maior limiar doloroso no grupo migrânea ( $n=19$ ) em relação ao grupo CTT ( $n=15$ ) nos pontos VG20 ( $p=0,02$ ) e Músculo trapézio esquerdo ( $p=0,01$ ) na fase lútea, e maior limiar no grupo CTT no ponto V1 direito ( $p=0,03$ ). O grupo migrânea apresentou diferença entre as fases menstrual e ovulatória ( $0,14$ ) e menstrual e lútea ( $p=0,18$ ). O grupo CTT apresentou diferença entre as fases no ponto VG20. Houve diferença entre as fases menstrual e proliferativa ( $p=0,022$ ) e entre menstrual e lútea ( $p=0,044$ )
  - Entre os grupos com e sem anticoncepcional: O grupo sem anticoncepcional apresentou maiores limiares em relação ao grupo anticoncepcional nos pontos V1 direito ( $p=0,018$ ), F3 esquerdo

( $p=0,049$ ), VB20 esquerdo ( $p=0,027$ ). O limiar doloroso apresentou variação significativa durante as fases do ciclo menstrual no grupo sem anticoncepcional nos pontos V2 esquerdo entre as fases menstrual e lútea ( $p=0,013$ ) e entre proliferativa e lútea ( $p=0,044$ ), e no ponto VG20 entre as fases menstrual e proliferativa ( $p=0,018$ ). No grupo sem anticoncepcional, houve diferença no ponto IG4 direito entre as fases menstrual e ovulatória ( $p=0,036$ ).

- Correlacionar estatisticamente os limiares de percepção dolorosa com as características clínicas da cefaleia: Houve correlação negativa entre o limiar doloroso e a frequência das crises de cefaleia nas seguintes fases:
  - Fase ovulatória: V2 esquerdo ( $p=0,024$ ;  $r= -0,360$ ), V3 esquerdo ( $p=0,018$ ;  $r= -0,377$ ), VG20 ( $p=0,012$ ;  $r=-0,396$ ), m. trapézio direito ( $p=0,036$ ;  $r= -0,338$ ), IG4 direito ( $p= 0,013$ ;  $r= -396$ ), F3 esquerdo ( $p=0,02$ ;  $r= -0,370$ ), VB20 direito ( $p=0,049$ ;  $r= -0,318$ ).
  - Fase lútea: P7 esquerdo( $p=0,02$ ;  $r= -0,363$ ), P7 direito ( $p=0,008$ ;  $r= -0,417$ ), IG4 direito ( $p=0,002$ ;  $r= -0,478$ ), IG4 esquerdo ( $p=0,002$ ;  $r= -0,483$ ), m. trapézio esquerdo ( $p=0,005$ ;  $r= -0,443$ ), V1 direito ( $p=0,024$ ;  $r= -0,361$ ), V1 esquerdo ( $p=0,000$ ;  $r= -0,534$ ), V2 direito ( $p=0,03$ ;  $r= -0,348$ ), V3 direito ( $p=0,003$ ;  $r= -0,457$ ), V3 direito ( $p=0,003$ ;  $r= -0,457$ ), V3 esquerdo ( $p=0,001$ ;  $r= -0,499$ ),
- Mensurar a força da associação entre o uso do anticoncepcional oral e alodinia. O anticoncepcional apresentou um efeito protetor em relação a alodinia (OR= 0,659; IC 0,157-2,770;  $p=0,006$ ).

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em conclusão, os dados do presente estudo mostram que mulheres com cefaleia apresentaram menores médias de limiar de percepção dolorosa em comparação ao grupo saudável em todos os pontos avaliados. Foi identificada

diferença significativa na variação do limiar de desconforto na migrânea no ponto IG4 direito e na CTT no ponto VG20 no grupo sem anticoncepcional. Sendo a fase menstrual a menos sensível para ambos os grupos. O limiar de desconforto desses pontos está correlacionado positivamente com a frequência de crises de cefaleia. Nossos resultados salientam a relevância de avaliação do limiar de sensibilidade em pontos centrais e periféricos em mulheres com cefaleia primária.

## REFERÊNCIAS

- AEGIDIUS, K.; ZWART, J. A. et al. Increased headache prevalence in female adolescents and adult women with early menarche – the head-HUNT studies. **European Journal of Neurology**, v. 18, n. 2, p. 321-28, 2011.
- AFRIDI, S. K.; GIFFIN, N. J. et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. **Archives of neurology**, v. 62, n. 8, p. 1270-75, 2005.
- AMANDUSSON, Å.; BLOMQVIST, A. Estrogen receptor- $\alpha$  expression in nociceptive-responsive neurons in the medullary dorsal horn of the female rat. **European Journal of Pain**, v. 14, n. 3, p. 245-8, 2010.
- ASHINA, S.; BABENKO, L. et al. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache. **European Journal of Neurology**, v. 12, n.7, p. 543-549, 2005.
- BALTER, J. E.; MOLNER, J. L., et al. Mechanical pain sensitivity and the severity of chronic neck pain and disability are not modulated across the menstrual cycle. **The Journal of Pain**, v. 14, n. 11, p. 1450-59, 2013.
- DE BRITO BARBOSA, M. B; GUIRRO, E. C. O. et al. Evaluation of sensitivity, motor and pain thresholds across the menstrual cycle through medium-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation. **Clinics**, v. 68, n. 7, p. 901-8, 2013.
- BIGAL, M. E.; LIPTONR. B. Concepts and mechanisms of migraine chronification. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 48, n. 1, p. 7-15, 2008.
- BIGAL, M.; ASHINA, S. et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers a population study. **Neurology**, v. 70, n. 17, p. 1525-33, 2008.
- BOERNER, K. E.; BIRNIE, K. A. et al. Sex differences in experimental pain among healthy children: a systematic review and meta-analysis. **PAIN®**, v. 155, n. 5, p. 983-93, 2014.
- BROWN, C. A.; JONES, A. K. A role for midcingulate cortex in the interruptive effects of pain anticipation on attention. **Clinical Neurophysiology**, v.119, n.10, p. 2370-79, 2008.
- BURSTEIN, R.; CUTRER, M. F. et al. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. **Brain**, v. 123, n. 8, p. 1703-9, 2000.
- BURSTEIN, R.; JAKUBOWSKI, M. et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. **Annals of neurology**, v. 68, n. 1, p. 81-91, 2010.
- CHESTERTON, L.S.; SIM, J. et al. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. **The Clinical journal of pain**, v. 23, n.9, p. 760-6, 2007.

- CHESTERTON, L. S.; BARLAS, P. et al. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. **Pain**, v. 101. 3, p. 259-66, 2003.
- COOKE, L.; ELIASZIW, M. et al. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 47, n. 4, p. 531-9, 2007.
- CUADRADO, M. L.; YOUNG, W. B. et al. Migrainous corpalgia: body pain and allodynia associated with migraine attacks. **Cephalalgia**, v. 28, n. 1, p. 87-91, 2008.
- DAWIDSON, I.; BLOM, M. et al. The influence of acupuncture on salivary flow rates in Healthy subjects. **Journal of Oral Rehabilitation**, v.24, p. 204–208, 1997.
- DOUGHERTY, D. D., J. KONG, et al. A combined [11C] diprenorphine PET study and fMRI Study of acupuncture analgesia. **Behavioural brain research**, v.193, n.1, p. 63-68, 2008.
- DROBEK, W.; SCHOENAERS, J. et al. Hormone-dependent fluctuations of pressure pain threshold and tactile threshold of the temporalis and masseter muscle. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 29, n. 11, p. 1042-51, 2002.
- FAIR, D. A.; COHEN, A. L. et al. Functional brain networks develop from a local to distributed organization. **PLoS computational biology**, v. 5, n. 5, p. e1000381, 2009.
- FENZI, F.; RIZZUTO, N. Estrogen receptors localization in the spinal trigeminal nucleus: an immunohistochemical study in humans. **European Journal of Pain**, v. 15, n. 10, p. 1002-7, 2011.
- FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; MADELEINE P. et al. Generalized neck-shoulder hyperalgesia in chronic tension-type headache and unilateral migraine assessed by pressure pain sensitivity topographical maps of the trapezius muscle. **Cephalalgia**, v.30, n.1, p. 77-86, 2009a.
- FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; MADELEINE P. Pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle revealed bilateral pressure hyperalgesia in patients with strictly unilateral migraine. **Cephalalgia**, v.29, n.6, p. 670-676, 2009b.
- FERNANDEZ-DE-LAS-PENAS, C.; GE, H. Y. et al. Bilateral pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle in chronic tension-type headache. **Headache**, n. 48, p. 1067–1075, 2008.
- FILLINGIM, R. B.; NESS, T. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 24, n. 4, p. 485-501, 2000.
- FILSHIE, J; White, A. Acupuntura Médica: um enfoque científico do ponto de vista ocidental. **Roca**, p.84-99, 2002.
- FLORENCIO, L. L. et al. Generalized Pressure Pain Hypersensitivity in the Cervical Muscles in Women with Migraine. **Pain Medicine**, 2015.

- FLORENCIO, L. L.; CHAVES, T. C. et al. 12 item Allodynia Symptom Checklist/Brasil: cross-cultural adaptation, internal consistency and reproducibility. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 70, n. 11, p. 852-6, 2012.
- FRAGOSO, Y. D. MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for worksite identification of migraine in workers in Brazil. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 120, n.4,p.118-121, 2002.
- GIERSE-PLOGMEIER, B.; COLAK-EKICI, R. et al. Differences in trigeminal and peripheral electrical pain perception in women with and without migraine. **The Journal of headache and pain**, v. 10, n. 4, p. 249-54, 2009.
- GROSSI, D. B.; CHAVES T. C., et al. Pressure pain threshold in the craniocervical muscles of women with episodic and chronic migraine: a controlled study. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v.69, n.4, p. 607-612, 2011.
- HELLSTROM, B.; ANDERBERG,U. M. Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. **Perceptual and motor skills**, v, 96, n. 1, p. 201-11, 2003.
- HSIEH, J. C.; TU, C. H. et al. Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: a positron emission tomography study, **Neuroscience**, n. 307, p. 105–108.
- HUANG, Y., X. JIANG, et al. Complementary acupuncture in Parkinson's disease: aspectstudy.**International Journal of Neuroscience**,v.120, n.2, p.150-154, 2010.
- HUANG, Y., X. JIANG, et al. Complementary acupuncture treatment increases cerebral metabolism in patients with Parkinson's disease. **International Journal of Neuroscience**, v.119, n. 8, p. 1190-7, 2009.
- HUANG, Y., J. CHEN, et al. Acupuncture increases cerebral glucose metabolism in human vascular dementia. **International Journal of Neuroscience**.v.117, n.7, p.1029-37, 2007.
- HUI, K.K.; LIU, J. et al. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects, **Human Brain**, n.9, p. 13–25, 2000.
- KLATZKIN, R. R.; MECHLIN, B. et al. Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. **European Journal of Pain**, v. 14, n. 1, p. 77-82, 2010.
- KIM, J.H. et al. Electroacupuncture acutely improves cerebral blood flow and attenuates moderate ischemic injury via an endothelial mechanism in mice. **PLOS ONE**, n.8, p. 3, 2013.
- KOWALCZYK, W. J.; EVANS, S. M. et al. Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. **The Journal of Pain**, v. 7, n. 3, p. 151-60, 2006.

- KOWALCZYK, W. J.; SULLIVAN, M. A. et al. Sex differences and hormonal influences on response to mechanical pressure pain in humans. **The Journal of Pain**, v.11, n. 4, p. 330-42, 2010.
- LAFLAMME, N.; NAPPI, R. E. et al. Expression and neuropeptidergic characterization of estrogen receptors (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ) throughout the rat brain: anatomical evidence of distinct roles of each subtype. **Journal of neurobiology**, v. 36, n. 3, p. 357-78, 1998.
- LEVY, D.; STRASSMAN, A. Distinct sensitizing effects of the cAMP-PKA second messenger cascade on rat dural mechanonociceptors. **The Journal of physiology**, v.538, n. 2, p.483-93, 2002.
- LIDSTROM, P.; BONASERA, T. A. et al. Synthesis, *In vivo* rhesus monkey biodistribution and *In vitro* evaluation of a <sup>11</sup>C-labelled potent aromatase inhibitor:(N-methyl-<sup>11</sup>C) Vorozole. **Nuclear Medicine and Biology**, v. 25, n. 5, p. 597, 1998.
- LINDE, K.; ALLAIS, G.; BRINKHAUS, B.; MANHEIMER, E.; VICKERS, A.; WHITE, A. R. Acupuncture for migraine prophylaxis. **Cochrane Database Systematic Review**, 2009.
- LIPTON, R. B.; BIGAL, M. E. et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. **Annals of neurology**, v. 63, n. 2, p. 148-58, 2008.
- LIPTON, R. B.; STEWART, et al. W. F. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 41, n. 7, p. 646-57, 2001.
- LIVERMAN, C.; BROWN, J. et al. Oestrogen increases nociception through ERK activation in the trigeminal ganglion: evidence for a peripheral mechanism of allodynia. **Cephalalgia**, v. 29, n. 5, p. 520-31, 2009.
- LODER, E. W.; BUSE, et al. D. C. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 193, n. 3, p. 636-49, 2005.
- LOESER, J. D.; TREEDE, R. D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. **Pain**, v. 137, n. 3, p. 473-77, 2008.
- LOUTER, M. A.; BOSKER, J. E. et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. **Brain**, v. 136, n. 11, p. 3489-96, 2013.
- MA, W.; TONG, H.; Xu, W. Perivascular space: possible anatomical substrate for the meridian. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v.9, n.6, p. :851–859, 2003.
- MACGREGOR, E.; FRITH, A. et al. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. **Neurology**, v. 67, n. 12, p. 2154-8, 2006.

- MAENAKA, T., K. et al. Positron emission tomography analysis of the analgesic effects of acupuncture in rhesus monkeys. **The American journal of Chinese medicine**, v.34, n.05, p. 787-801, 2006.
- MAINERO, C.; ZHANG, W.T. et al. Mapping the spinal and supraspinal pathways of dynamic mechanical allodynia in the human trigeminal system using cardiac-gated fMRI. **Neuroimage**, v. 35, n. 3, p. 1201-10, 2007.
- MARTIN, V. T. Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. **Gender medicine**, n. 6, p. 168-92, 2009.
- MARTIN, V. T.; LEE, J. et al. Sensitization of the trigeminal sensory system during different stages of the rat estrous cycle: implications for menstrual migraine. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 47, n. 4, p. 552-63, 2007.
- MARTIN, V. T.; WERNKE, S. et al. Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 45, n. 9, p. 1190-201, 2005.
- MARTIN, V.; HOULE, T. et al. Mid-cycle migraines: do they exist? **Headache**. England, 2007.
- MORTIMER, M.; KAY, J. et al. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using *ad hoc*, Vahlquist and IHS criteria. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 34, n. 12, p. 1095-101, 1992.
- MOULTON, E. A.; BURSTEIN, R. et al. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. **PLoS One**, v. 3, n. 11, p. e3799, 2008.
- NETTER, F. H.; Atlas of human anatomy. **Australian Journal of Physiotherapy**. 2010.
- NISENBLAT, V.; ENGEL-YEGGER, B. et al. The association between supra-physiological levels of estradiol and response patterns to experimental pain. **European Journal of Pain**, v. 14, n 85, p. 840-6, 2010.
- PERROTTA, A.; SERRAO, M. et al. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. **Cephalalgia**, 2009.
- PIELSTICKER, A.; HAAG, G. et al. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. **Pain**, v. 118, n. 1, p. 215-23, 2005.
- PURI, J.; BELLINGER, L. L. et al. Estrogen in cycling rats alters gene expression in the temporomandibular joint, trigeminal ganglia and trigeminal subnucleus caudalis/upper cervical cord junction. **Journal of cellular physiology**, v. 226, n. 12, p. 3169-80, 2011.
- REZAIL, T.; HIRSCHBERG, A. L. et al. The influence of menstrual phases on pain modulation in healthy women. **The Journal of Pain**, v. 13, n. 7, p. 646-55, 2012.

RILEY III, J. L.; ROBINSON, M. E. et al. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. **Pain**, v. 74, n. 2, p. 181-7, 1998.

RUSSO, A.; TESSITORE, A. et al. Pain processing in patients with migraine: an event-related fMRI study during trigeminal nociceptive stimulation. **Journal of neurology**, v. 259, n. 9, p. 1903-12, 2012.

SATOH, H. et. al. Acute effects of acupuncture treatment with baihui (GV20) on human arterial stiffness and wave reflection. **Journal of Acupuncture and Meridian Studies**, v. 2, n. 2, p. 130–134, 2009.

SHEN, J. Research on the neurophysiological mechanisms of acupuncture: review of selected studies and methodological issues. **The Journal of Alternative & Complementary Medicine**, v. 7, n.1, p. 121-127, 2001

SMITH, Y. R.; C. S. Stohler, et al. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. **The Journal of neuroscience**, v. 26, n. 21, p. 5777-85, 2006.

International Classification of Headache Disorders,(beta version).**Cephalalgia**, p. 629-808, 2013.

STACHENFELD, N. S.; TAYLOR, H. S. Challenges and methodology for testing young healthy women in physiological studies. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 8, n. 305, p. 845-53, 2014.

STENING, K. D.; BERG, G. et al. Influence of estrogen levels on thermal perception, pain thresholds, and pain tolerance: studies on women undergoing in vitro fertilization. **The Journal of Pain**, v. 13, n. 5, p. 459-66, 2012.

STENING, K.; ERIKSSON, O. et al. Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels. **American Journal of Physiology-Regulatory**, v. 293, n. 4, p. 1711-16, 2007.

STEWART, W. F.; LIPTON, R. B. et al. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. **Neurology**, v. 56, suppl 1, p.20-28, 2001.

TEEPKER, M.; KUNZ, M. et al. Endogenous pain inhibition during menstrual cycle in migraine. **European Journal of Pain**, 2014.

TEEPKER, M.; PETERS, M. et al. Menstrual variation in experimental pain: correlation with gonadal hormones. **Neuropsychobiology**, v. 61, n. 3, p. 131-40, 2010.

TEEPKER, M.; PETERS, M. et al. The effects of oral contraceptives on detection and pain thresholds as well as headache intensity during menstrual cycle in migraine. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 51, n. 1, p. 92-104, 2011.

- DE TOMMASO, M.; DIFRUSCOLO, O. et al. Effects of remote cutaneous pain on trigeminal laser-evoked potentials in migraine patients. **The journal of headache and pain**, v. 8, n. 3, p. 167-74, 2007a.
- DE TOMMASO, M.; SARDARO, M. et al. Effects of the remote C fibres stimulation induced by capsaicin on the blink reflex in chronic migraine. **Cephalalgia**, v. 27, n. 8, p. 881-90, 2007b.
- DE TOMMASO, M.; VALERIANI, M. et al. Pain perception and laser evoked potentials during menstrual cycle in migraine. **The Journal of Headache and Pain**, v. 10, n. 6, p. 423-9, 2009.
- VIGNOLO, V.; VEDOLIN, G. M. et al. Influence of the menstrual cycle on the pressure pain threshold of masticatory muscles in patients with masticatory myofascial pain. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 105, n. 3, p. 308-15, 2008.
- WU, C.; QU S. et al. Correlation between the effects of acupuncture at Taichong (LR3) and functional brain areas: a resting-state functional magnetic resonance imaging study using true versus sham acupuncture. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.2014, 2014.
- WU, M.T.; HSIEH, J.C. et al. Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional fMR imaging of the brain—preliminary experience, **Radiology**, v. 212, p. 133–141, 1999.
- WU, K.; TAKI, Y. et al. Age-related changes in topological organization of structural brain networks in healthy individuals. **Human brain mapping**, v. 33, n. 3, p. 552-68, 2012.
- YAN, B.; LI, K. et al. Acupoint-specific fMRI patterns in human brain. **Neuroscience letters**, v.383, n.3, p.236-240, 2005.
- YANG, J.; ZENG, F. et al. A PET-CT study on the specificity of acupoints through acupuncture treatment in migraine patients. **BMC complementary and alternative medicine**, v.12, n.1, p. 123, 2012.
- YARNITSKY, D.; ARENDT-NIELSEN, L. et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. **European Journal of Pain**, v. 14, n. 4, p. 339-9, 2010.
- YLINEN, J. Pressure algometry. **Australian Journal of Physiotherapy**, 53, n.3, p.207, 2007.
- YU, L.; LI, N. et al. Estrogen altered facial mechanical pain threshold and trigeminal P2X3 receptor expression. **Neuro endocrinology letters**, v. 32, n. 6, p. 811-15, 2010.
- ZHAO, N. X.; GUO, R. L. et al. Influence of moxibustion of baihui (GV 20) on hemodynamics of common carotid artery in healthy subjects. **Acupuncture Research**, v. 32, n.4, p. 252–254, 2009.

## **APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### ***Termo de Consentimento Livre e Esclarecido***

(de acordo com a Resolução 466/12)

Convidamos a sra. a participar, como voluntária, da pesquisa “Análise dos limiares de sensibilidade à pressão e à corrente elétrica em mulheres com e sem cefaleia”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Gabriela Almeida da Silva, com endereço: Av. Tiradentes, nº140, Nazaré da Mata, CEP: 55800-000, telefone: (81)99141391 (inclusive ligações a cobrar), e-mail para contato: [galmeida759@gmail.com](mailto:galmeida759@gmail.com) e está sob a orientação de: Daniella Araújo Oliveira, Telefones para contato: (81)99929915, e-mail: [sabino\\_daniella@ig.com.br](mailto:sabino_daniella@ig.com.br).

Este Termo de Consentimento pode conter alguns tópicos que a senhora não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa a quem está lhe entrevistando, para que a senhora esteja bem esclarecida sobre tudo que está respondendo. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa a sra. não será penalizada de forma alguma. A senhora tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

### **INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

O nosso interesse será investigar a sensibilidade elétrica e mecânica dos pontos de acupuntura na cabeça e braços entre indivíduos com enxaqueca e sem enxaqueca.

A senhora inicialmente fará uma avaliação na qual servirá para identificar se a senhora apresenta enxaqueca ou não. Após este procedimento de identificação, a senhora será encaminhada para o seu respectivo grupo, no qual serão fornecidos estímulos elétricos e mecânicos, buscando analisar a sensibilidade. Não há qualquer ferimento, injeção de substância, efeito colateral etc.

A senhora responderá em sua residência o diário de cefaléia, onde diariamente irá anotar suas crises à medida que elas forem ocorrendo no período de um mês. Para o preenchimento do diário, serão necessárias informações sobre o dia, horário, intensidade, qualidade, localização e fatores que provocam a dor.

➤ Os RISCOS estão ligados a algum constrangimento que a participante da pesquisa possa ter para responder aos questionários, e um pequeno desconforto durante a avaliação sensitiva com o aparelho chamado algômetro de pressão e eletroestimulação. Esses riscos podem ser minimizados um vez que serão atendidos em ambiente individual, ou, em se persistindo o desconforto, a pesquisa poderá ser interrompida.

➤ Os BENEFÍCIOS consistem em encaminhamento para de tratamento ao ambulatório de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital das Clínicas - UFPE e ao Curso de Fisioterapia da UFPE, e também fornecimento de instruções devidas através de orientações e cartilhas.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação das voluntárias, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através de entrevistas, ficarão armazenados em pastas de arquivo,

sob a responsabilidade da pesquisadora, no endereço (acima informado), pelo período de (mínimo 5 anos).

A senhora não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

---

(assinatura do pesquisador)

### **CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIA**

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Análise dos limiares de sensibilidade à pressão e à corrente elétrica em mulheres com e sem cefaleia”, como voluntária. Fui devidamente informada e esclarecida pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento).

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite da voluntária em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:

Assinatura:

Nome:

Assinatura:

**APÊNDICE II – FICHA DE EXAME NEUROLÓGICO****EXAME NEUROLÓGICO**DADOS PESSOAIS:

Nome: \_\_\_\_\_ Número de identificação:

Idade:

Telefone:

DIAGNÓSTICO:

Migrânea (classificar subtipo): \_\_\_\_\_

Outras cefaleias (classificar subtipo): \_\_\_\_\_

Sem migrânea (menos de 5 episódios de migrânea na vida): \_\_\_\_\_

Sem cefaleia ( menos de 5 episódios de cefaleia na vida): \_\_\_\_\_

ANAMNESE:**1- Presença de dor:**

Não ( )

Sim ( )

Natureza da dor

Dor neuropática ( )

Dor não neuropática ( )

**2- Presença de dor de origem radicular na região cervical:**

Não ( )

Sim ( )

**3- Exame neurológico****a) Fundo de olho****b) Campos visuais****c) Pupilas/reflexos fotomotores****d) Trofismo:**

Atrofia:

Hipotrofia:

Hipertrofia:

Pseudohipertrofia:

**e) Tônus muscular:**

Normal

Hipotonia

Hipertonia

**f) Força nos membros superiores:**

Global

- Prova dos braços estendidos

- Segmentar

**g) Reflexos profundos**

- Estilorrádial

- Bicipital

- Tricipital

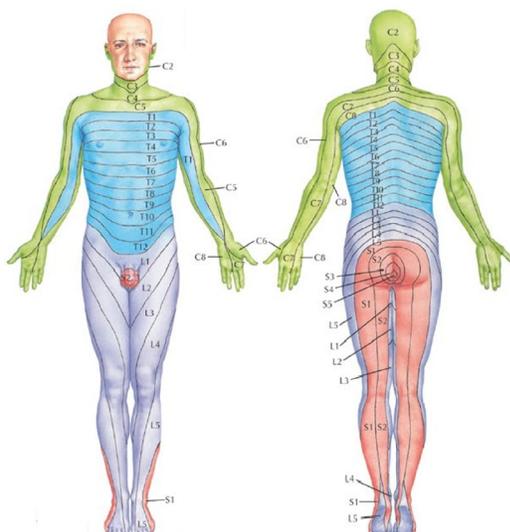
- Patelar

- Aquileu

**h) Sensibilidade**

Superficial:

- Táctil
- Dolorosa



#### Patologias associadas e fatores de risco:

- Neuralgias                       Miopatias                       Fibromialgia  
 Hérnia de disco sintomática                       Artrite Reumatóide  
 Tumor da coluna vertebral                       Anormalidades da coluna vertebral  
 Fraturas na coluna cervical e/ou torácica  
 Histórico/indicação de cirurgia na coluna cervical e/ou torácica

#### Ficha padrão:

- 1- Identificação (iniciais) sexo: data de nascimento:
- 2- Idade de início da cefaleia:
- 3- Pródromos da migrânea:
- 4- Sintomas iniciais (aura):
- 5- Localização da cefaleia:
- 6- Caráter da cefaleia:
- 7- Intensidade da cefaleia:
- 8- Sinais e sintomas acompanhantes da cefaleia:
- 9- Fatores desencadeantes e agravantes da cefaleia:
- 10- Fatores de alívio da cefaleia:
- 11- Horário preferencial da cefaleia:
- 12- Duração média das crises de cefaleia:
- 13- Modo de resolução das crises de cefaleia:
- 14- Sintomas pós-críticos das crises de cefaleia:
- 15- Frequência das crises de cefaleia:
- 16- Evolução temporal da gravidade cefaleia:
- 17- Utilização de medicação sintomática nas crises de cefaleia:
- 18- Terapêutica profilática farmacológica da cefaleia:
- 19- Terapêuticas outras utilizadas:
- 20- Antecedentes familiares de migrânea e depressão:
- 21- Diagnóstico e classificação das cefaleias:

## **APÊNDICE III – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA**

### **Eficácia da acupuntura auricular para o alívio da dor em pacientes com cefaleia: uma revisão sistemática.**

Effectiveness of auricular acupuncture for pain relief in patients with headache: a systematic review.

*Gabriela Almeida da Silva<sup>1</sup>, Mariana Luiza da Silva Queiroz<sup>1</sup>, Débora Wanderley<sup>1</sup>, Joaquim José de Souza Costa Neto<sup>2</sup>, Eduardo José Nepomuceno Montenegro<sup>3</sup>, Daniella Araújo de Oliveira<sup>4</sup>.*

1. Fisioterapeuta, Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.
2. Médico, Doutor pelo Programa de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.
3. Fisioterapeuta, Doutor pelo Programa de Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco
4. Fisioterapeuta, Doutora pelo Programa de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

#### **\* Corresponding Author**

**Daniella Araújo de Oliveira**

Av. Jorn. Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária

50740-560 – Recife, PE, Brasil

Fone: (55-81) 21268937, Fax: (55-81)21268491

E-mail: sabino\_daniella@ig.com.br

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a eficácia da acupuntura auricular no alívio da dor em pacientes com cefaleia.

**Método:** Foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados comparando a acupuntura auricular em participantes com cefaleia comparado ao grupo controle. Foram excluídos estudos que utilizaram outro tipo de estimulação dos pontos de acupuntura. Foram consultadas as seguintes bases de dados: MEDLINE, Cochrane, Scielo, Scopus, Web of Science e Cinahl. Os descritores utilizados MeSH/DeCS foram: "Acupuncture, Ear", "Migraine disorders", "Tension-type headache", "Headache". A busca foi realizada entre setembro e dezembro de 2014, sem restrição linguística e de ano de publicação. **Resultados:** Dos 104 artigos selecionados, 2 estudos foram incluídos para síntese qualitativa. Não foi possível realizar uma metanálise nem calcular o tamanho do efeito do tratamento. **Conclusão:** As evidências disponíveis sobre o efeito da acupuntura auricular no alívio da dor em pacientes com cefaleia são inconclusivas, devido ao alto risco de viés dos artigos incluídos

**Descritores:** "Acupuntura auricular", "Transtornos de Enxaqueca", "Cefaleia do tipo tensional", "Cefaleia".

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effectiveness of auricular acupuncture in relieving pain in patients with headache. **Methods:** Randomized controlled trials or quasi-randomized studies were included comparing auricular acupuncture with a control group. Exclusion criteria were: studies that used other types of stimulation of acupuncture points without. The following database were searched: MEDLINE, Cochrane, SciELO, Scopus, Web of Science, CINAHL. The descriptors used for the search followed the description of the terms MeSH / DeCS, as follows: "Acupuncture, Ear", "Migraine disorders", "Tension-type headache", "Headache", "Auricular acupuncture", "Auriculotherapy" and "Earacupuncture". The search was conducted between September and December 2014, without language restriction and year of publication. **Results:** Of the 104 selected articles, a total of 2 studies were included for the qualitative synthesis. It was not possible to perform a meta-analysis due to low methodological quality of the selected articles. **Conclusion:** The present systematic review was inconclusive as to the effect of auricular acupuncture in relieving pain in patients with headache due to the high risk of bias of the included articles.

**Key-words:** "Acupuncture, Ear", "Migraine disorders", "Tension-type headache", "Headache".

## Introdução

Dentre os tipos de cefaleia primária, a migrânea se destaca por ser bastante comum na população, sendo classificada como a terceira doença mais prevalente e a sétima maior causa de incapacidade<sup>(1)</sup>. Atualmente, o topimarato e a injeção local de toxina botulínica têm apresentado efetividade na profilaxia da migrânea<sup>(2-3)</sup>. No entanto, o tratamento com toxina botulínica tem alto custo, alguns pacientes apresentam efeitos colaterais ao uso do topimarato e outros não apresentam resposta ao tratamento. Por essa razão, métodos não farmacológicos de alívio da dor, como a acupuntura, podem ser adotados como terapia alternativa<sup>(4-5)</sup>.

Neste contexto, duas revisões sistemáticas<sup>(4-5)</sup> concluíram que a acupuntura pode ser considerada como uma opção de tratamento que promove benefícios adicionais para o tratamento agudo da cefaleia. Todavia, ensaios clínicos com acupuntura auricular não foram incluídos na análise. O mecanismo de ação da acupuntura auricular é explicado pelo fato da região auricular possuir inervação derivada do nervo trigêmeo, facial, vago, glossofaríngeo, e também plexo cervical<sup>(6)</sup>. A fisiopatologia da migrânea envolve alteração da excitabilidade neural, como também a ativação recorrente das vias trigeminovasculares

Apesar de o pavilhão auricular ser uma área bastante vascularizada, vulnerável à inflamação da pele e infecções, os resultados de uma uma revisão sistemática<sup>(7)</sup> mostram que a acupuntura auricular é segura e seus efeitos adversos mais frequentes são limitados a reações moderadas e toleráveis, como desconforto local, sensibilidade transitória, dor, irritação local, sangramento e tontura<sup>(7)</sup>.

Além disso, uma revisão sistemática avaliou o efeito e a segurança da auriculoterapia nas doenças crônicas, cujos resultados mostram que essa terapia pode diminuir a intensidade da dor destes pacientes<sup>(8)</sup>. Em outra revisão sistemática<sup>(9)</sup>, os artigos sugeriam que acupuntura auricular seria eficaz no controle da dor pós-operatória, porém esses estudos apresentavam baixa qualidade metodológica.

Atualmente existem poucas revisões sistemáticas que avaliem a eficácia da acupuntura auricular para o tratamento profilático da cefaleia. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da acupuntura auricular no alívio da dor em pacientes com cefaleia.

## **Métodos**

### **Seleção dos estudos**

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados comparando a acupuntura auricular, através da inserção de agulhas em pontos de acupuntura com grupo controle em participantes de ambos os sexos, com idade de 18 a 65 anos, e diagnóstico clínico de cefaleia do tipo tensional ou migrânea, realizado por um neurologista. Foi considerado como grupo controle: participantes sem tratamento, que receberam tratamento de rotina para a cefaleia ou intervenção *sham* (acupuntura somática). Foram excluídos: estudos que utilizaram outro tipo de estimulação dos pontos de acupuntura, sem a inserção da agulha (estimulação elétrica transcutânea, laser, moxa, pressão ou sementes), uso da acupuntura auricular combinada com outra terapia, estudos que incluíram participantes com disfunções neuromusculares ou doenças reumatológicas e participantes que receberam outros tratamentos, como outras modalidades de fisioterapia, terapias manuais ou cirurgias.

Foi considerado como desfecho primário: intensidade da dor (Von Korff chronic pain grade scale, Eva, diário de cefaleia) e como desfecho secundário: Qualidade de vida (sf 36, MSQol).

### **Base de dados e estratégia de busca**

A estratégia de busca utilizada foi realizada por dois avaliadores independentes, baseada na procura sistemática por artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados: MEDLINE, Scielo, Scopus, Web of Science, Cinahl. A lista de referências dos estudos encontrados também foi consultada. Estudos em andamento ou não publicados foram identificados pela busca no registro de ensaios clínicos (<http://clinicaltrials.gov/>).

Foram utilizados os seguintes descritores para a busca: [MeSH] “Acupuncture, Ear”, “Migraine Disorders”, “Tension-Type Headache”, “Headache”; [DECS] “Acupuntura auricular”, “Transtornos de enxaqueca”, “Cefaleia do Tipo Tensional”, “Cefaleia”; [CINAHL] “Acupuncture, Ear”, “Migraine”, “Tension Headache”. “Headache”, além das palavras-chave: “Auricular acupuncture”, “Auriculotherapy” e “Ear acupuncture”. Os termos foram combinados utilizando o operador booleano *AND*, sem restrição linguística e de ano de publicação. A busca foi realizada entre Setembro e Dezembro de 2014.

## **Extração dos dados e avaliação da qualidade**

Na fase inicial, os títulos e os resumos foram identificados e avaliados por dois revisores independentes (GA e MLS) no computador, de acordo com os critérios de elegibilidade. Em casos de discordância no processo de seleção e na análise dos artigos, um terceiro avaliador (DA) participou da avaliação.

A extração dos dados dos estudos foi feita de forma independente por dois revisores (GA e MLS). Os seguintes dados foram extraídos: desenho do estudo, população, critérios de elegibilidade, tipo de intervenção, desfechos, resultados e efeitos adversos.

## **Síntese de dados e análise**

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi conduzida de acordo com o *Cochrane Collaboration Reviewer's Handbook* (versão 5.1.0)<sup>(10)</sup>. Os autores planejaram realizar uma metanálise, porém não foi possível, devido à heterogeneidade dos estudos.

## **Resultados**

Inicialmente foram selecionados 104 artigos pela busca nas bases de dados, dos quais 11 foram excluídos pelo título, por não atenderem aos critérios de inclusão. Dos 93 estudos restantes, 65 foram eliminados por duplicidade e 8 por apresentarem desenhos inadequados de estudo. Foram selecionados 20 estudos para uma análise mais detalhada do resumo, sendo 18 removidos por não atenderem os critérios de elegibilidade. Por fim, um total de 2 estudos foram incluídos para síntese qualitativa (Figura 1).

Ambos os estudos<sup>(11-12)</sup> avaliaram apenas o desfecho intensidade da dor, utilizando como instrumento para a avaliação do desfecho Migraine Index and the Scott-Huskinsson<sup>(11)</sup> e a VAS (Visual Analogue Scale)<sup>(12)</sup>. Nenhum dos estudos avaliados determinou o percentual de redução da intensidade da dor que fosse relevante clinicamente. O desfecho qualidade de vida não foi avaliado por nenhum dos estudos. Nenhum dos estudos utilizou o diário de cefaleia para a análise da intensidade da dor, que é um instrumento validado e considerado importante para o diagnóstico clínico mais preciso<sup>(13)</sup>.

Os dois estudos incluíram 129 participantes, dos quais 8 eram homens, todos com diagnóstico clínico de migrânea. O critério considerado para diagnosticar a cefaleia foi

baseado na ICHD (International Classification of Headache Disorders)<sup>(14)</sup>. A idade mínima foi de 15 anos<sup>(11-12)</sup> e a máxima de 69 anos<sup>(11)</sup>.

Um estudo<sup>(12)</sup> utilizou a acupuntura auricular em pontos localizados na área anterointerna do antitragus auricular para o grupo experimental e em pontos localizados no ramo inferior do antihélice para o grupo controle. Foi realizada uma sessão, com inserção das agulhas no lado da dor cefálica por 24 horas. No outro estudo<sup>(11)</sup> utilizou a acupuntura auricular em 6 pontos em cada orelha superficialmente (2mm) e a acupuntura somática em 11 pontos picados superficialmente (5mm). Foram realizadas 8 sessões de 20 minutos 1 vez por semana (agulha 34 mm x 0,3mm).

Quanto ao controle da seleção dos pacientes, os estudos utilizaram métodos de randomização adequados, dentre eles randomização por computador<sup>(12)</sup> e tabela de randomização<sup>(11)</sup>. Já o sigilo de alocação não foi adequado, por utilizar um modo aberto de alocação (lista de números randomizados)<sup>(11)</sup> e por fornecer informações insuficientes<sup>(12)</sup>. O cegamento dos participantes e do terapeuta foi assegurado, e a quebra do cegamento era improvável<sup>(11)</sup>, no entanto um estudo<sup>(12)</sup> não forneceu informações suficientes (Figura 2).

Em relação às perdas, o primeiro estudo<sup>(11)</sup> relatou 5 perdas: 1 não conseguiu tolerar as agulhas, 2 por razões pessoais e 2 sem explicações. No segundo estudo<sup>(12)</sup> foram relatadas 5 perdas: 4 participantes por experiência insuportável de exarcebação da dor durante a intervenção e solicitaram a retirada das agulhas e 1 não permitiu a aplicação das agulhas semipermanetes. Ambos os estudos não realizaram análise por intenção de tratar, cálculo do tamanho amostral e presença de reações adversas.

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos inclusos está descrito na Tabela 1 e os critérios utilizados para a avaliação dos riscos de viés dos estudos estão presentes na Figura 2.

## **Discussão**

Os artigos incluídos<sup>(11-12)</sup> mostraram que a acupuntura auricular foi eficaz na redução da dor em adultos com cefaleia. No entanto, tais resultados devem ser analisados de forma cautelosa, uma vez que as populações estudadas e os protocolos utilizados eram heterogêneos e há um alto risco de viés nos estudos incluídos.

Os estudos<sup>(11-12)</sup> apresentaram sigilos de alocação válidos, que se refere a um aspecto importante da qualidade metodológica, uma vez que a randomização e o sigilo de alocação minimizam o risco de viés de seleção, evitando a superestimação do efeito do tratamento<sup>(15)</sup>. Além disso, a alocação aleatória dos participantes de um estudo serve para equilibrar as características dos grupos, evitando fatores de confusão na análise dos desfechos encontrados após a intervenção.

Em relação à presença de mascaramento, apesar de os estudos<sup>(11-12)</sup> não terem realizado o procedimento nos terapeutas, realizaram nos participantes, prevenindo o viés de execução e mensuração, minimizando a interferência do paciente.

Os ensaios clínicos<sup>(11-12)</sup> avaliados não realizaram um cálculo amostral, necessário para que inferências possam ser feitas sobre a eficácia da acupuntura auricular aplicadas em pacientes com diferentes tipos de cefaleia.

Os estudos<sup>(11-12)</sup> utilizaram um diagnóstico preciso da cefaleia, baseado nos critérios diagnósticos da ICHD<sup>(14)</sup>. No entanto, os estudos não deixaram claro que tais critérios foram estabelecidos por neurologistas.

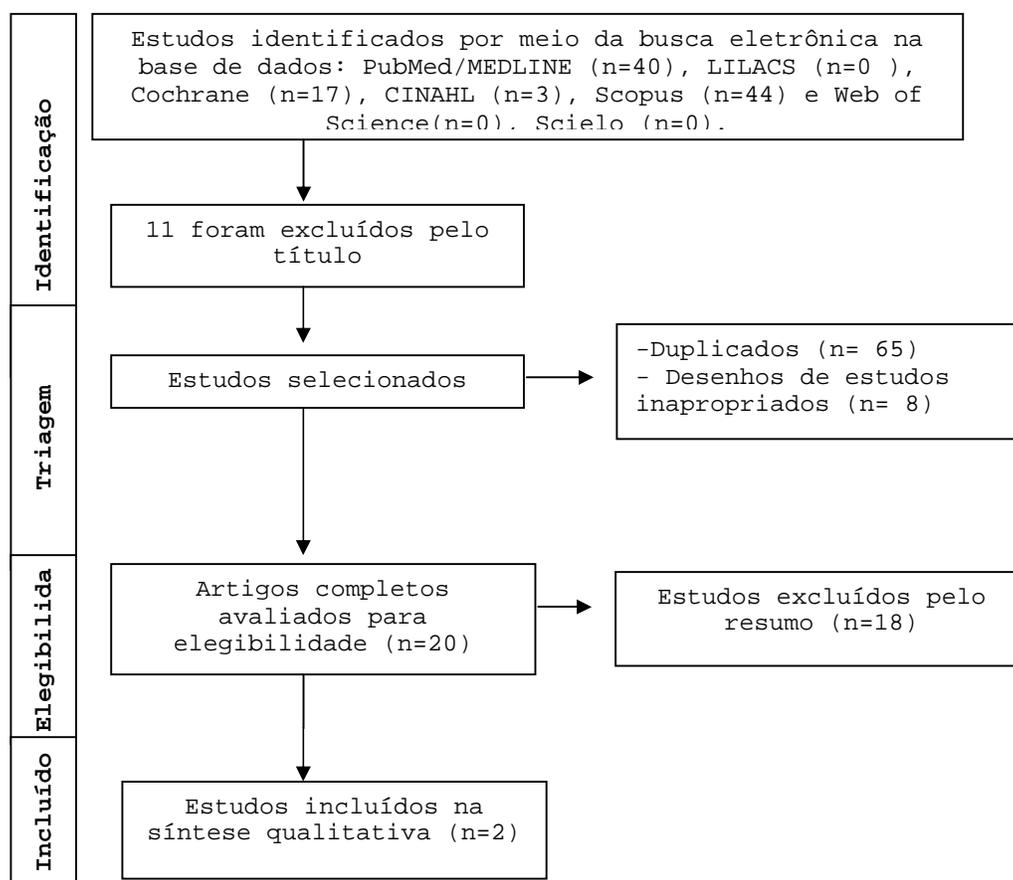
## **Conclusões**

Com base nessa revisão sistemática, a eficácia da acupuntura auricular no alívio da dor em pacientes com cefaleia é incerta. As evidências foram inconclusivas quanto ao efeito da acupuntura auricular no alívio da dor em pacientes com cefaleia, devido ao alto risco de viés dos artigos encontrados, não permitindo que sejam feitas recomendações sobre o seu uso.

Portanto, recomenda-se que estudos futuros utilizem maior tamanho de amostra, realizem o delineamento de ensaios clínicos controlados e randomizados com maior rigor metodológico, com mascaramento dos avaliadores, análise por intenção de tratar e protocolos descritos de maneira mais detalhada e reprodutível.

## Referências

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013;380(9859):2163-96.
2. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: An updated Cochrane review. *Cephalalgia*. 2014:0333102414534325.
3. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *Jama*. 2012;307(16):1736-45.
4. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *The Cochrane Library*. 2009.
5. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for tension-type headache. *The Cochrane Library*. 2009.
6. Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle. *Clinical Anatomy*. 2002;15(1):35-7.
7. Tan J-Y, Molassiotis A, Wang T, Suen LK. Adverse Events of Auricular Therapy: A Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014.
8. Zhao H-J, Tan J-Y, Wang T, Jin L. Auricular therapy for chronic pain management in adults: A synthesis of evidence. *Complementary therapies in clinical practice*. 2015;21(2):68-78.
9. Usichenko T, Lehmann C, Ernst E. Auricular acupuncture for postoperative pain control: a systematic review of randomised clinical trials. *Anaesthesia*. 2008;63(12):1343-8.
10. Handbook C, Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0. 1* [September 2008]. The Cochrane Collaboration. 2008.
11. Ceccherelli F, Lovato A, Piana E, Gagliardi G, Roveri A. Somatic acupuncture versus ear acupuncture in migraine therapy: a randomized, controlled, blind study. *Acupuncture & electrotherapeutics research*. 2013;37(4):277-93.
12. Allais G, Romoli M, Rolando S, Airola G, Gabellari IC, Allais R, et al. Ear acupuncture in the treatment of migraine attacks: a randomized trial on the efficacy of appropriate versus inappropriate acupoints. *Neurological Sciences*. 2011;32(1):173-5.
13. Russell MB, Rasmussen BK, Brennum J, Iversen HK, Jensen RA, Olesen J. Presentation of a new instrument: the diagnostic headache diary. *Cephalalgia*. 1992;12(6):369-74.
14. Olesen J, Steiner T. The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(6):808-11.
15. Schulz K. Unbiased research and the human spirit: the challenges of randomized controlled trials. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 1995;153(6):783.



**Figura 1.** Busca e seleção dos estudos para a revisão sistemática de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Allais, 2011							
CECCHERELLI, 2012							

	Baixo risco de viés
	Risco de viés incerto
	Alto risco de viés

**Figura 2.** Critérios para riscos de viés de acordo como *Cochrane Collaboration Reviewer's Handbook* (versão 5.1.0).

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos.

<b>Autor/ ano/ local</b>	<b>População</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Controle</b>	<b>Desfechos</b>	<b>Resultados</b>
Allais, 2011 Itália	89 mulheres com migrânea sem aura, 43 no grupo experimental (idade média 35 anos) e 46 no grupo controle (idade média 33 anos).	<b>Método:</b> Acupuntura auricular, pontos na área anterointerna do antitragus auricular. Grupo controle, pontos no ramo inferior do antihélice. Aglhas semi permanente inseridas no lado da dor cefálica por 24 horas. <b>Duração:</b> 24 horas <b>Follow-up:</b> 24 horas	<b>Método:</b> Acupuntura auricular sham <b>Duração:</b> 24 horas <b>Follow-up:</b> 24 horas	Intensidade da dor (EVA) aplicada antes do procedimento e após nos seguintes intervalos: 10 minutos, 30minutos, 60minutos, 120minutos e 24 horas.	O grupo experimental apresentou redução nos valores do EVA ( $p=0.001$ ), enquanto que não houve diferença significativa no grupo controle. Os valores do EVA foram significativamente menores no grupo experimental do que no grupo controle.
Cecherelli, 2012 EUA	35 migrânea (8 homens), idade entre 15 e 69 anos. Grupo acupunturasomática, 3 homens e 15 mulheres (média 40 anos) e grupos acupuntura auricular, 5 homens e 12 mulheres (média 41 anos).	Acupuntura auricular (6 pontos) superficialmente (2mm), (agulha 34 mm x 0,3mm), acupuntura somática 11 pontos picados superficialmente (5mm), <b>Duração:</b> 8 sessões de 20 minutos 1 vez por semana. <b>Follow-up:</b> 6 meses	<b>Método:</b> Acupuntura somática <b>Duração:</b> 8 sessões de 20 minutos 1 vez por semana. <b>Follow-up:</b> 6 meses	Intensidade da dor (The Migraine Index and the Scott-Huskisson).	Os dois tratamentos foram igualmente efetivos, e nenhuma diferença significativa foi encontrada. Após seis meses, 16,8% (n=3) do grupo acupuntura somáticaapresentou dor, e 48,8% (n=8) do grupo acupuntura auricular ( $p=0,038$ ).

**APÊNDICE IV- ARTIGO ORIGINAL**

Este artigo será submetido para publicação na Headache, conceito A2 para a área 21 da CAPES.

**ORIGINAL ARTICLE**

Analysis of pain threshold to pressure in women with primary headache during the phases of the menstrual cycle

Gabriela Almeida da Silva<sup>1)</sup>, Joaquim José de Souza Costa Neto<sup>2)</sup>, Eduardo José Nepomuceno Montenegro<sup>1)</sup>, Daniella Araújo de Oliveira<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Physical Therapy, UFPE-Federal University of Pernambuco: Recife, PE, Brazil*

<sup>2)</sup>*Department of Neuropsychiatry UFPE-Federal University of Pernambuco: Recife, PE, Brazil*

**\* Corresponding Author****Daniella Araújo de Oliveira**

Av. Jorn. Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária

50740-560 – Recife, PE, Brasil

Fone: (55-81) 21268937, Fax (55-81)21268491

E-mail: [sabino\\_daniella@ig.com.br](mailto:sabino_daniella@ig.com.br)

## RESUMO

[Objetivo] Este estudo teve como objetivo analisar o limiar doloroso mecânico em diferentes fases do ciclo menstrual e comparar os limiares entre mulheres com cefaleia do tipo tensional (CTT) e migrânea. [Métodos] O algômetro (Wagner Force Dial) foi utilizado para mensurar o limiar doloroso mecânico nos pontos de acupuntura indicados para o tratamento da cefaleia (IG4, VG20, VB20, F3, P7), região do músculo trapézio, e na área de inervação do nervo trigêmeo. Foram avaliadas 39 mulheres com idade entre 18 e 30 anos (22,41; IC 21,49-23,34), sendo 19 com migrânea, 15 com cefaleia do tipo tensional e 5 sem cefaleia. [Resultados] Identificamos uma flutuação do limiar doloroso apenas no ponto IG4 no grupo migrânea entre a fase menstrual e ovulatória ( $P=.014$ ) e menstrual e lútea ( $P=.018$ ), e VG20 no grupo CTT entre as fases menstrual e proliferativa ( $P=.022$ ) e entre menstrual e lútea ( $P=.044$ ). Houve uma correlação positiva fraca entre os limiares dolorosos e a frequência da cefaleia nas fases ovulatória e lútea. Verificamos que mulheres que utilizam o anticoncepcional apresentam uma probabilidade seis vezes maior de desenvolver alodinia. [Conclusão] O limiar doloroso é influenciado pelas fases do ciclo menstrual, no entanto deve-se destacar a influência de outros fatores.

**Descritores:** Transtornos de enxaqueca; Cefaleia do tipo tensional; Medição da dor.

## 1 INTRODUCTION

2 As alterações hormonais ocorridas durante o ciclo menstrual podem exercer influência direta sobre a  
3 percepção dolorosa através da presença de receptores para os estrogênios localizados no núcleo trigeminal espinhal.  
4 Esses receptores podem explicar a relação hormonal com o processo doloroso craniofacial<sup>1)</sup>. A sensibilização do  
5 núcleo trigeminal caudal durante a crise de migrânea é manifestada clinicamente como a alodinia cutânea que é  
6 definida como uma resposta dolorosa a um estímulo não nociceptivo<sup>2-3)</sup>. A alodinia é bastante prevalente na migrânea<sup>4-</sup>  
7 <sup>5)</sup>. Sendo considerada como um preditor da cronificação da doença<sup>6-7)</sup>, que ocorre em decorrência da repetição de crises  
8 de cefaleia<sup>8-9)</sup>.

9 O núcleo trigeminal está localizado na região onde ocorre a convergência das aferências nociceptivas das  
10 fibras cervicais superiores e do nervo trigeminal, o que pode explicar a alta prevalência de dor cervical na migrânea<sup>10)</sup>  
11 e a redução do limiar doloroso nessa região<sup>11)</sup>.

12 Apesar de estudos em animais sugerirem influência do estrógeno na percepção dolorosa, os estudos em  
13 humanos são contraditórios e não fornecem suporte significativo sobre o papel do estrógeno no processo doloroso por  
14 apresentarem resultados divergentes. Isso se deve à falta de padronização na identificação do período menstrual, tipos  
15 de estimulação dolorosa e tamanho da amostra reduzido. Por outro lado, alguns estudos sugerem que as fases do ciclo  
16 menstrual não influenciam a sensibilidade dolorosa térmica, mecânica, e à isquemia em mulheres saudáveis<sup>12-15)</sup>. No  
17 entanto, alguns autores demonstraram que os limiares elétricos variavam sistematicamente de acordo com a fase do  
18 ciclo<sup>16)</sup>. Apenas dois estudos analisaram a alteração do limiar doloroso de acordo com o ciclo menstrual na cefaleia e  
19 apresentaram resultados distintos, no entanto foram empregadas diferentes metodologias<sup>17-18)</sup>.

20 Achados inconsistentes sobre a modulação da dor durante o ciclo menstrual apontam uma necessidade de  
21 estudos controlados para uma melhor compreensão da influência hormonal na sensibilidade dolorosa. A avaliação da  
22 percepção dolorosa em seres humanos é fundamental para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e  
23 desenvolvimento de métodos de controle e manejo da dor. Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo  
24 analisar o limiar doloroso à pressão no território de inervação do nervo trigêmeo, em pontos de acupuntura específicos

25  
26  
27  
28  
29  
30

1 para o tratamento da cefaleia, e no músculo trapézio durante as fases do ciclo menstrual e comparar os limiares entre as  
2 mulheres com cefaleia do tipo tensional e migrânea.

#### 4 **SUBJECTS AND METHODS**

5 Trata-se de um estudo observacional, realizado no departamento de fisioterapia da Universidade Federal de  
6 Pernambuco, no período entre dezembro de 2013 a dezembro de 2014. Foram incluídas no estudo mulheres com idade  
7 entre 18 e 30 anos, eutróficas (IMC 18,5 – 24,9), eumenorréicas (ciclo menstrual regular de 26 a 30 dias) nos últimos  
8 seis meses, matriculadas na graduação em fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Nenhuma das  
9 participantes fazia uso de medicação profilática para o tratamento da cefaleia, nem apresentavam dor neuropática ou  
10 dor radicular cervical.

11 O diagnóstico clínico do tipo e subtipo de cefaleia foi realizado de acordo com os critérios diagnósticos  
12 estabelecidos pela Sociedade Internacional de Cefaleia.<sup>19)</sup> Das 54 mulheres que iniciaram a primeira etapa do estudo,  
13 apenas 39 mulheres completaram a pesquisa, idade média de 22,41(IC 21,49 – 23,34) anos. Foram formados três  
14 grupos: grupo sem cefaleia (mulheres sem crises de cefaleia ao longo da vida) com 22±3 anos (n=5), grupo CTT com  
15 21±2 anos (n=15), e grupo migrânea sem aura com 22±2 anos (n=19) (Tabela1).

16 Realizamos uma análise secundária com objetivo de comparar de acordo com o uso de anticoncepcional,  
17 sendo formados dois grupos: com anticoncepcional (n=17), e sem anticoncepcional (n=22).

18 Foram adotados como critérios de exclusão: doenças neurológicas e reumatológicas; gestação; amamentação  
19 nos últimos seis meses. As avaliações foram realizadas durante o período intercrítico. O rastreamento da alodinia  
20 cutânea foi realizado através do checklist de sintomas da alodinia cutânea (ASC)<sup>20-21)</sup>. O algômetro (Wagner Force  
21 Dial) foi utilizado para graduar o limiar de dor à pressão nos pontos de acupuntura VG20 (baihui), IG4 (hegu), P7  
22 (lieque), F3 (taichong), VB20 (fengchi), fibras ascendentes do músculo trapézio, e no território de inervação do nervo  
23 trigêmeo. As participantes responderam o diário de cefaleia durante o período de avaliação.

24 As participantes foram avaliadas por dois examinadores distintos. O primeiro examinador fez o procedimento

25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

1 de seleção das participantes, de acordo com os critérios de elegibilidade. Foi solicitada a assinatura do Termo de  
2 Consentimento Livre e Esclarecido. Em seguida, foram coletados os dados pessoais, e as características clínicas da  
3 cefaleia. As participantes preencheram, por um período de um mês, o diário de cefaleia, com informações sobre  
4 frequência, intensidade, qualidade, localização, fatores desencadeantes e duração da dor.

5 O segundo examinador, que foi cego em relação aos dados coletados pelo primeiro examinador, e este  
6 avaliou a sensibilidade cutânea à pressão. A avaliação da sensibilidade ocorreu em quatro etapas de acordo com o ciclo  
7 menstrual. O mesmo procedimento foi realizado com os indivíduos do grupo controle. Foram realizadas quatro  
8 avaliações de acordo com as fases do ciclo menstrual: fase menstrual (dia 1 ao dia 3), proliferativa (dia 5±2),  
9 ovulatória (dia 14±2) e lútea (dia 22±2) para todas as participantes do presente estudo. O início da fase menstrual foi  
10 estabelecido pelo primeiro dia da menstruação marcado no diário de cefaleia. As participantes foram orientadas a não  
11 utilizar medicamentos como relaxante muscular, analgésico ou antiinflamatório nas 24 horas anteriores à coleta dos  
12 dados.

#### 14 **Avaliação dos limiares de sensibilidade à pressão**

15 O algômetro (Wagner Instruments, Greenwich, CT, U.S.A.) foi utilizado para graduar o limiar de dor à  
16 pressão através da aplicação de força sobre uma área pré-definida. Possui êmbolo com ponta de borracha montado em  
17 um transdutor de força com 1cm<sup>2</sup> de área<sup>22)</sup>. A pressão foi gradativamente aumentada a 1kg/cm<sup>2</sup>/seg. O instrumento era  
18 removido imediatamente e os valores eram gravados em kg/cm<sup>2</sup>. O limiar doloroso mecânico foi estabelecido através  
19 da média de três medidas consecutivas em cada ponto, com intervalo de 30 segundos<sup>23)</sup>, e foi definido pelo momento  
20 em que a voluntária acusasse a dor mínima<sup>24)</sup>. As participantes foram orientadas a não suportar a dor, e sim comunicar  
21 imediatamente qualquer sensação de dor local. O algômetro foi aplicado perpendicularmente nos pontos selecionados  
22 para a avaliação. A algometria mecânica tem se mostrado um instrumento de alta confiabilidade<sup>25-26)</sup>.

23 Durante a avaliação, a participante foi posicionada em decúbito dorsal com os joelhos fletidos e plantas dos  
24 pés apoiadas na maca, e para avaliação do ponto VB20, o posicionamento foi em decúbito ventral, com a cabeça

25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

1 posicionada sobre o dorso das mãos.

2

### 3 **Localização dos pontos**

4 • Ramos do nervo trigêmeo:

5 ○ Nervo oftálmico (V1): forame supraorbital (na junção do terço médio e intermediário da borda  
6 superior da órbita).

7 ○ Nervo maxilar (V2): forame infraorbital bilateralmente na maxila no lado frontal e, na direção  
8 inferomedial, situado a 1 cm abaixo da margem infraorbital.

9 ○ Nervo mandibular (V3): forame mentual, geralmente situado entre o primeiro e segundo dente pré-  
10 molar no osso da mandíbula.

11 • Pontos de acupuntura: A acupuntura é considerada como uma opção no tratamento profilático da migrânea<sup>27</sup>.

12 Dentre os pontos frequentemente utilizados para a cefaleia estão o IG4, P7, VG20, VB20, F3. De acordo com  
13 a medicina tradicional chinesa, uma doença pode ser refletida através da alteração do limiar doloroso à  
14 pressão nos pontos específicos para o tratamento<sup>28</sup>. Os seguintes pontos de acupuntura foram avaliados:

15 ○ VG20 (baihui): ápice do crânio, na intersecção da linha mediana do corpo com a linha que parte do  
16 eixo vertical das duas orelhas.

17 ○ VB20 (fengchi): entre as origens dos músculos esternocleidomastóideo e trapézio, na região  
18 occipital.

19 ○ IG4 (hegu): dorso da mão, radialmente na parte média do segundo metacarpiano, sobre o músculo  
20 adutor do polegar.

21 ○ P7 (lieque): região radial do antebraço, na margem do rádio, entre os tendões dos m. braquioradial e  
22 m. abductor longo do polegar, na depressão proximal da apófise estilóide do rádio.

23 ○ F3 (taichong): entre o 1º e o 2º metatarsianos, entre os tendões do m. extensor curto e extensor  
24 longo do hálux.

25

26

27

28

29

30

31

- Músculo trapézio: ponto médio entre o processo espinhoso da vértebra C7 e o acrômio da escápula.

### Processamento e análise dos dados

A análise dos dados foi realizada pelo software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0. Inicialmente, foram realizadas análises de caráter descritivo, através de medidas de tendência central e de dispersão, e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Em seguida foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov para avaliar a distribuição normal das variáveis quantitativas. Tendo em vista a distribuição não normal das variáveis, foi utilizado o teste Mann-Whitney para comparação de tendência central do limiar doloroso mecânico entre os grupos. Para a análise de medidas repetidas utilizou-se o teste de Friedman, e o teste de Wilcoxon para a comparação de variáveis entre dois grupos emparelhados. Os valores dos limiares dolorosos foram apresentados em média e intervalo de confiança. Análise suplementar foi efetuada para mensurar a relação do uso do anticoncepcional e alodinia através do cálculo do Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC). Em todos os testes, o nível de significância foi estabelecido em  $P < 0,05$ .

### RESULTS

Das 53 mulheres recrutadas no início do estudo, 39 concluíram todas as etapas da pesquisa e foram incluídas nas análises finais. Destas, 19 formaram o grupo migrânea, 15 o grupo CTT e 5 foram consideradas sem cefaleia. As participantes foram excluídas do estudo devido à duração do ciclo menstrual menor que 26 ou maior que 31 dias ( $n=3$ ), indisponibilidade para a realização das avaliações ( $n=8$ ), desistência ( $n=3$ ). A caracterização e dados clínicos da amostra estão descritos nas Tabelas 1 e 2. Os grupos são homogêneos em relação à idade, peso, altura e IMC. As 17 participantes que faziam uso do anticoncepcional (8 migrânea, 8 CTT e 1 sem cefaleia), utilizavam uma combinação com baixa dosagem de estrogênio segundo a Tabela 3.

#### Limiar doloroso por diagnóstico de cefaleia

Encontramos menor limiar doloroso no grupo CTT ( $n=15$ ) em relação grupo migrânea ( $n=19$ ) nos pontos

1 VG20 (P=.028) e músculo trapézio esquerdo (P=.018) na fase lútea. O grupo migrânea apresentou um menor limiar no  
2 ponto no ponto V1 direito (P=.033) na fase lútea, de acordo com a Tabela 4. O grupo migrânea apresentou diferença  
3 no ponto IG4 entre a fase menstrual e ovulatória (P=.014) e menstrual e lútea (P=.018). O grupo CTT apresentou  
4 diferença entre as fases no ponto VG20, entre as fases menstrual e proliferativa (P=.022) e entre menstrual e lútea  
5 (P=.044). Os demais pontos não apresentaram diferença entre os grupos ou entre as fases (Fig. 1).

#### 7 **Limiar doloroso de acordo com o uso do anticoncepcional**

8 O grupo que fazia uso do anticoncepcional apresentou menor limiar nos pontos V1 direito (P=.018), F3  
9 esquerdo (P=.049), VB20 esquerdo (P=.027) como mostra a Tabela 5. O limiar doloroso apresentou variação  
10 significativa durante as fases do ciclo menstrual no grupo que fazia uso do anticoncepcional nos pontos V2 esquerdo  
11 entre as fases menstrual e lútea (P=.013) e entre proliferativa e lútea (P=.044), e no ponto VG20 entre as fases  
12 menstrual e proliferativa (P=.018). No grupo sem anticoncepcional, houve diferença no ponto IG4 direito entre as  
13 fases menstrual e ovulatória (P=.036) (Fig. 2). Os demais pontos não apresentaram diferença entre os grupos ou entre  
14 as fases.

15 Pelo cálculo do Odds Ratio, o anticoncepcional está associado ao desenvolvimento da alodinia (OR=.659; IC  
16 0,157 –2,770; P=.006).

#### 18 **Análise do limiar doloroso bilateralmente**

19 Por não haver diferença significativa no limiar doloroso entre o lado direito e o lado esquerdo de um mesmo  
20 ponto, analisamos também cada ponto fazendo uma média entre os lados direito e esquerdo.

21 Não houve diferença significativa entre os grupos CTT e migrânea quando foi estabelecida uma média entre  
22 o lado direito e esquerdo do valor do limiar doloroso. Não houve diferença entre as fases do ciclo menstrual.

23 Não houve diferença significativa entre o grupo que fazia uso do anticoncepcional e o que não utilizava  
24 anticoncepcional quando foi estabelecida uma média entre o lado direito e esquerdo do valor do limiar doloroso. Não

25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

1 houve diferença entre as fases do ciclo menstrual.

2

### 3 **Correlação entre as características clínicas da cefaleia e o limiar doloroso mecânico**

4 Houve correlação negativa entre o limiar doloroso e a frequência das crises de cefaleia nas seguintes fases:

5 Fase ovulatória: V2 esquerdo ( $p=.024$ ;  $r= -0.360$ ), V3 esquerdo ( $P=.018$ ;  $r= -0,377$ ), VG20 ( $P=.012$ ;  $r=-$   
6  $0,396$ ), m. trapézio direito ( $P=.036$ ;  $r= -0,338$ ), IG4 direito ( $P= .013$ ;  $r= -0,396$ ), F3 esquerdo ( $P=.002$ ;  $r= -0,370$ ),  
7 VB20 direito ( $P=.049$ ;  $r= -0,318$ ).

8 Fase lútea: P7 esquerdo ( $P=.002$ ;  $r= -0,363$ ), P7 direito ( $P=.008$ ;  $r= -0,417$ ), IG4 direito ( $P=.002$ ;  $r= -0,478$ ),  
9 IG4 esquerdo ( $P=.002$ ;  $r= -0,483$ ), músculo trapézio esquerdo ( $P=.005$ ;  $r= -0,443$ ), V1 direito ( $P=.024$ ;  $r= -0,361$ ), V1  
10 esquerdo ( $P=.000$ ;  $r= -0,534$ ), V2 direito ( $P=.003$ ;  $r= -0,348$ ), V3 direito ( $P=.003$ ;  $r= -0,457$ ), V3 esquerdo ( $P=.001$ ;  $r=-$   
11  $0,499$ ).

12 Todas as outras combinações do limiar doloroso com a frequência e intensidade da cefaleia não resultaram  
13 em correlações significativas.

14

### 15 **DISCUSSÃO**

16 O presente estudo comparou o limiar doloroso mecânico, durante o período intercrítico da cefaleia, em  
17 mulheres jovens com migrânea e cefaleia do tipo tensional na área de inervação do nervo trigêmeo, no músculo  
18 trapézio e em pontos de acupuntura específicos para o tratamento da cefaleia. Identificamos uma flutuação  
19 significativa no valor do limiar de acordo com a fase do ciclo menstrual, onde o limiar apresentava-se reduzido na fase  
20 lútea e elevado na fase menstrual. Os limiares dolorosos foram menores no grupo que fazia uso do anticoncepcional.  
21 Houve correlação entre os limiares dolorosos e a frequência da cefaleia nas fases ovulatória e lútea. Encontramos  
22 também uma probabilidade seis vezes maior de desenvolver alodinia em mulheres que utilizam o anticoncepcional.

#### 23 **Limiar doloroso mecânico por diagnóstico**

24 A prevalência estimada da alodinia em pacientes migranosos varia de 50 a 80%<sup>29)</sup>. No entanto, a baixa

25

26

27

28

29

30

1 prevalência encontrada em nosso estudo pode ser justificada pelo fato de termos uma amostra com menor tempo de  
2 cronicidade da doença, e sem abuso de drogas abortivas para a cefaleia. A literatura mostra que o abuso de drogas  
3 analgésicas possa induzir a mudanças neuroadaptativas do gânglio trigeminal causando aumento da prevalência de  
4 alodinia<sup>30)</sup>.

5 Identificamos menor limiar doloroso no ponto VG20, trapézio esquerdo no grupo CTT em relação ao grupo  
6 migrânea. Outro estudo também encontrou menor limiar no grupo cefaleia do tipo tensional crônica em relação ao  
7 grupo migrânea e ao grupo controle no músculo trapézio<sup>31)</sup>. Acredita-se que o aumento de tensão muscular e presença  
8 de pontos de gatilhos miofasciais nos músculos da cabeça e pescoço que possam desempenhar um papel importante na  
9 gênese da CTT<sup>32-35)</sup>. Os pontos de gatilho miofasciais elevam os níveis de mediadores químicos, como bradicinina,  
10 CGRP, substância P, serotonina, etc, não apenas na proximidade dos pontos de gatilho, mas também são capazes de  
11 causar sensibilização de nociceptores periféricos, que por sua vez contribuem no processo de sensibilização central e  
12 cronificação da cefaleia através de estímulos nociceptivos persistentes<sup>36-37)</sup>.

13 Observou-se maior limiar no grupo CTT no ponto V1 direito. Fernández-de-las-Peñas e colaboradres,  
14 também encontraram limiares reduzidos no ramo supraorbital (V1) em pacientes com CTT, entretanto esse estudo fez  
15 comparação ao grupo sem cefaleia<sup>23)</sup>. Isso sugere que o grau de sensibilização seja maior na área trigeminal, embora  
16 não se restrinja ao neurônio de segunda ordem. Muitos mecanismos podem estar envolvidos nesse processo, como uma  
17 inflamação neurogênica desencadeada por descargas antidrômicas originadas do sistema nervoso central que pode  
18 sensibilizar um nervo periférico. Ou o desenvolvimento ao longo da via trigeminal ou deficiência temporal do sistema  
19 de inibição da dor, que podem causar hiperalgesia e hiperexcitabilidade extracefálica<sup>38)</sup>.

20 Houve uma flutuação da percepção dolorosa significativa de acordo com as fases do ciclo menstrual nos  
21 grupos CTT (no ponto VG20) e migrânea (no ponto IG4), que apresentaram maior limiar na fase menstrual em ambos  
22 os pontos. Exibindo menor limiar na fase lútea. Nossos resultados são corroborados por uma revisão que apontou  
23 maior probabilidade de diminuição dos limiares entre os dias 7 e 21 do ciclo menstrual<sup>(39)</sup>. A fase lútea (final do ciclo  
24 menstrual), se caracteriza pelos elevados níveis de progesterona. Estudos prévios observaram um aumento da  
25  
26  
27  
28  
29  
30

1 percepção dolorosa nessa fase, o que sugere uma relação entre a progesterona e maior resposta dolorosa<sup>40-43</sup>. Outros  
2 autores encontraram diferenças sutis nos limiares de dor nos pontos extracefálicos entre CTT e sujeitos saudáveis<sup>44-45</sup>.

3         Acreditamos que os estudos não conseguiram identificar essa diferença devido a diferenças na metodologia  
4 empregada para a seleção dos pontos de avaliação da dor e tamanho da amostra. Outros estudos também analisaram a  
5 alteração do limiar doloroso de acordo com o ciclo menstrual na cefaleia e encontraram resultados divergentes devido  
6 a diferença metodológicas<sup>17-18</sup>. No primeiro estudo, onde foi utilizado o estímulo térmico, a percepção dolorosa foi  
7 maior na fase pré-menstrual em ambos os grupos<sup>18</sup>. No segundo estudo, houve diferença na localização dos pontos  
8 avaliados, onde o algômetro foi posicionado na superfície no centro do antebraço esquerdo, Os resultados mostraram  
9 que o pacientes com migrânea com ou sem uso do contraceptivo oral não apresentaram variação cíclica no limiar de  
10 dor à pressão, apenas o limiar de dor ao frio variou ciclicamente, demonstrando maior sensibilidade durante a  
11 menstruação<sup>17</sup>.

### 13 **Limiar doloroso mecânico de acordo com o uso do contraceptivo oral**

14         O grupo com anticoncepcional apresentou menores limiares em relação ao grupo sem anticoncepcional nos  
15 pontos V1 direito, F3 esquerdo, e VB20 esquerdo, além disso, houve um aumento em seis vezes da chance de  
16 desenvolver alodinia. Corroborando com nossos achados, outros estudos também encontraram menores limiares em  
17 mulheres que faziam uso de anticoncepcional<sup>46-47</sup>. A provável explicação seria o fato do anticoncepcional ser  
18 composto por hormônios como os estrogênios que são capazes de liberar óxido nítrico do endotélio vascular<sup>48</sup>. O  
19 óxido nítrico é uma substância endógena classificada como fator inflamatório e pode estar indiretamente relacionado  
20 com as alterações da percepção dolorosa.

21         No grupo sem anticoncepcional, houve diferença no ponto IG4 direito entre as fases menstrual e ovulatória,  
22 sendo a fase menstrual a de maior limiar. Esses resultados são corroborados por Drobek e colaboradores que obtiveram  
23 maiores limiares no músculo masseter durante as fases menstrual em comparação com as fases folicular (dias 5-12)<sup>46</sup>.  
24 Enquanto que outros estudos encontraram resultados contraditórios. Uma metanálise examinou os efeitos das

1 alterações hormonais na sensibilidade mecânica em mulheres saudáveis concluiu que os limiares são maiores na fase  
2 folicular (do 6º ao 11º dia)<sup>49)</sup>. Um estudo que avaliou mulheres saudáveis com menstruação regular identificou maiores  
3 limiares no dia 22 (fase lútea), e menores limiares no dia 1 (fase menstrual)<sup>50)</sup>, Gazerani et al., mensuraram o limiar  
4 doloroso bilateralmente no músculo frontal e no músculo deltóide esquerdo, encontrou diferença cíclica apenas no  
5 músculo frontal com maiores limiares de dor durante a fase lútea (20º a 22º dia) em comparação com a fase menstrual  
6 (1º ao 3º dia)<sup>51)</sup>. No estudo de Teepker e colaboradores, foram avaliadas mulheres saudáveis em apenas um ponto no  
7 antebraço, houve maior limiar doloroso na fase lútea (22º dia) e menor na fase menstrual (1º dia)<sup>50)</sup>.

8 O limiar doloroso apresentou variação significativa durante as fases do ciclo menstrual no grupo que fez uso  
9 do anticoncepcional no ponto V2 esquerdo entre as fases menstrual e lútea e entre proliferativa e lútea, e no ponto  
10 VG20 entre as fases menstrual e proliferativa. Esses resultados não são corroborados por estudos prévios. Dados da  
11 literatura sugerem relação dos níveis plasmáticos de estradiol com a dor, permanecendo incerta, entretanto, se há uma  
12 interação entre eles<sup>41, 52)</sup>. Outro estudo realizado em mulheres com dor cervical crônica encontrou que os limiares  
13 avaliados no músculo trapézio do lado dominante, permanecem relativamente constantes durante o ciclo em ambos os  
14 grupos (com e sem uso do contraceptivo oral)<sup>14)</sup>. A influência do anticoncepcional na migrânea geralmente ocorre  
15 durante o período sem pílulas ou com pílulas placebo (fase lútea). Nesse período ocorre uma queda abrupta hormonal  
16 que pode ser responsável pelo aumento das crises e piora da qualidade de vida<sup>53)</sup>.

#### 18 **Correlação do limiar doloroso e a cefaleia**

19 Foi encontrada uma correlação negativa fraca em alguns pontos entre a frequência de crises de cefaleia e os  
20 limiares dolorosos. Entretanto, não encontramos correlação significativa entre os limiares dolorosos com a alodinia e  
21 intensidade da dor. Tais relações podem justificar a diminuição do limiar doloroso em relação à cronicidade da doença,  
22 no entanto não foram fortes por sofrerem influência de outros fatores. Em outros estudos, outras correlações foram  
23 encontradas, como uma correlação linear negativa entre o tempo de início das crises de cefaleia associado com o limiar  
24 doloroso<sup>54)</sup> e associação positiva entre a sensibilidade pericranial e a frequência da cefaleia do tipo tensional<sup>55)</sup>.

## 1 **Limitações do estudo**

2           Nosso estudo apresentou tamanho reduzido da amostra pelo fato da presente pesquisa exigir um  
3 acompanhamento rígido das participantes em várias etapas de avaliação. Estudos com maior número amostral,  
4 principalmente para a formação de um grupo controle, são importantes para elucidar os efeitos das crises de cefaleia na  
5 percepção dolorosa.

6

## 7 **Considerações finais e perspectivas**

8           O limiar doloroso é influenciado pelas fases do ciclo menstrual, sendo a fase menstrual a que apresenta os  
9 maiores valores. O limiar doloroso está correlacionado positivamente com a frequência de crises de cefaleia, no  
10 entanto deve-se destacar a influência de outros fatores. Nossos resultados evidenciam a importância de avaliação do  
11 limiar de sensibilidade em pontos cefálicos e extracefálicos em pacientes com cefaleia, devendo-se levar em  
12 consideração a fase do ciclo menstrual.

13           Em termos prospectivos, sugerimos a realização de uma análise mais detalhada dos níveis séricos hormonais,  
14 para caracterizar com mais fidedignidade a exata fase do ciclo que as mulheres se encontram, a fim de propiciar  
15 inferências mais consistentes sobre a alteração do limiar doloroso de acordo com a fase do ciclo menstrual.

16

## 17 **Agradecimentos**

18           Os autores agradecem à CAPES pelo apoio prestado através de bolsas e ao CNPQ pelo apoio financeiro pelo  
19 edital chamada universal 14/2013 processo número 485922/2013-4, intitulado “Algometria computadorizada na  
20 avaliação de alodinia em pacientes com migrânea”.

## REFERENCIAS

1. Fenzi F, Rizzuto N. Estrogen receptors localization in the spinal trigeminal nucleus: an immunohistochemical study in humans. *European Journal of Pain*. 2011;15(10):1002-7.
2. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7.
3. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000;123(8):1703-9.
4. Bigal M, Ashina S, Burstein R, Reed M, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers a population study. *Neurology*. 2008;70(17):1525-33.
5. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *The journal of headache and pain*. 2008;9(5):295-300.
6. Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013;136(11):3489-96.
7. Chen N, Zhang J, Wang P, Guo J, Zhou M, He L. Functional Alterations of Pain Processing Pathway in Migraine Patients with Cutaneous Allodynia. *Pain Medicine*. 2015.
8. Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007;47(4):531-9.
9. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(1):7-15.
10. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajjiyeva N, Jensen R. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalgia*. 2014;0333102414535110.
11. Florencio LL, Giantomassi MCM, Carvalho GF, Gonçalves MC, Dach F, Fernández-de-las-Peñas C, et al. Generalized Pressure Pain Hypersensitivity in the Cervical Muscles in Women with Migraine. *Pain Medicine*. 2015.
12. Klatzkin RR, Mechlin B, Girdler SS. Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *European Journal of Pain*. 2010;14(1):77-82.
13. Kowalczyk WJ, Evans SM, Bisaga AM, Sullivan MA, Comer SD. Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. *The Journal of Pain*. 2006;7(3):151-60.
14. Balter JE, Molner JL, Kohrt WM, Maluf KS. Mechanical pain sensitivity and the severity of chronic neck pain and disability are not modulated across the menstrual cycle. *The Journal of Pain*. 2013;14(11):1450-9.
15. Kowalczyk WJ, Sullivan MA, Evans SM, Bisaga AM, Vosburg SK, Comer SD. Sex differences and hormonal influences on response to mechanical pressure pain in humans. *The Journal of Pain*. 2010;11(4):330-42.
16. de Brito Barbosa M, de Oliveira Guirro EC, Nunes FR. Evaluation of sensitivity, motor and pain thresholds across the menstrual cycle through medium-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation. *Clinics*. 2013;68(7):901-8.
17. Teepker M, Peters M, Kundermann B, Vedder H, Schepelmann K, Lautenbacher S. The effects of oral contraceptives on detection and pain thresholds as well as headache intensity during menstrual cycle in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011;51(1):92-104.
18. De Tommaso M, Valeriani M, Sardaro M, Serpino C, Di Fruscolo O, Vecchio E, et al. Pain perception and laser evoked potentials during menstrual cycle in migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2009;10(6):423-9.
19. Society HCCotIH. The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalgia*. 2013;33(9):629-808.
20. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Annals of neurology*. 2008;63(2):148-58.
21. Florencio LL, Chaves TC, Branisso LB, Gonçalves MC, Dach F, Speciali JG, et al. 12 item Allodynia Symptom Checklist/Brasil: cross-cultural adaptation, internal consistency and reproducibility. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012;70(11):852-6.
22. Ylinen J. Pressure algometry. *Australian Journal of Physiotherapy*. 2007;53(3):207.
23. Fernández-de-las-Peñas C, Coppiters MW, Cuadrado ML, Pareja JA. Patients With Chronic Tension-Type Headache Demonstrate Increased Mechano-Sensitivity of the Supra-Orbital Nerve. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(4):570-7.
24. Fischer A. Application of pressure algometry in manual medicine. *J Man Med*. 1990;5:145-50.
25. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, Foster NE. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *The Clinical journal of pain*. 2007;23(9):760-6.
26. Mutlu EK, Ozdinciler AR. Reliability and responsiveness of algometry for measuring pressure pain threshold in patients with knee osteoarthritis. *Journal of physical therapy science*. 2015;27(6):1961.
27. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1(1).
28. Liu Y, Li C, Zhang P, Li J, Xin S, Guo Z, et al. [Progression of the study on the acupoints from 2006 to 2010 overseas]. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*. 2013;33(2):175-9.
29. Lovati C, D'Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? 2009.

30. De Felice M, Ossipov MH, Wang R, Lai J, Chichorro J, Meng I, et al. Triptan-induced latent sensitization: A possible basis for medication overuse headache. *Annals of neurology*. 2010;67(3):325-37.
31. Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Caminero A, Cuadrado M, Arendt-Nielsen L, Pareja J. Generalized neck-shoulder hyperalgesia in chronic tension-type headache and unilateral migraine assessed by pressure pain sensitivity topographical maps of the trapezius muscle. *Cephalalgia*. 2009.
32. Jensen R, Olesen J. Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache. *Cephalalgia*. 1996;16(3):175-82.
33. Bendtsen L, Fernández-de-la-Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. *Current pain and headache reports*. 2011;15(6):451-8.
34. Lipchik GL, Holroyd KA, Talbot F, Greer M. Pericranial muscle tenderness and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of chronic tension-type headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1997;37(6):368-76.
35. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado M, Pareja J. Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1061-70.
36. Fernandez-de-las-Penas C, Schoenen J. Chronic tension-type headache: what is new? *Current opinion in neurology*. 2009;22(3):254-61.
37. Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine*. 1993;18(13):1803-7.
38. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Annals of neurology*. 2000;47(5):614-24.
39. Sherman JJ, LeResche L. Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;291(2):R245-R56.
40. Stening K, Eriksson O, Wahren L, Berg G, Hammar M, Blomqvist A. Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007;293(4):R1711-R6.
41. Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS, Light KC, Harris MB, Sheps DS, et al. Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle. *Psychosomatic Medicine*. 1997;59(5):512-20.
42. Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*. 2006;7(11):851-9.
43. Martin VT. Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. *Gender medicine*. 2009;6:168-92.
44. Sandrini G, Rossi P, Milanov I, Serrao M, Cecchini A, Nappi G. Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia*. 2006;26(7):782-9.
45. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Ge H-Y, Pareja JA. Increased pericranial tenderness, decreased pressure pain threshold, and headache clinical parameters in chronic tension-type headache patients. *The Clinical journal of pain*. 2007;23(4):346-52.
46. Drobek W, Schoenaers J, De Laat A. Hormone-dependent fluctuations of pressure pain threshold and tactile threshold of the temporalis and masseter muscle. *Journal of oral rehabilitation*. 2002;29(11):1042-51.
47. Bragdon EE, Light KC, Costello NL, Sigurdsson A, Bunting S, Bhalang K, et al. Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD. *Pain*. 2002;96(3):227-37.
48. Ramsay B, Johnson M, Leone A, Steer P. The effect of exogenous oestrogen on nitric oxide production in women: a placebo controlled crossover study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1995;102(5):417-9.
49. Riley III JL, Robinson ME, Wise EA, Price D. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*. 1999;81(3):225-35.
50. Teepker M, Peters M, Vedder H, Schepelmann K, Lautenbacher S. Menstrual variation in experimental pain: correlation with gonadal hormones. *Neuropsychobiology*. 2010;61(3):131.
51. Gazerani P, Andersen OK, Arendt-Nielsen L. A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences. *Pain*. 2005;118(1):155-63.
52. Aloisi AM, Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain. *Hormones and Behavior*. 2006;50(1):1-7.
53. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and Oral Contraceptives: Impact of Eliminating the Standard 7-Day Placebo Interval. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007;47(1):27-37.
54. Zappaterra M, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Pini LA. Basal cutaneous pain threshold in headache patients. *The journal of headache and pain*. 2011;12(3):303-10.
55. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain*. 1993;52(2):193-9.

## FIGURAS E TABELAS

**Tabela 1.** Caracterização da amostra. Dados apresentado em média e desvio padrão, exceto uso de anticoncepcional e atividade física (tamanho da amostra e percentagem)

	<b>CTT (n=15)</b>	<b>Migrânea (n=19)</b>	<b>Sem cefaleia (n=5)</b>
<b>Altura (metros)</b>	1,59 (0,05)	1,64 (0,081)	1,64 (0,04)
<b>Peso (kg)</b>	53,68 (8,06)	59,85 (9,62)	64,78 (15,33)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21,03 (3,14)	22,16 (3,16)	23,91 (5,18)
<b>Idade (anos)</b>	21(2)	22 (2)	22 (3)
<b>Uso anticoncepcional</b>	8 (53,3)	8 (42,1)	1 (20)
<b>Atividade física</b>	5 (33,3)	3 (15,8)	1 (20)

CTT, cefaleia do tipo tensional; IMC, Índice de massa corpórea.

**Tabela 2. Características clínicas da cefaleia. Dados apresentados em tamanho da amostra e percentual, exceto número de crises, duração das crises e tempo de doença (média e desvio padrão).**

	CTT (n=15)		Migrânea (n=19)	
<b>Alodinia</b>				
Leve	3	20	-	-
Moderada	-	-	4	21,1
<b>Lado da dor</b>				
Direito	1	6,7	1	5,3
Esquerdo	-	-	2	10,5
Bilateral	14	93	16	84,2
<b>Medicação abortiva da cefaleia</b>	8	53,3	14	73,7
<b>Caráter</b>				
Pressão	13	86,7	8	42,2
Pulsátil	2	13,3	11	57,9
<b>Intensidade</b>				
Leve	1	6,7	-	-
Moderada	13	86,7	11	57,9
Intensa	1	6,7	8	42,1
<b>Frequência</b>				
Semestral	4	26,7	2	10,5
Trimestral	1	6,7	1	5,3
Mensal	3	20	5	26,3
Quinzenal	4	26,7	4	21,2
Semanal	2	13,3	4	21,1
2 vezes/semana	1	6,7	1	5,3
3 vezes/semana	-	-	1	5,3
Diária	-	-	1	5,3
<b>Número de crises (no período da avaliação)</b>	1,26 (2,01)		1,84 (2,24)	
<b>Duração das crises (horas)</b>	3,5 (3,87)		5,5 (3,93)	
<b>Tempo da doença (anos)</b>	9,13 (4,30)		9,31 (4,24)	

CTT, cefaleia do tipo tensional.

**Tabela 3.** Tipo de anticoncepcional utilizado pelas participantes

<b>Anticoncepcional</b>	<b>CTT (n=8)</b>	<b>Migrânea (n=8)</b>	<b>Sem cefaleia (n=1)</b>
Gestodeno 0,075 mg e etinilestradiol 0,03 mg	<b>1</b>	<b>2</b>	
Gestodeno 0,075 mg e etinilestradiol 0,02 mg	<b>3</b>	<b>1</b>	
Gestodeno 0,06 mg de e etinilestradiol 0,015 mg			<b>1</b>
Acetato de ciproterona 2,0 mg e etinilestradiol 0,035 mg		<b>2</b>	
Acetato de clormadinona 2mg e etinilestradiol0,03 mg		<b>1</b>	
Desogestrel 0,150mg e etinilestradiol 0,020mg	<b>1</b>		
Drospirenona 3 mg e etinilestradiol 0,02 mg	<b>3</b>	<b>2</b>	

**Tabela 4.** Limiar doloroso mecânico (média em Kg/cm<sup>2</sup>, e intervalo de confiança) em mulheres com migrânea (n=19), CTT (n=15) durante as fases do ciclo menstrual.

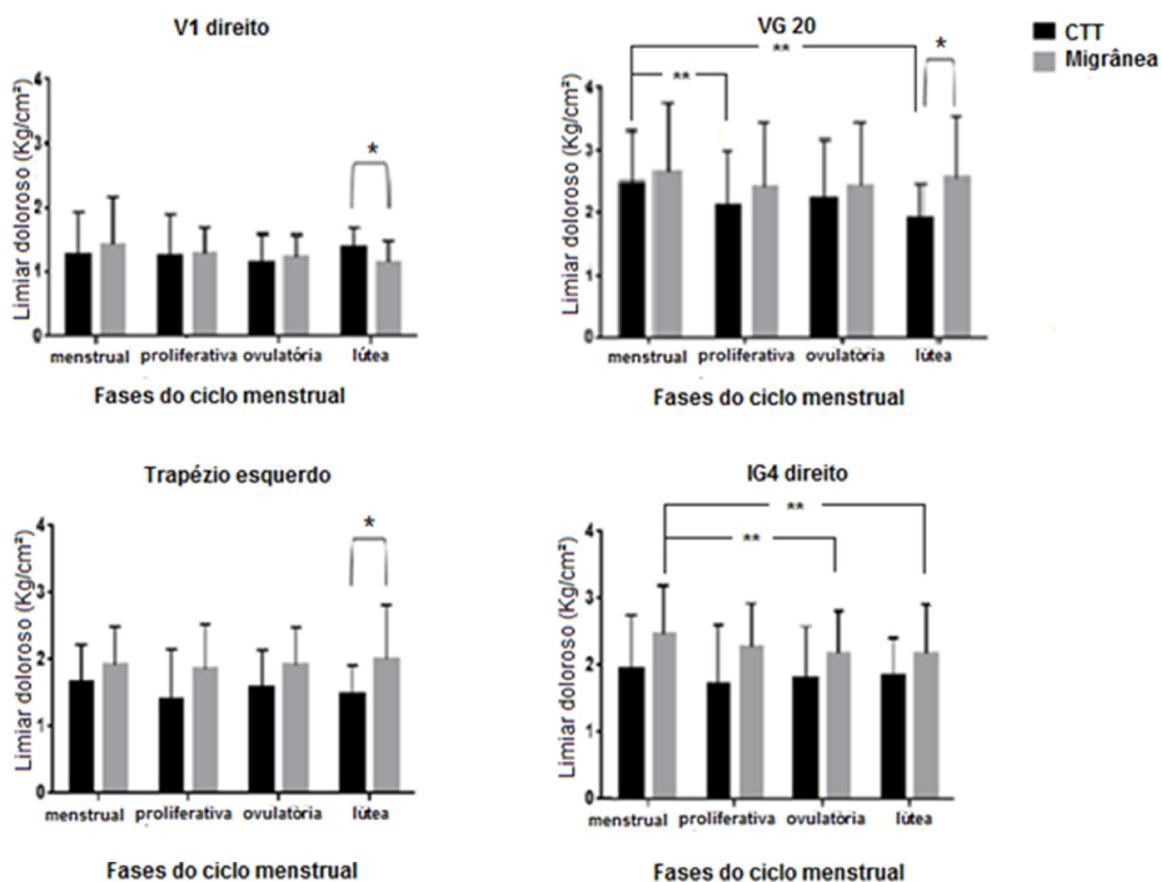
		<b>CTT</b>	<b>Migrânea</b>	<b>P</b>
<b>Fase lútea</b>	<b>V1 direito</b>	1,37(1,19 – 1,55)	1,15(0,99 – 1,32)	<b>.033*</b>
	<b>VG20</b>	1,90 (1,59 – 2,22)	2,54 (2,05 – 3,03)	<b>.028*</b>
	<b>Trapézio esquerdo</b>	1,47(1,22 – 1,71)	2,01(1,61 – 2,40)	<b>.018*</b>

\* P valor obtido pelo teste Mann Whitney.

**Tabela 5.** Limiar doloroso mecânico (média em Kg/cm<sup>2</sup>, e intervalo de confiança) entre os grupos com anticoncepcional (n=17), e sem anticoncepcional (n=22) durante as fases do ciclo menstrual.

		<b>Anticoncepcional</b>	<b>Sem anticoncepcional</b>	<b>P</b>
	<b>V1 direito</b>	1,12 (0,99 – 1,25)	1,41 (1,22 – 1,59)	<b>.018*</b>
<b>Fase lútea</b>	<b>F3 esquerdo</b>	2,28 (1,96 – 2,61)	2,88 (2,42 – 3,34)	<b>.049*</b>
	<b>VB20 esquerdo</b>	1,67 (1,44 – 1,89)	2,05 (1,75 – 2,35)	<b>.027*</b>

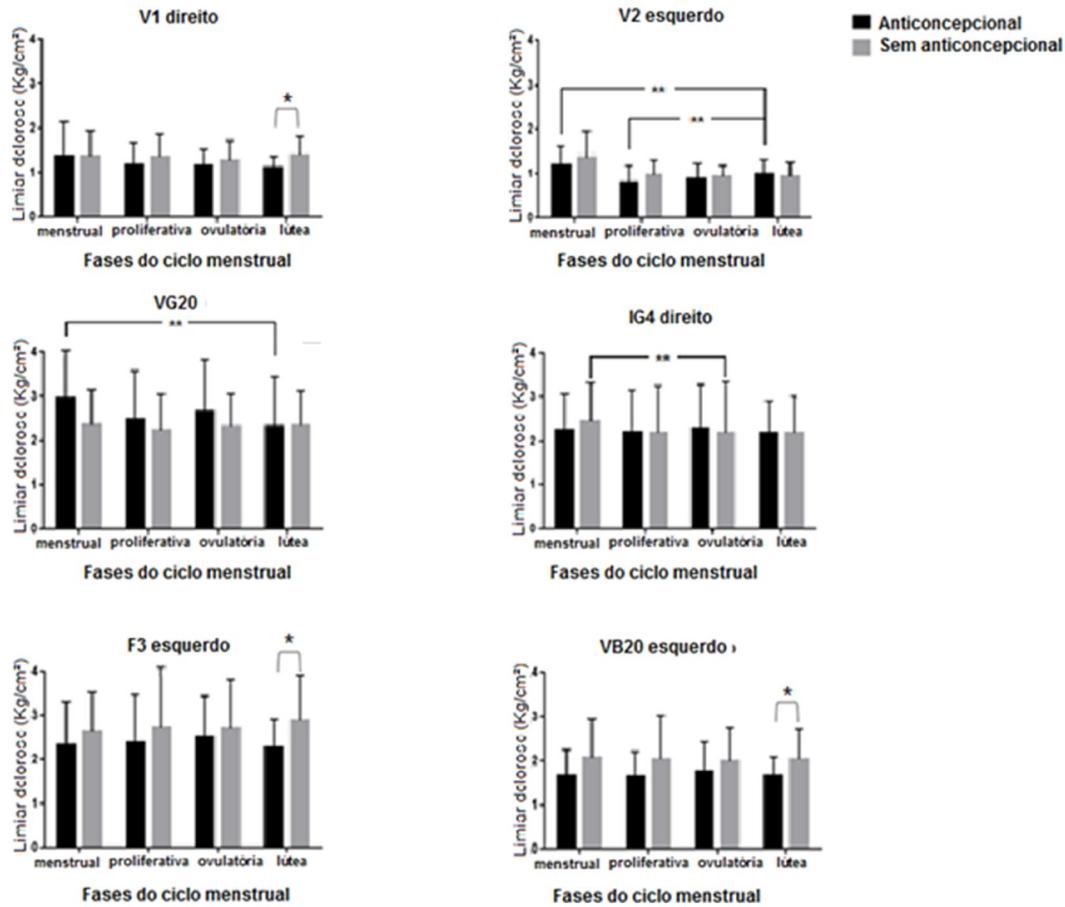
\* p valor obtido através do teste Mann Whitney.



**Figura 1.** Média do limiar de doloroso mecânico nos pontos V1 D, VG20 e Trapézio esquerdo e IG4 direito por fase do ciclo menstrual, nos grupos CTT e migrânea.

\*Teste Mann Whitney foi utilizado para a comparação entre os grupos.

\*\*Teste Wilcoxon identificou diferença entre as fases do ciclo menstrual.

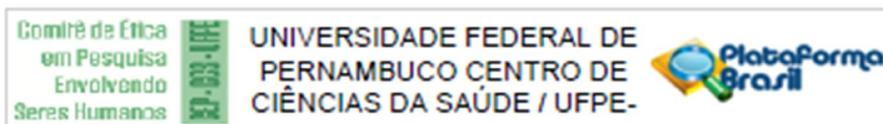


**Figura 2.** Média do limiar doloroso mecânico nos pontos V1 direito (ramo supra-orbital), V2 esquerdo, VG20, IG4 direito, F3 esquerdo, VB20 esquerdo por fase do ciclo menstrual, nos grupos com anticoncepcional (n=17) e sem anticoncepcional (n=22).

\*Teste Mann Whitney foi utilizado para a comparação entre os grupos.

\*\*Teste Wilcoxon identificou diferença entre as fases do ciclo menstrual.

## ANEXO I – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DOS LIMIARES DE SENSIBILIDADE A PRESSÃO E A CORRENTE ELÉTRICA EM ACUPONTOS EM INDIVÍDUOS COM E SEM MIGRÂNEA

**Pesquisador:** Gabriela Almeida da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 23787613.0.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

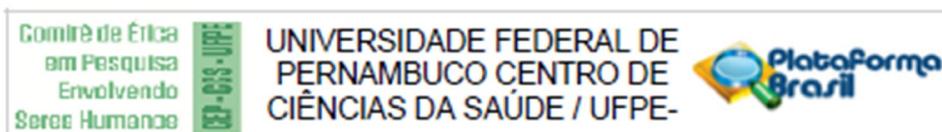
**Número do Parecer:** 521.942

**Data da Relatoria:** 05/02/2014

#### Apresentação do Projeto:

A migrânea é a cefaleia primária mais frequente entre os pacientes que procuram cuidado médico para se tratar. A migrânea é uma doença incapacitante de alta prevalência que gera enormes despesas. A fisiopatologia da cefaleia ainda não foi bem estabelecida. Sugere-se que os mecanismos de cronificação da migrânea estão relacionados a sensibilização das vias centrais de dor causado pela repetição de crises migranosas. Nesse contexto a alodinia tem sido um fator associado para a progressão da migrânea crônica, explicando sua maior prevalência na migrânea crônica (68,3%) do que na migrânea episódica (63,2%). A alodinia cutânea é definida como uma percepção de dor ou desconforto em resposta a um estímulo que não seja nocivo aplicado à pele normal. Pode ser subdividida em quatro formas: mecânica dinâmica, e.g. pentear cabelo, mediada pelos mecanorreceptores A $\beta$ ; mecânica estática (pressão) mediada pelas fibras nociceptivas A $\delta$ ; e térmica que é mediada pelas fibras nociceptivas C e A $\delta$ . Sabe-se que alterações orgânicas ou funcionais despertam em certos pontos de acupuntura, uma sensibilidade dolorosa, a qual deixa de existir quando a doença se resolve. Esses pontos são sempre os mesmos para cada doença. Não existem estudos que avaliem estas alterações na sensibilidade cutânea em acupontos relacionados à cefaleia em pacientes migranosos e assintomáticos.

Endereço: Av. de Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Protocolo: 521.942

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Geral

Comparar os limiares de sensibilidade à corrente elétrica e a pressão nos acupontos Hegu (IG4), Baihui (VG20), Fengchi (VB20) e Lieque (P7) entre migranosos e não migranosos.

##### Objetivos Específicos

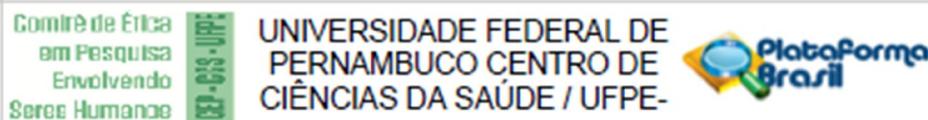
- ¿ Caracterizar a amostra quanto à idade e comorbidades.
- ¿ Caracterizar a migrânea quanto ao tempo de crise, a frequência, a duração, ao caráter, a localização e aos sintomas associados.
- ¿ Comparar entre migranosos e grupo controle:
  - o Limiar de percepção de corrente elétrica nos acupontos Hegu (IG4), Baihui (VG20), Fengchi (VB20) e Lieque (P7).
  - o Limiar de desconforto à corrente elétrica nos acupontos Hegu (IG4), Baihui (VG20), Fengchi (VB20) e Lieque (P7).
  - o Limiar de percepção à dor à corrente elétrica nos acupontos Hegu (IG4), Baihui (VG20), Fengchi (VB20) e Lieque (P7).
- ¿ Comparar entre migranosos e grupo controle:
  - o Limiar de desconforto à pressão nos acupontos Hegu (IG4), Baihui (VG20), Fengchi (VB20) e Lieque (P7).
  - o Limiar de dor à pressão nos acupontos Hegu (IG4), Baihui (VG20), Fengchi (VB20) e Lieque (P7).
- ¿ Comparar os limiares de sensibilidade à pressão e à corrente elétrica entre homens e mulheres.
- ¿ Relacionar o lado de maior sensibilidade ao lado prevalente da dor de cabeça.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os RISCOS estão ligados a algum constrangimento que o participante da pesquisa possa ter para responder aos questionários, e um pequeno desconforto durante a avaliação sensitiva com o aparelho chamado algômetro de pressão e eletroestimulação. Esses riscos podem ser minimizados um vez que serão atendidos em ambiente individual, ou, em se persistindo o desconforto, a pesquisa poderá ser interrompida.

Os BENEFÍCIOS consistem em encaminhamento para tratamento ao ambulatório de Neurologia e

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 521.942

Neurocirurgia do Hospital das Clínicas - UFPE e ao Curso de Fisioterapia da UFPE, e também fornecimento de instruções devidas através de orientações e cartilhas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de projeto de pesquisa de qualificação na Pós-Graduação em Fisioterapia do CCS da UFPE. Apresenta interesse na área da neurologia clínica.

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

O projeto apresenta toda documentação de acordo com as normas estabelecidas pela CONEP.

**Recomendações:**

Nenhuma.

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

Nenhuma.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, após a entrega do relatório final, na PLATAFORMA BRASIL, através de Notificação e, após apreciação, será emitido Parecer Consubstanciado.

RECIFE, 05 de Fevereiro de 2014

---

Assinador por:  
**GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO**  
 (Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br

## ***ANEXO II – ARTIGO DE REVISAO DA LITERATURA***

### **Há relação entre flutuação hormonal e percepção dolorosa durante o ciclo menstrual em mulheres com e sem cefaleia? Uma revisão**

Is there a relationship between hormonal fluctuation and pain perception across the menstrual cycle in women with and without headache? A review

Gabriela Almeida da Silva<sup>1</sup>, Mariana Luiza da Silva Queiroz<sup>1</sup>, Joaquim José de Souza Costa Neto<sup>2</sup>, Eduardo José Nepomuceno Montenegro<sup>1</sup>, Giselle Cristine Pereira Santos<sup>1</sup>, Daniela Cardoso Toscano<sup>1</sup>, Beatriz Corrêa Tinoco<sup>1</sup>, Caroline Palácio da Silva<sup>1</sup>, Ana Claudia Maciel Silva<sup>1</sup>, Daniella Araújo de Oliveira<sup>1</sup>

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco.
2. Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco.

#### **\* Corresponding Author**

#### **Daniella Araújo de Oliveira**

Av. Jorn. Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária

50740-560 – Recife, PE, Brasil

Fone: (55-81) 21268937, Fax (55-81)21268491

E-mail: sabino\_daniella@ig.com.br

## RESUMO

A localização dos receptores do estrogênio no núcleo trigeminal espinhal sustenta a ideia da modulação pelo estrogênio da neurotransmissão com a via dolorosa trigeminal, desenvolvendo um importante papel na fisiopatologia da cefaleia. A alodinia é a manifestação sintomática da sensibilização central das vias nociceptivas, frequentemente presente em pacientes com migrânea, que demonstra ser um preditor da cronificação da doença. O objetivo deste estudo foi revisar as publicações mais importantes sobre a influência hormonal no mecanismo de percepção dolorosa em pessoas com cefaleia. Foi realizado um levantamento bibliográfico dos artigos disponíveis na literatura até fevereiro de 2015. Foram consultadas as seguintes bases de dados eletrônicas: Medline, Cinahl, Web o Science, Scopus e The Cochrane Library. A estratégia de pesquisa utilizada foi composta pelos seguintes descritores: "Menstrual Cycle"; "Contraceptives, Oral" "Gonadal Hormones"; Estradiol"; "Headache"; "Migraine disorders"; "Pain Threshold"; "Pain"; "Pain Perception"; "Progesterone". Os estudos encontrados apresentaram resultados conflitantes devido à falta de padronização na identificação do período menstrual, tipo de estimulação sensorial, localização dos pontos e tamanho da amostra reduzido. No entanto, existem evidências que identificaram maior limiar doloroso e maior frequência dos ataques de migrânea no período em que ocorre a diminuição sérica do estrógeno, sugerindo uma interação entre o estrogênio e a fase menstrual na predição da modulação da dor.

**Descritores:** Cefaleia; Transtornos de enxaqueca; cefaleia do tipo tensional; Medição da dor.

## ABSTRACT

The localization of estrogen receptors in the spinal trigeminal nucleus supports the idea that estrogenic modulation of neurotransmission within the trigeminal painful trigeminal plays an important role in migraine pathophysiology. Allodynia is the symptomatic manifestation of central sensitization of nociceptive pathways, often present in patients with migraine, which proves to be a predictor of chronicity of the disease. This study aimed to review the most important publications on the hormonal influence on pain perception mechanism in headache. A literature review of articles available in the literature was conducted until February 2015. The following electronic databases were searched: Medline, CINAHL, Web the Science, Scopus and The Cochrane Library. The research strategy used was composed of the following descriptors: "Menstrual Cycle"; "Contraceptives, Oral" "Gonadal Hormones"; Estradiol ", " Headache ", " Migraine disorders "; " Pain Threshold ", " Pain ", " Pain Perception "; "Progesterone". The studies found conflicting results presented due to the lack of standardization in the identification of the menstrual period, type of stimulation, localization of the points and size of the sample. However, there is evidence that identified most painful and most frequently threshold of migraine attacks and the period in which the serum decreased estrogen, elucidating the interaction between estrogen and the menstrual phase in pain modulation prediction.

**Key-words:**Headache; Migraine disorders; Pain threshold; Pain Perception; Menstrual Cycle; Gonadal Hormones.

## Introdução

A diferença entre os gêneros na percepção dolorosa craniofacial elucidam uma possível influência dos hormônios gonadais no processo doloroso. O estrogênio pode agir em células neuronais ou gliais que expressam receptores do estrogênio na região do tronco cerebral de importância primária no processamento da dor craniofacial. A localização dos receptores do estrogênio no núcleo trigeminal espinal sustenta a ideia da modulação pelo estrogênio da neurotransmissão com a via dolorosa trigeminal, desenvolvendo um importante papel na fisiopatologia da cefaleia.<sup>(1)</sup>

Os exames de neuroimagem têm contribuído no entendimento do papel do sistema trigeminovascular nos mecanismos fisiopatológicos da migrânea.<sup>(2)</sup> Um estudo de tomografia por emissão de pósitrons identificou uma ativação na região dorsolateral da ponte, na migrânea, e desativação da região contralateral da ponte.<sup>(3)</sup> Outro estudo com ressonância magnética funcional mostrou que há uma maior ativação no córtex cingulado anterior em pacientes com migrânea sem aura durante um estímulo térmico nocivo moderado, e uma redução da atividade do córtex somatosensorial secundário bilateralmente em estímulo intenso nocivo térmico. O estímulo doloroso térmico causou um agrupamento na região anterior da ponte em pacientes com migrânea sem aura.<sup>(4)</sup>

Os pacientes migranosos frequentemente desenvolvem alodinia cutânea, que é definida como uma percepção de dor ou desconforto em resposta a um estímulo que não seja nocivo aplicado à pele normal.<sup>(5-6)</sup> Além disso, a alodinia demonstra ser um preditor da cronificação da migrânea e representa a manifestação sintomática da sensibilização central das vias nociceptivas<sup>(7)</sup>, que ocorre em decorrência da repetição de crises migranosas.<sup>(8-9)</sup>

Alguns estudos sugerem que as fases do ciclo menstrual não influenciam a sensibilidade dolorosa térmica e isquêmica em mulheres saudáveis,<sup>(10-11)</sup> como também, que não há diferença clinicamente relevante na sensibilidade mecânica pressórica durante o ciclomenstrual.<sup>(12-13)</sup> No entanto, outros autores demonstraram que os limiares elétricos variavam sistematicamente de acordo com as fases do ciclo.<sup>(14)</sup> Uma revisão narrativa apontou que a flutuação hormonal tem um papel importante em doenças crônicas como cefaleia, disfunção temporomandibular e dor crônica.<sup>(15)</sup>

Diante do exposto, esta revisão tem como objetivo fazer um levantamento das publicações mais importantes sobre a influência hormonal no mecanismo de percepção dolorosa na cefaleia.

## **Métodos**

Foi realizado um levantamento bibliográfico dos artigos que avaliam a percepção dolorosa de acordo com a fase do ciclo menstrual e sua relação com a cefaleia, disponíveis na literatura até fevereiro de 2015. Foram consultadas as seguintes bases de dados eletrônicas: Medline, Cinahl, Lilacs, Scielo, Web o Science, Scopus e The Cochrane Library. As bases de dados foram observadas sem restrição de ano.

Foram incluídos estudos na língua inglesa, espanhola, francesa e portuguesa. Foram excluídos estudos experimentais em animais. A estratégia de pesquisa utilizada foi composta pelos seguintes descritores: "Menstrual Cycle"; "Contraceptives, Oral"; "Gonadal Hormones"; "Estradiol"; "Headache"; "Migraine disorders"; "Pain Threshold"; "Pain"; "Pain Perception"; "Progesterone". Os termos foram combinados utilizando o operador booleano *AND*. As referências dos artigos encontrados foram consultadas para pesquisa de artigos adicionais. Os resultados obtidos na pesquisa nas bases de dados foram analisados. No total foram selecionados 59 artigos para a revisão.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

### **Sensibilização central e periférica e sua relação com o estrogênio**

Sensibilização central ocorre em circunstância dos neurônios nociceptivos apresentarem menores limiares de ativação, aumentando assim a capacidade de resposta a estímulos aferentes, aumentando a atividade espontânea e ampliando os campos receptivos. A sensibilização dessas vias causa o desenvolvimento de dor espontânea, hiperalgeia, e alodinia em pacientes com migrânea.<sup>(16)</sup> A manifestação clínica é apresentada pelo aumento da sensibilidade cutânea, e está associada ao gênero feminino, frequência da cefaleia e índice de massa corporal.<sup>(17)</sup> A alodinia cutânea facial representa uma manifestação da sensibilização ao nível do núcleo trigeminal caudal.<sup>(18)</sup> Acredita-se que a hiperexcitabilidade de estímulos sinápticos aferentes na medula espinhal resultam de liberação induzida por estimulação de vários neuropeptídeos, como o CGRP (Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), liberação de glutamato e ação no receptor de NMDA (N-metil Daspartato). Um estudo mapeou as mudanças indicativas de sensibilização central no nível do neurônio de segunda ordem, demonstrando que são semelhantes para a alodinia mecânica primária e secundária.<sup>(19)</sup>

A relação entre os hormônios sexuais esteroides, como o estrogênio, e alodinia facial ocorre devido à localização anatômica dos receptores do estrogênio que se encontram na região intraganglional do trigêmeo. Acredita-se que tal interação possa alterar a resposta do sistema no gânglio trigeminal. Estudos que utilizam a PET (Positron emission tomography) realizaram a medida de estrógeno em humanos<sup>(20-21)</sup> e encontraram alta concentração de estrógeno no tálamo pulvinar, região relacionada com o aumento da sensibilidade sensorial ao estímulo em migranosos.<sup>(22-23)</sup>

A sensibilização intraganglional pode funcionar em conjunto com a sensibilização central na generalização da dor durante o curso da dor trigeminal. Talvez o estrogênio possa elevar, por meio da sensibilização secundária, a área sensibilizada via ERK (sinal regulador quinase extracelular) e ativação do gânglio trigeminal<sup>(24-25)</sup> no núcleo trigeminal.<sup>(26-28)</sup>

O exame padrão ouro para a identificação da alodinia cutânea é o Quantitative Sensory Testing (QST), que permite analisar os limiares dolorosos térmicos e mecânicos. Contudo, o QST não é praticável sob condições clínicas e para estudos de base populacional. Sendo assim, temos como alternativa utilizar como instrumento para rastreamento da alodinia o checklist de sintomas da alodinia cutânea (ASC)<sup>(6)</sup> que foi adaptado transculturalmente para a população brasileira.<sup>(29)</sup>

### **Influência hormonal na percepção dolorosa**

O início do ciclo menstrual é marcado pela degeneração e descolamento do endométrio na menstruação causada pela baixa concentração de estradiol e progesterona ilustrados na Figura 1. Essa fase é denominada fase folicular. A ovulação ocorre após o aumento da concentração do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH). A diminuição desses hormônios (LH e FSH) marca o início da fase lútea, onde ocorre a secreção da progesterona pelo corpo lúteo.

O estradiol é regulado pelo hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) do hipotálamo que induz a liberação de FSH e LH da glândula pituitária. A regulação é complexa, e envolve feedback positivo e negativo durante o ciclo menstrual. O estradiol regula negativamente a síntese tônica de GnRH, através de receptores nas células GnRH. Estas mudanças podem estar relacionadas ao aumento da prevalência da migrânea em relação à puberdade e ovulação.<sup>(30)</sup>

O estradiol pode modular a atividade eletrofisiológica e morfológica através de receptores que são amplamente distribuídos pelo cérebro, com altas concentrações no hipotálamo.<sup>(31)</sup> Pode influenciar também o sistema neuroquímico que regula vários aspectos da dor. Smith et al., observaram pela tomografia por emissão de pósitron PET, uma redução da ativação tônica do sistema de neurotransmissores, durante a fase de baixo estradiol e baixa progesterona. Esse efeito foi associado a elevadas taxas de dor.<sup>(32)</sup>

A fase com alta concentração de progesterona em relação ao estrogênio (fase lútea) é associada com alta intensidade de dor, e quando ambos estão elevados, o efeito pronociceptivo da progesterona é atenuado, ou seja, percebe-se uma relação entre o nível de progesterona no limiar e intensidade de dor.<sup>(33)</sup>

Mulheres com dor crônica relatam mais dor durante a fase menstrual (5 primeiros dias).<sup>(34)</sup> A alteração dos níveis hormonais ocorrida durante o ciclo menstrual pode ser responsável pela diferença na percepção dolorosa entre os gêneros.<sup>(35-36)</sup>

Um estudo observou a diferença significativa no limiar doloroso do teste pressórico ao frio, sendo menor na fase lútea tardia em comparação à fase folicular tardia.<sup>(33)</sup> Outro estudo verificou que o limiar doloroso ao frio foi menor na fase menstrual (fase folicular inicial) e maior durante a ovulação (fase lútea inicial).<sup>(37)</sup>

Kowasaki et al.,<sup>(11)</sup> estudando o limiar doloroso ou tolerância ao frio entre mulheres que fazem uso ou não de anticoncepcional não encontraram diferença significativa em função da fase do ciclo menstrual. Não houve correlação entre os níveis de estradiol ou progesterona e o limiar doloroso. Outro estudo realizado na Suécia avaliou o limiar doloroso térmico e mecânico através do QST em mulheres submetidas a altas doses de estradiol durante a fertilização *in vitro*, e não encontrou nenhuma mudança na percepção dolorosa atribuída as alterações de concentração do estradiol. No entanto, esse tipo de estudo apresenta como limitação a ansiedade e estresses dessas participantes que estão sendo submetidas à fertilização, podendo resultar em interferência da percepção dolorosa.<sup>(38)</sup>

Por outro lado, quando avaliada a sensibilidade elétrica foi observado que mulheres que utilizam contraceptivo oral apresentam maior limiar de sensibilidade quando o estrogênio estava elevado (fase ovulatória e pré-menstrual). O contraceptivo oral está relacionado a um equilíbrio no limiar motor, de sensibilidade e de dor, durante as fases do ciclo menstrual, exceto na fase pré menstrual, onde ocorre a diminuição do estrogênio.<sup>(14)</sup>

Já no estudo de Nisenblat et al.,<sup>(39)</sup> houve uma correlação positiva entre limiares acima do fisiológico de estradiol e a resposta dolorosa ao calor. Todavia, esses resultados

não corroboram com o estudo de Stening e colaboradores que utilizaram o teste pressórico ao frio para avaliar a sensação dolorosa de acordo com a fase do ciclo menstrual em mulheres saudáveis, eumenorréicas. Eles encontraram uma redução da intensidade da dor durante a elevação da progesterona e do estrógeno. O limiar doloroso foi maior durante a fase lútea.<sup>(33)</sup>

### **Relação entre a modulação da dor e os hormônios sexuais**

Um estímulo doloroso num local extra-segmentar do corpo pode inibir a percepção de um segundo estímulo, isso é chamado de modulação da dor condicionada.<sup>(40-41)</sup> A deficiência na inibição dessa modulação indica uma piora da via descendente antinociceptiva e aumentam os riscos de desenvolver uma dor crônica.<sup>(42)</sup> Existem evidências que apontam que deficiências nos mecanismos de modulação estão relacionados à dor na musculatura craniofacial.<sup>(43)</sup>

Um estudo analisou a inibição da modulação da dor condicionada em mulheres com migrânea nas diferentes fases do ciclo menstrual através dos limiares dolorosos para estimulação eletrocutânea e estímulo térmico tônico. Isto é, havia uma constante normalidade da inibição da modulação da dor durante o ciclo em mulheres migranosas.<sup>(40)</sup> Outros estudos também encontraram resultados semelhantes em pacientes com migrânea episódica, ou seja, não apontaram dano da inibição da modulação.<sup>(44-45)</sup>

Esses resultados são contraditórios aos estudos de Rezaii e colegas onde a percepção da dor foi reduzida pela modulação da dor condicionada em todas as fases do ciclo menstrual. Entretanto, a inibição da dor foi mais efetiva na fase ovulatória quando o estrogênio está elevado e a progesterona reduzida. Houve a mensuração do limiar do doloroso mecânico no músculo masseter antes, durante e após o teste pressórico ao frio.<sup>(46)</sup>

A ingestão do contraceptivo oral foi associada a níveis mais elevados de limiar doloroso pressórico.<sup>(47)</sup> Usuárias de contraceptivo oral, possuem limiar pressórico à dor do músculo temporal influenciado pelo ciclo menstrual, sendo maior na menstruação e menor na fase folicular.<sup>(48)</sup>

## Hormônios sexuais e cefaleia

Existem algumas evidências sobre a influência dos hormônios gonadais na cefaleia, como o fato de haver maior prevalência da migrânea no sexo masculino antes da puberdade<sup>(49)</sup> e maior prevalência no sexo feminino após a puberdade.<sup>(50)</sup> A menarca precoce também está relacionada a uma maior prevalência de cefaleia.<sup>(51)</sup> Outro aspecto que deve ser levado em consideração é a diferença na percepção dolorosa entre os gêneros na infância, que foi analisado por uma revisão sistemática recente e que não encontrou diferença.<sup>(52)</sup> Já na fase adulta, mulheres relatam uma menor média no limiar doloroso mecânico em comparação aos homens.<sup>(53)</sup>

Acreditava-se que o uso do contraceptivo oral podia agravar a ou desencadear o surgimento da cefaleia. Porém, uma revisão sistemática não encontrou uma relação forte de causa e efeito entre o uso de contraceptivo oral e cefaleia. No entanto, os autores encontraram que mulheres que possuem o histórico familiar associado ao uso do contraceptivo têm maior risco de exarcebação da cefaleia.<sup>(54)</sup>

A comparação da percepção dolorosa entre pacientes com migrânea e pacientes saudáveis no período interictal não tem recebido muita atenção. Em um estudo que avaliou 20 mulheres com migrânea (sendo 10 com aura), e 20 saudáveis, foi analisado o limiar de dor à estimulação elétrica sobre a pele da região tibial e na região trigeminal. Os limiares dolorosos foram menores na região trigeminal em relação às áreas periféricas e não houve diferença entre o grupo com e sem aura.<sup>(55)</sup>

Schwedt et al.<sup>(56)</sup> compararam o limiar cutâneo doloroso ao calor entre 75 controles saudáveis e 112 migranosos e encontraram menores limiares no grupo migrânea, embora a diferença entre os grupos fosse mínima. Houve também correlação positiva entre o limiar de dor e o número de horas até a próxima crise, isso sugere que os baixos limiares possam representar uma manifestação precoce da crise.

As crises da migrânea são mais comuns durante a fase lútea inicial onde há uma queda do estrógeno.<sup>(57)</sup> A incidência dos ataques de migrânea é menor durante a fase de aumento do estrógeno e maior durante a fase de diminuição de estrógeno, ou seja, no período menstrual.<sup>(30, 40)</sup> Portanto, sugere-se que níveis elevados de estrógeno oferecem alguma proteção contra a migrânea.

No período em que há uma elevação dos níveis de progesterona sérica as crises de cefaleia são menos frequentes. É possível que a presença de progesterona durante a fase

lútea tardia possa fornecer um benefício modesto de prevenção das cefaleias. A fase menstrual (estrogênio e progesterona estão em baixa concentração) representa o período em que as cefaleias são mais frequentes, incapacitantes e de maior intensidade; também há o maior uso de medicação abortiva.<sup>(58)</sup>

Apenas dois estudos analisaram a alteração do limiar doloroso de acordo com o ciclo menstrual em mulheres com cefaleia. O estudo de Teepker e colaboradores<sup>(59)</sup> determinaram a concentração de estrogênio durante o ciclo menstrual através do limiar doloroso ao frio, calor, pressão e elétrico. Com uma amostra de 13 mulheres saudáveis euménorréicas e 26 migranosas, os resultados obtidos mostraram que o contraceptivo oral intensificou as características clínicas da migrânea no final da menstruação, e não houve influência no limiar doloroso no grupo migrânea. Em contrapartida, no estudo De Tommaso e colaboradores<sup>(60)</sup> encontrou-se maior percepção dolorosa na fase pré-menstrual entre 9 migranosas sem aura euménorréicas e 10 controles saudáveis, através da análise das características dos potenciais evocados do laser CO2. O grupo migrânea apresentou potenciais evocados de laser aumentados.

### **Considerações Finais**

Os estudos apresentam resultados conflitantes devido à falta de padronização na identificação do período menstrual, tipo de estimulação sensorial, localização dos pontos e tamanho da amostra reduzido. No entanto, existem evidências que mostram maior limiar doloroso e maior frequência dos ataques de migrânea no período em que ocorre a diminuição sérica dos níveis de estrógeno e progesterona. Dessa forma, sugere-se que mais estudos sejam realizados para a análise da sensibilidade e limiar doloroso na cefaleia, com um maior rigor metodológico.

### **Conflitos de interesse**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse na elaboração desse trabalho.

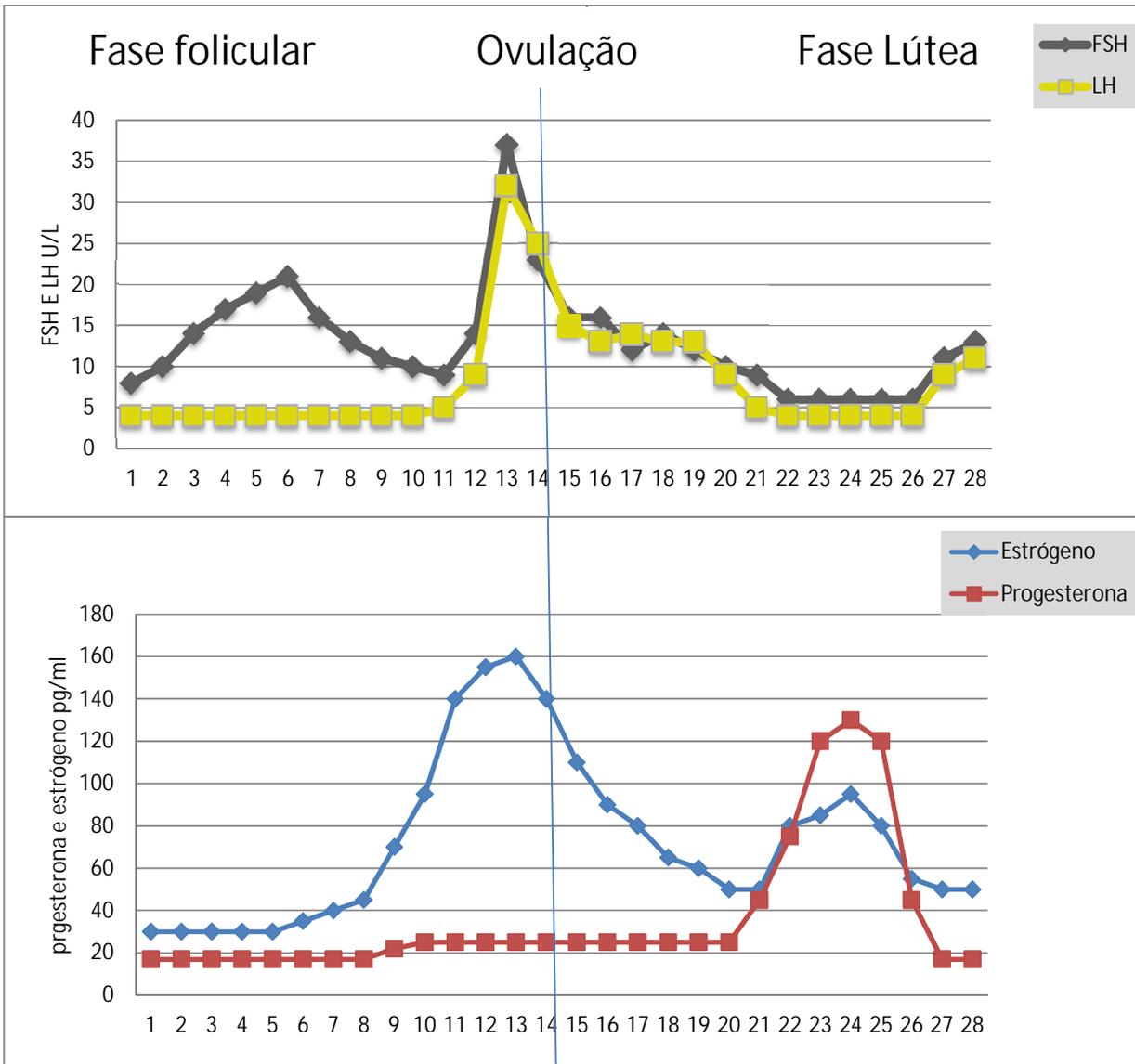
## Referências

1. Fenzi F, Rizzuto N. Estrogen receptors localization in the spinal trigeminal nucleus: an immunohistochemical study in humans. *European Journal of Pain*. 2011;15(10):1002-7.
2. Moulton EA, Burstein R, Tully S, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS One*. 2008;3(11):e3799.
3. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Archives of neurology*. 2005;62(8):1270-5.
4. Russo A, Tessitore A, Esposito F, Marcuccio L, Giordano A, Conforti R, et al. Pain processing in patients with migraine: an event-related fMRI study during trigeminal nociceptive stimulation. *Journal of neurology*. 2012;259(9):1903-12.
5. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7.
6. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Annals of neurology*. 2008;63(2):148-58.
7. Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013;136(11):3489-96.
8. Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007;47(4):531-9.
9. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(1):7-15.
10. Klatzkin RR, Mechlin B, Girdler SS. Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *European Journal of Pain*. 2010;14(1):77-82.
11. Kowalczyk WJ, Evans SM, Bisaga AM, Sullivan MA, Comer SD. Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. *The Journal of Pain*. 2006;7(3):151-60.
12. Kowalczyk WJ, Sullivan MA, Evans SM, Bisaga AM, Vosburg SK, Comer SD. Sex differences and hormonal influences on response to mechanical pressure pain in humans. *The Journal of Pain*. 2010;11(4):330-42.
13. Balter JE, Molner JL, Kohrt WM, Maluf KS. Mechanical pain sensitivity and the severity of chronic neck pain and disability are not modulated across the menstrual cycle. *The Journal of Pain*. 2013;14(11):1450-9.
14. de Brito Barbosa M, de Oliveira Guirro EC, Nunes FR. Evaluation of sensitivity, motor and pain thresholds across the menstrual cycle through medium-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation. *Clinics*. 2013;68(7):901-8.
15. Martin VT. Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. *Gender medicine*. 2009;6:168-92.
16. Cuadrado ML, Young WB, Fernández-de-las-Peñas C, Arias JA, Pareja JA. Migrainous corpalgia: body pain and allodynia associated with migraine attacks. *Cephalalgia*. 2008;28(1):87-91.
17. Bigal M, Ashina S, Burstein R, Reed M, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers a population study. *Neurology*. 2008;70(17):1525-33.
18. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000;123(8):1703-9.

19. Mainero C, Zhang W-T, Kumar A, Rosen BR, Sorensen AG. Mapping the spinal and supraspinal pathways of dynamic mechanical allodynia in the human trigeminal system using cardiac-gated fMRI. *Neuroimage*. 2007;35(3):1201-10.
20. Lidstrom P, Bonasera TA, Kirilovas D, Lindblom B, Lu L, Bergstrom E, et al. Synthesis, In Vivo Rhesus Monkey Biodistribution and In Vitro Evaluation of a <sup>11</sup>C-Labelled Potent Aromatase Inhibitor:(N-methyl-<sup>11</sup>C) Vorozole. *Nuclear Medicine and Biology*. 1998;25(5):597.
21. Wu K, Taki Y, Sato K, Kinomura S, Goto R, Okada K, et al. Age-related changes in topological organization of structural brain networks in healthy individuals. *Human brain mapping*. 2012;33(3):552-68.
22. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Annals of neurology*. 2010;68(1):81-91.
23. Fair DA, Cohen AL, Power JD, Dosenbach NU, Church JA, Miezin FM, et al. Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLoS computational biology*. 2009;5(5):e1000381.
24. Liverman C, Brown J, Sandhir R, Klein R, McCaaron K, Berman N. Oestrogen increases nociception through ERK activation in the trigeminal ganglion: evidence for a peripheral mechanism of allodynia. *Cephalalgia*. 2009;29(5):520-31.
25. Yu L, Li N, Liu C, Ma B. Estrogen altered facial mechanical pain threshold and trigeminal P2X3 receptor expression. *Neuro endocrinology letters*. 2010;32(6):811-5.
26. Amandusson Å, Blomqvist A. Estrogen receptor- $\alpha$  expression in nociceptive-responsive neurons in the medullary dorsal horn of the female rat. *European Journal of Pain*. 2010;14(3):245-8.
27. Martin VT, Lee J, Behbehani MM. Sensitization of the trigeminal sensory system during different stages of the rat estrous cycle: implications for menstrual migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007;47(4):552-63.
28. Puri J, Bellinger LL, Kramer PR. Estrogen in cycling rats alters gene expression in the temporomandibular joint, trigeminal ganglia and trigeminal subnucleus caudalis/upper cervical cord junction. *Journal of cellular physiology*. 2011;226(12):3169-80.
29. Florencio LL, Chaves TC, Branisso LB, Gonçalves MC, Dach F, Speciali JG, et al. 12 item Allodynia Symptom Checklist/Brasil: cross-cultural adaptation, internal consistency and reproducibility. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012;70(11):852-6.
30. MacGregor E, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006;67(12):2154-8.
31. Laflamme N, Nappi RE, Drolet G, Labrie C, Rivest S. Expression and neuropeptidergic characterization of estrogen receptors (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ) throughout the rat brain: anatomical evidence of distinct roles of each subtype. *Journal of neurobiology*. 1998;36(3):357-78.
32. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta J-K. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *The Journal of neuroscience*. 2006;26(21):5777-85.
33. Stening K, Eriksson O, Wahren L, Berg G, Hammar M, Blomqvist A. Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007;293(4):R1711-R6.
34. Hellstrom B, Anderberg UM. Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Perceptual and motor skills*. 2003;96(1):201-11.
35. Riley III JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*. 1998;74(2):181-7.

36. Fillingim RB, Ness T. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000;24(4):485-501.
37. Teepker M, Peters M, Vedder H, Schepelmann K, Lautenbacher S. Menstrual variation in experimental pain: correlation with gonadal hormones. *Neuropsychobiology*. 2010;61(3):131-40.
38. Stening KD, Berg G, Hammar M, Voster H, Eriksson O, Amandusson Å, et al. Influence of estrogen levels on thermal perception, pain thresholds, and pain tolerance: studies on women undergoing in vitro fertilization. *The Journal of Pain*. 2012;13(5):459-66.
39. Nisenblat V, Engel-Yeger B, Ohel G, Aronson D, Granot M. The association between supra-physiological levels of estradiol and response patterns to experimental pain. *European Journal of Pain*. 2010;14(8):840-6.
40. Teepker M, Kunz M, Peters M, Kundermann B, Schepelmann K, Lautenbacher S. Endogenous pain inhibition during menstrual cycle in migraine. *European Journal of Pain*. 2014.
41. Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot M, et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *European Journal of Pain*. 2010;14(4):339-.
42. Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*. 2005;118(1):215-23.
43. De Tommaso M, Difruscolo O, Sardaro M, Libro G, Pecoraro C, Serpino C, et al. Effects of remote cutaneous pain on trigeminal laser-evoked potentials in migraine patients. *The journal of headache and pain*. 2007;8(3):167-74.
44. Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, Burstein R, Sances G, Rossi P, et al. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. *Cephalalgia*. 2009.
45. De Tommaso M, Sardaro M, Pecoraro C, Serpino C, Lamberti P, Livrea P. Effects of the remote C fibres stimulation induced by capsaicin on the blink reflex in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2007;27(8):881-90.
46. Rezaii T, Hirschberg AL, Carlström K, Ernberg M. The influence of menstrual phases on pain modulation in healthy women. *The Journal of Pain*. 2012;13(7):646-55.
47. Vignolo V, Vedolin GM, de Araujo CdRP, Rodrigues Conti PC. Influence of the menstrual cycle on the pressure pain threshold of masticatory muscles in patients with masticatory myofascial pain. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008;105(3):308-15.
48. Drobek W, Schoenaers J, De Laat A. Hormone-dependent fluctuations of pressure pain threshold and tactile threshold of the temporalis and masseter muscle. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2002;29(11):1042-51.
49. Mortimer M, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1992;34(12):1095-101.
50. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2001;41(7):646-57.
51. Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Dyb G, Holmen T, Stovner L. Increased headache prevalence in female adolescents and adult women with early menarche. *The Head-HUNT Studies*. *European Journal of Neurology*. 2011;18(2):321-8.
52. Boerner KE, Birnie KA, Caes L, Schinkel M, Chambers CT. Sex differences in experimental pain among healthy children: A systematic review and meta-analysis. *PAIN®*. 2014;155(5):983-93.

53. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain*. 2003;101(3):259-66.
54. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(3):636-49.
55. Gierse-Plogmeier B, Colak-Ekici R, Wolowski A, Gralow I, Marziniak M, Evers S. Differences in trigeminal and peripheral electrical pain perception in women with and without migraine. *The Journal of headache and pain*. 2009;10(4):249-54.
56. Schwedt TJ, Zuniga L, Chong CD. Low heat pain thresholds in migraineurs between attacks. *Cephalalgia*. 2014:0333102414550417.
57. Martin V, Houle T, Bean J, editors. *Mid-cycle migraines: Do they exist?* Headache; 2007: BLACKWELL PUBLISHING 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DQ, OXON, ENGLAND.
58. Martin VT, Wernke S, Mandell K, Ramadan N, Kao L, Bean J, et al. Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(9):1190-201.
59. Teepker M, Peters M, Kundermann B, Vedder H, Schepelmann K, Lautenbacher S. The effects of oral contraceptives on detection and pain thresholds as well as headache intensity during menstrual cycle in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011;51(1):92-104.
60. De Tommaso M, Valeriani M, Sardaro M, Serpino C, Di Fruscolo O, Vecchio E, et al. Pain perception and laser evoked potentials during menstrual cycle in migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2009;10(6):423-9.
61. Stachenfeld NS, Taylor HS. Challenges and methodology for testing young healthy women in physiological studies. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(8):E849-E53.



**Figura 1.** Flutuações hormonais durante um ciclo menstrual normal.

Fonte: Adaptado de Stachenfeld et al.<sup>(61)</sup>