



Somação temporal, modulação condicionada da dor, limiar de dor à pressão e sintomas de sensibilização central em indivíduos com migrânea crônica: estudo observacional transversal

Temporal summation, conditioned pain modulation, pressure pain threshold and central sensitization symptoms in individuals with chronic migraine: cross sectional observational study

Maria Ivone Oliveira Dantas¹ , Anne Carolline de Freitas Souza² , Josimari Melo DeSantana^{1,3}

¹ Universidade Federal de Sergipe (UFS), Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, São Cristóvão, SE, Brasil.

² Universidade Federal de Sergipe (UFS), Departamento de Fisioterapia, São Cristóvão, SE, Brasil.

³ Universidade Federal de Sergipe (UFS), Departamento de Fisioterapia, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, São Cristóvão, SE, Brasil.

Correspondência para:
Josimari Melo DeSantana
josimelo@academico.ufs.br

Apresentado em:
02 de fevereiro de 2024.

Aceito para publicação em:
02 de dezembro de 2024.

Conflito de interesses:
não há.

Fontes de fomento:
Os autores receberam os seguintes apoios financeiros para a pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo: Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (FAPITEC/SE); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (CAPES), Código Financeiro 001.

Editor associado responsável:
Renato Leonardo de Freitas

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A migrânea crônica é definida por ataques em 15 ou mais dias por mês, com pelo menos oito deles apresentando características típicas de migrânea, sendo reconhecida como uma síndrome de sensibilização central marcada por alterações somatossensoriais e uma fisiopatologia que permanece não totalmente compreendida. Este estudo investiga a apresentação clínica dos aspectos somatossensoriais em indivíduos com migrânea crônica durante a fase interictal em comparação com indivíduos saudáveis.

MÉTODOS: Trata-se de um estudo transversal observacional conduzido em indivíduos com migrânea crônica e indivíduos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos. Medidas: somação temporal (teste de somação temporal), modulação condicionada da dor (teste de modulação condicionada da dor), limiar de dor à pressão (algômetro), sensibilização central (Central Sensitization Inventory) e alodínia (lista de verificação de 12 itens de sintomas de alodínia).

RESULTADOS: Foram incluídos neste estudo 32 indivíduos com migrânea crônica (GM) e 22 no grupo controle (GC). No teste de somação temporal, a amplificação da dor apresentou diferença significativa entre os grupos GM e GC em todos os segundos analisados. Os limiares de dor à pressão foram significativamente menores nos momentos das três medidas no GM em comparação ao GC no teste de modulação condicionada da dor. Os limiares de dor à pressão nos músculos da cabeça, pescoço e tibial anterior direito foram significativamente menores no GM em comparação ao GC. Os escores do Inventário de Sensibilização Central foram equivalentes à média de 56/100 pontos, representando um nível grave desses sintomas de sensibilização central nos participantes com migrânea crônica. Sintomas graves de alodínia estavam presentes em 52% dos participantes com migrânea crônica.

CONCLUSÃO: Quando avaliados no período interictal, os indivíduos com migrânea crônica apresentaram alterações nos aspectos somatossensoriais relacionados à dor identificados por meio da amplificação da magnitude da resposta dolorosa, déficits nos mecanismos endógenos de inibição da dor, hiperalgesia mecânica profunda e alodínia.

DESCRIPTORES: Dor crônica, Medição da dor, Sensibilização do sistema nervoso central, Transtornos de cefaleia, Transtornos de migrânea.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Chronic migraine is defined by attacks on 15 or more days per month, with at least eight of them presenting typical migraine characteristics, and is recognized as a central sensitization syndrome marked by somatosensory alterations and a pathophysiology that remains not fully understood. This study investigates the clinical presentation of somatosensory aspects in individuals with chronic migraine during the interictal phase compared to healthy individuals.

METHODS: This is a cross-sectional observational study conducted in individuals with chronic migraine and healthy individuals aged between 18 and 55 years. Measures: temporal summation (temporal summation test), conditioned pain modulation (conditioned pain modulation test), pressure pain threshold (algometer), central sensitization (Central Sensitization Inventory) and allodynia (12-item checklist of allodynia symptoms).

RESULTS: 32 migraine individuals (MG) and 22 from the health control group (CG) were included in this study. In the temporal sum test, pain amplification showed a significant difference between groups MG and CG in all seconds analyzed. Pressure pain thresholds were significantly lower in the moments of three measurements in the MG compared to the CG in the conditioned pain modulation test. Pressure pain thresholds in the head, neck and right tibialis anterior muscles were significantly lower in the MG compared to the CG. Central Sensitization Inventory scores were equivalent to an average of 56/100 points, representing a severe level of these central sensitization symptoms with chronic migraine. Severe symptoms of allodynia were present in 52% of participants with chronic migraine.

CONCLUSION: When assessed in the interictal period, individuals with chronic migraine showed alterations in somatosensory aspects related to pain, identified by amplification of the magnitude of the pain response, deficits in endogenous pain inhibition mechanisms, profound mechanical hyperalgesia and allodynia.

KEYWORDS: Central nervous system sensitization, Chronic pain, Headache disorders, Migraine disorders, Pain measurement.

DESTAQUES

- A migrânea crônica é caracterizada por uma amplificação da resposta à dor, déficits na inibição da dor endógena e hiperalgesia mecânica, com alta prevalência de sintomas de sensibilização central e alodínia
- Ferramentas como os testes sensoriais quantitativos mapeiam o perfil somatossensorial, aprofundando a compreensão dos mecanismos subjacentes à dor e auxiliando na personalização das estratégias terapêuticas
- A eficiência reduzida na modulação da dor condicionada, associada à alodínia cutânea, demonstra uma desregulação nos mecanismos de modulação da dor

INTRODUÇÃO

A cefaleia primária é um tipo de dor de cabeça cuja etiologia é desconhecida, é caracterizada por hipersensibilidade a estímulos e foi considerada a segunda principal causa de incapacidade em 2016 pelo *Global Burden of Disease Study*^{1,2}. De acordo com a Classificação Internacional de Cefaleia, a migrânea consiste em uma condição crônica quando é recorrente em 15 dias por mês, dos quais pelo menos 8 dias apresentam características de migrânea, como dor de intensidade moderada a intensa, pulsátil, unilateral e fobia de cheiros, sons e luzes¹.

A apresentação clínica da migrânea é complexa e multifacetada, com quatro fases: premonitória, aura, cefaleia e pós-drômica, que podem ser lineares, sobrepostas ou cíclicas³. Além disso, o período entre os ataques é conhecido como interictal, o qual está relacionado à ausência de sintomas de migrânea⁴.

Apesar do crescimento exponencial de estudos sobre a migrânea nos últimos anos, sua fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida, mas alguns mecanismos foram identificados como prováveis responsáveis pelo desenvolvimento e manejo das crises⁵. Por muito tempo, alterações no sistema vascular justificaram a existência das crises, mas recentemente outras correntes passaram a considerar a migrânea como uma síndrome de sensibilização central, com o envolvimento e o comprometimento de vários sistemas corporais^{3,5}.

A partir da ativação e do envolvimento de diversas áreas cerebrais, seja desencadeando uma crise de migrânea, causando dor, ou mesmo na presença de sintomas associados que ocorrem durante a crise, dada a complexidade inerente aos casos de migrânea crônica, vale destacar os aspectos somatossensoriais envolvidos em sua fisiopatologia e no processo de cronificação: somação temporal, modulação da dor condicionada, limiar de dor à pressão, sintomas alodínicos e de sensibilização central^{3,5}.

No entanto, apesar dos amplos esforços de pesquisa, persistem controvérsias sobre as alterações nos parâmetros associados à percepção de estímulos nociceptivos e não nociceptivos ao longo das fases cíclicas da migrânea. Notavelmente, a literatura existente concentrou-se principalmente nos aspectos somatossensoriais durante as fases ictal e perictal, deixando lacunas na compreensão da fase interictal da migrânea crônica⁶.

Estudos recentes contribuíram com percepções valiosas nessa área. Um estudo observacional explorou perfis de pacientes com migrânea episódica durante a fase ictal/perictal, revelando grupos distintos com base em variáveis clínicas e psicofísicas⁶. Da mesma forma, outro estudo observacional investigou esses perfis durante a fase interictal, identificando padrões heterogêneos de sensibilidade

à dor e comprometimento funcional entre pacientes com migrânea episódica e crônica⁷. Além disso, outro estudo observacional examinou a intrincada relação entre as características clínicas e psicofísicas em diferentes fases do ciclo da migrânea episódica e crônica⁷.

Apesar desse progresso, são necessárias mais investigações para elucidar os mecanismos subjacentes que conduzem essas variações observadas e suas implicações para estratégias personalizadas na tentativa de controlar a migrânea crônica. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar a apresentação clínica de aspectos somatossensoriais em indivíduos com migrânea crônica durante a fase interictal em comparação com indivíduos saudáveis.

MÉTODOS**Desenho do estudo**

Este é um estudo epidemiológico, observacional, comparativo e transversal, no qual indivíduos com diagnóstico clínico de migrânea crônica foram considerados como população-alvo e comparados com indivíduos saudáveis. Este estudo considerou e atendeu aos requisitos do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)⁸.

Este estudo incluiu indivíduos de ambos os sexos com idade entre 18 e 55 anos, com histórico de migrânea crônica diagnosticada por um neurologista qualificado de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Cefaleia¹.

Além disso, não foram incluídos neste estudo indivíduos com outros tipos de cefaleia secundária associada, histórico de traumatismo craniano e/ou cervical, doenças neurológicas, doenças psiquiátricas, incapacidade de compreender as instruções ou o consentimento para o estudo, doenças respiratórias graves e gravidez, e com comorbidades que apresentam sintomas de cefaleia, como pressão alta não controlada e fibromialgia.

O grupo controle consistiu de participantes com no máximo dois episódios de cefaleia no último ano que não atendiam aos critérios para migrânea ou qualquer outro tipo de cefaleia crônica. Os critérios de exclusão para o grupo de controle foram os mesmos usados para o grupo migrânea. Além disso, os indivíduos não apresentavam nenhum outro tipo de dor em outras regiões do corpo.

Procedimentos

O recrutamento dos participantes foi realizado por meio de redes sociais (site oficial da Universidade, páginas oficiais do

laboratório no *Instagram* e no *Facebook*, bem como por indicação, de janeiro de 2019 a fevereiro de 2020.

As pessoas que atenderam aos critérios de inclusão e que não tinham um diagnóstico clínico foram encaminhadas a um neurologista com experiência em cefaleia. Após a consolidação do diagnóstico, os voluntários foram avaliados individualmente, assim como os indivíduos do grupo controle.

Dois pesquisadores passaram por treinamento e realizaram um estudo piloto para padronizar a avaliação usando os instrumentos estabelecidos para a metodologia de pesquisa. A avaliação foi realizada da seguinte forma:

- Grupo migrânea: foram realizados testes de soma temporal, teste de modulação da dor condicionada, limiar de dor à pressão, inventário de sensibilização central e lista de verificação de 12 itens de sintomas de alodinia.
- Grupo controle: a avaliação foi equivalente à realizada no grupo migrânea; no entanto, as seguintes variáveis não foram aplicadas: inventário de sensibilização central e a lista de verificação de 12 itens de sintomas de alodinia.

Vale ressaltar que, em todas as avaliações realizadas no grupo de pacientes com migrânea, eles estavam na fase interictal, sem cefaleia ou outros sintomas. O formulário de avaliação consistia em dados sociodemográficos, como idade, altura, peso, índice de massa corporal, idade de início das crises de migrânea, histórico da doença atual, histórico familiar, fármacos utilizados, doenças associadas e histórico social.

- Somatização temporal (ST): consiste em um teste sensorial quantitativo, que busca verificar o mecanismo de estimulação constante e repetitiva do nervo nociceptivo (*wind-up*) que resulta em uma resposta exacerbada no sistema nervoso central, com aumento da magnitude e da frequência dessa resposta⁹. Para esse teste, foi usado um algômetro de pressão digital (Impac[®], Paulínia, SP, Brasil; com uma área de 1 cm²) com uma pressão de 2,5 kg aplicada na superfície anterior do antebraço dominante do paciente, 7,5 cm proximalmente à dobra distal do pulso. Depois disso, essa pressão contínua foi aplicada por 30 segundos, com quatro medições relacionadas à intensidade da dor por meio de uma escala numérica de 11 pontos, no 1º segundo, 10º segundo, 20º segundo e 30º segundo^{10,11}. A pressão de 2,5 kg foi escolhida com base em protocolos específicos para avaliar a sensibilidade ao estímulo mecânico e a resposta à dor. Para garantir a adequação da pressão e evitar desconforto excessivo, o protocolo foi monitorado e ajustado conforme necessário. Os participantes foram instruídos sobre o procedimento e a escala de dor, e foram feitos ajustes para que a pressão não fosse suficiente para causar dor ou fosse desconfortável, sempre dentro dos limites éticos e de segurança¹².
- Modulação da dor condicionada (MDC): corresponde ao fenômeno pelo qual a percepção da dor em um local é inibida diante de um estímulo doloroso condicionado, com base no mecanismo de controle inibitório nocivo descendente ou “dor inibindo dor”¹³. O limiar inicial de dor por pressão (PPT) foi medido usando um algômetro de pressão digital (Impac[®], Paulínia, SP, Brasil; com uma área de 1 cm²), posicionado na superfície anterior do antebraço dominante, 7,5 cm proximalmente à prega distal do punho. Em seguida, foi realizada uma compressão

isquêmica no membro superior contralateral do indivíduo, usando um esfigmomanômetro (Mikatos[®], Embu, SP, Brasil) posicionado com a borda inferior do dispositivo 3 cm proximal à fossa cubital e mantida uma pressão de 270 mmHg. Em seguida, o indivíduo foi questionado sobre a intensidade da dor a partir da escala numérica de 11 pontos, após relatar dor 4, uma nova medição da PPT foi realizada no antebraço dominante simultaneamente à compressão isquêmica. Então, cinco minutos após o término do procedimento, a PPT foi medida novamente.

- Limiar de dor por pressão (PPT): representa a sensibilidade inicial à dor relatada pelo paciente e pode ser medida com um algômetro de pressão mecânico ou eletrônico¹⁴. Os limiares foram avaliados usando um algômetro de pressão digital previamente calibrado (Impac[®], Paulínia, SP, Brasil; com uma área de 1 cm²). Os participantes foram instruídos a informar quando a sensação de pressão se tornava dolorosa. Com o paciente na posição supina, três medidas bilaterais foram avaliadas nos ventres musculares dos seguintes músculos (PPT primário): A - temporal (ventre muscular), B - frontal (2 cm acima do ponto médio do arco supraorbital), C - masseter (1 cm superior e 2 cm anterior ao ângulo mandibular), D - esternocleidomastoideo (SCOM) e E - músculo trapézio superior. O PPT secundário foi avaliado no músculo tibial anterior direito^{15,16}.
- Sensibilização central: descrita como um fenômeno que envolve hipersensibilidade no sistema nervoso central¹⁷. O Inventário de Sensibilização Central (ISC) foi validado para o português em 2017; esse instrumento avalia a presença de sensibilização central em pacientes com dor crônica na prática clínica e em pesquisas científicas¹⁸. É composto por duas partes, a primeira parte é composta por 25 itens que geram uma pontuação final de 0 a 100 pontos, enquanto a segunda parte está relacionada a diagnósticos já fechados, sendo que quanto maior a pontuação, mais provável o envolvimento de mecanismos compatíveis com o diagnóstico.
- Sintoma de alodinia: apresenta-se a partir de um estímulo que normalmente não causa dor, gerando uma sensação dolorosa; esse sintoma pode ser apontado como um fator preditivo de cronificação da migrânea. O *Allodynia Symptom Checklist* (ASC-12), com 12 itens, é um questionário rápido e de fácil aplicação, validado para a versão brasileira em indivíduos com migrânea¹⁹. Esse instrumento avalia os sintomas de alodinia cutânea e os categoriza em níveis de gravidade. É composto por 12 perguntas e sua soma fornece uma pontuação de 0 a 24, sendo que cada pergunta é pontuada da seguinte forma: “essa situação não se aplica a mim”, “raramente” ou “não, nunca” = 0; “às vezes sim, às vezes não” = 1; “na maioria das vezes” = 2. Assim, a alodinia é classificada de acordo com a gravidade, sendo: sem alodinia (0-2 pontos); alodinia leve (3-5 pontos); alodinia moderada (6-8 pontos); alodinia grave (9 ou mais pontos).

Vieses

Para minimizar os vieses envolvidos nesse tipo de estudo, foram consideradas as seguintes precauções:

- Viés do observador/entrevistador: o mesmo observador avaliou todos os indivíduos incluídos no estudo usando ferramentas e questionários validados; no entanto, não houve cegamento em relação à exposição e ao resultado.
- Viés de recordação: os participantes foram cegados para a hipótese do estudo, além disso os casos e os controles foram igualmente incentivados a recordar eventos passados, e ambas as avaliações/entrevistas dos casos e controles foram realizadas na mesma sala e com o mesmo ambiente controlado.
- Viés de desempenho: em ambos os grupos o entrevistador/avaliador manteve a postura padrão durante as etapas do estudo.
- Viés de detecção: em ambos os grupos foram usados os mesmos instrumentos de avaliação e questionários, exceto os instrumentos e questionários específicos para a avaliação de indivíduos com migrânea crônica.
- Viés de confusão: para evitar esse tipo de viés, o projeto do estudo definiu os critérios de elegibilidade, o pareamento e a estratificação da amostra.

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi determinado com base na média e no desvio padrão (DP) extraídos de um estudo que comparou os PPTs no músculo trapézio entre indivíduos com migrânea e participantes saudáveis²⁰. O software PEPI-for-Windows[®] (WinPEPI) foi usado no domínio *Sample Size* (Tamanho da Amostra), comparando dois grupos (raio B:A=1), usando a média (DP), grupo migrânea DP (A)=2,5; indivíduos saudáveis DP (B)=2,8, da variável PPT, assumindo uma diferença clinicamente significativa de 20% no PPT. O domínio alfa foi de 5%, assumindo uma significância de 0,05, e o domínio beta foi de 80%. A amostra necessária foi de 56 indivíduos (28 no grupo A e 28 no grupo B), com uma precisão esperada de aproximadamente 95% de intervalo de confiança para a diferença média (D)= D - 1,405 a D + 1,405.

Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe, CAEE: 08310319.1.0000.5546, sob o parecer número 3.303.828.

Todos os sujeitos incluídos neste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da avaliação, em conformidade com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Análise estatística

Os dados coletados foram transferidos para planilhas de dados do *Microsoft Office Excel*, 2018. O software usado para realizar as análises estatísticas foi o *GraphPad Prism* versão 6.0 (San Diego, CA, EUA). Os valores foram expressos como média, erro padrão da média e frequência. Todas as variáveis foram testadas quanto à normalidade usando o teste de Shapiro-Wilk. Os dados que seguiram uma distribuição normal foram analisados usando o teste t para medidas independentes, enquanto os dados não

paramétricos foram comparados usando o teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram avaliadas com o teste Exato de Fisher e o teste do Qui-quadrado, de acordo com suas especificidades.

Para variáveis com várias medidas dentro do mesmo grupo em um período previamente estipulado (soma temporal e modulação da dor condicionada), o teste ANOVA também foi usado para medidas repetidas, seguido pelo *post hoc* de Bonferroni quando os dados eram paramétricos (modulação da dor condicionada; os estratos de dor foram dor leve e moderada) e Friedman seguido pelo *post hoc* de Tukey para os dados não paramétricos. Em todas as comparações, as diferenças estatisticamente significativas foram consideradas quando o valor de p na análise foi menor que 0,05 ($p < 0,05$), indicando uma chance mínima de o evento ocorrer devido ao acaso.

RESULTADOS

Um total de 69 voluntários elegíveis foi recrutado por meio de triagem telefônica, dos quais trinta e cinco foram excluídos com base em critérios pré-estabelecidos. Isso resultou no recrutamento de 34 voluntários, mas dois não compareceram às avaliações. Consequentemente, 32 indivíduos com migrânea foram avaliados. Portanto, a amostra total deste estudo consistiu em 32 pacientes com migrânea (GM) e 32 voluntários de controle saudáveis (GC). As características sociodemográficas dos participantes de ambos os grupos estão descritas na Tabela 1.

Variáveis

No teste de somação temporal, a amplificação da dor mostrou diferença significativa entre o grupo migrânea em comparação com o grupo controle em todos os momentos analisados, estando em padrões normais no grupo controle e exacerbados no grupo migrânea. Foram encontrados os seguintes valores: no 1º segundo, GM $3,25 \pm 0,42$ e GC $1,59 \pm 0,35$, com $p=0,009$; no 12º segundo, GM $4,65 \pm 0,52$ e GC $2,18 \pm 0,38$, com $p=0,002$; no 20º segundo, GM $5,15 \pm 0,53$ e GC $3,09 \pm 0,47$, com $p=0,009$; e no 30º segundo GM $5,84 \pm 0,53$ e GC $3,40 \pm 0,50$, com $p=0,003$ (Figura 1).

No teste de modulação da dor condicionada, os PPTs foram significativamente menores em todos os três momentos de medição no grupo migrânea em comparação com o grupo controle. Antes da compressão isquêmica os indivíduos do GM tinham $3,59 \pm 0,31$ kgf, enquanto o GC tinha $5,91 \pm 0,51$ kgf, com $p=0,003$; durante a compressão isquêmica, o GM tinha $4,59 \pm 0,32$ kgf e o GC $7,44 \pm 0,54$ kgf, com $p=0,001$; após cinco minutos de compressão isquêmica, o GM tinha $3,86 \pm 0,33$ kgf e o GC tinha $5,68 \pm 0,44$ kgf, com $p=0,001$ (Figura 2).

Os limiares de dor à pressão nos músculos da cabeça, do pescoço e do músculo tibial anterior direito foram significativamente menores no grupo migrânea em comparação com o grupo controle (Figura 3).

As pontuações encontradas por meio do Inventário de Sensibilização Central foram equivalentes a 56 pontos em uma pontuação de 0 a 100. A alodínia verificada pela lista de 12 itens de sintomas de alodínia foi aplicada somente a 25 pacientes

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica da amostra.

Variáveis	Grupo migrânea (n=32)	Grupo controle (n=22)	Valor de p
Sexo			
Feminino	28 (87,5%)	18 (81,8%)	0,701 ^c
Masculino	4 (12,5%)	4 (18,2%)	
Idade (anos)	33,84±1,47	29,27±0,93	0,047 ^b
Peso (kg)	64,64±2,94	66,19±2,13	0,514 ^b
Altura (m)	1,64±0,01	1,63±0,01	0,713 ^a
IMC (kg/m²)	23,73±0,77	24,73±0,73	0,279 ^b

Dados apresentados como média, erro padrão da média e porcentagem. kg = quilogramas; m = metros; kg/m² = quilograma dividido por metro ao quadrado; n = número de indivíduos por grupo; IMC = índice de massa corporal; ^ateste t para medidas independentes; ^bteste de Mann-Whitney para medidas independentes; ^cteste do Qui-quadrado.

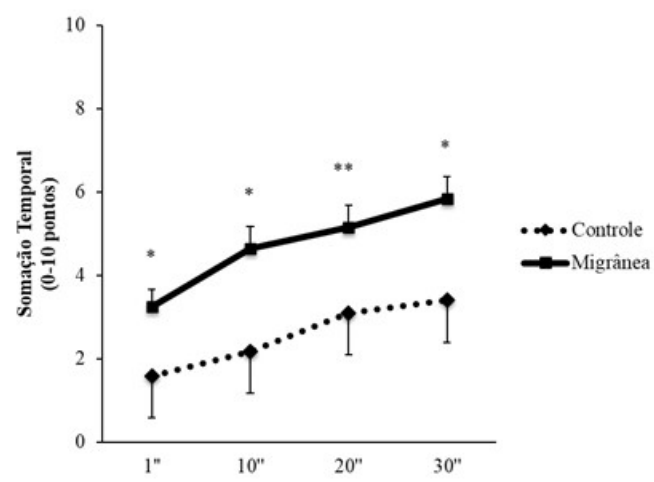


Figura 1. Teste de somação temporal por meio da intensidade da dor em momentos sequenciais (1º segundo, 10º segundo, 20º segundo e 30º segundo) entre o grupo controle e o grupo migrânea. Dados expressos como média e erro padrão da média. *Diferente do grupo controle, teste de Mann-Whitney para amostras independentes ($p<0,05$). **Diferente do grupo controle, teste t para amostras independentes ($p=0,009$).

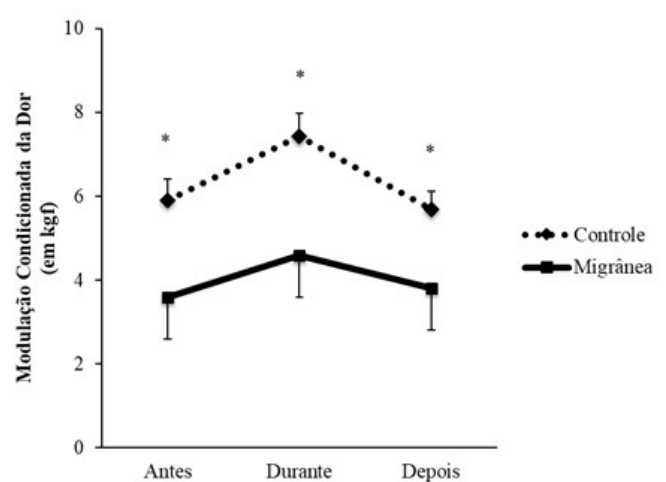


Figura 2. Modulação da dor condicionada medida usando o limiar de dor por pressão (kgf) entre os grupos controle e migrânea. Dados expressos como média e erro padrão da média. *Teste de Mann-Whitney para amostras independentes, diferente do grupo controle assumindo o maior valor de p, nesse caso $p=0,003$.

de 32 pacientes com migrânea crônica e demonstrou que 52% tinham sintomas alodínicos graves, 24% sintomas alodínicos moderados, 4% sintomas alodínicos leves e somente 20% não tinham sintomas alodínicos.

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo podem ser resumidos da seguinte forma: pessoas com migrânea crônica apresentaram amplificação da magnitude da resposta à dor, déficits nos mecanismos endógenos de inibição da dor e diminuição dos limiares de dor por pressão ou hiperalgesia mecânica em comparação com indivíduos de controle. Além disso, foi possível identificar níveis graves de sensibilização central e condições alodínicas graves em pessoas com migrânea crônica.

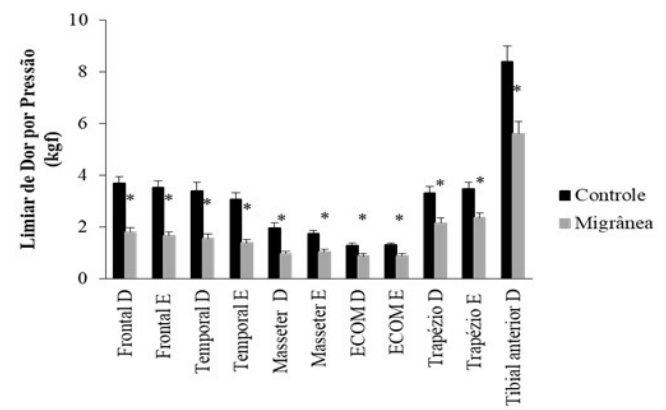


Figura 3. Limiar de dor por pressão em kgf nos músculos da cabeça e do pescoço e no músculo tibial anterior entre o grupo controle e o grupo migrânea. ECOM = esternocleidomastoideo. Dados expressos como média e erro padrão da média. *Diferente do grupo controle para todos os músculos avaliados, teste de Mann-Whitney ($p<0,05$).

Os testes sensoriais quantitativos são usados para avaliar as funções somatossensoriais e ajudam a entender a neurofisiologia clínica da dor^{5,21}. Neste estudo, foram usados três testes sensoriais quantitativos, a saber, somação temporal, modulação da dor condicionada e limiares de dor por pressão, que contribuem para o mapeamento do perfil somatossensorial em pessoas com migrânea crônica na fase interictal e em indivíduos de controle.

Este estudo observou que pessoas com migrânea crônica apresentaram uma amplificação da resposta dolorosa a um estímulo repetitivo por meio do mecanismo de somação temporal da dor. Em concordância com estudos anteriores com estímulos experimentais e diários²², que apresentaram resultados semelhantes, porém com protocolos diferentes, como o uso de filamentos de von Frey e a escala analógica visual da dor.

Pessoas com migrânea crônica exibiram um mecanismo de modulação da dor condicionada menos eficiente do que controles saudáveis nesta pesquisa. Esses achados sugerem a presença de desregulação dos mecanismos moduladores da dor. Nesse contexto, as vias inibitórias descendentes da dor podem estar deficientes nessas pessoas, levando ao aumento da percepção dolorosa com posterior processo de hiperativação das vias facilitadoras da dor, corroborando dados destacados em revisões anteriormente encontradas na literatura^{5,21,23}.

Além disso, os indivíduos com migrânea crônica apresentaram aumento da hiperalgesia mecânica em comparação aos indivíduos controle da amostra desta pesquisa. Comumente esta avaliação do limiar de dor mecânica tem sido realizada nos músculos da cabeça e pescoço, representando hiperalgesia primária e secundária e consequente processo de sensibilização periférica. Porém, poucos estudos, como o presente, avaliaram o limiar de dor à pressão em regiões distais à área principal de dor, representando hiperalgesia terciária, reafirmando a presença do processo de sensibilização central²⁴.

Neste estudo, as pessoas com migrânea obtiveram pontuação média acima de 40 pontos, indicando níveis moderados de gravidade para sintomas de sensibilização central²⁵. Até o momento, este estudo observou a necessidade de mais estudos que avaliem a presença de sensibilização central por meio do ISC em pacientes com sintomas de migrânea crônica, a fim de realizar compilações de resultados futuros em pesquisas científicas com alto rigor metodológico.

Este estudo constatou alta prevalência de sintomas alodínicos, principalmente em indivíduos com níveis de gravidade moderados a graves. Clinicamente, é importante reconhecer esse sintoma de alodinia cutânea, pois é um fator conhecido no processo de cronificação e pode influenciar na má resposta a algumas modalidades terapêuticas, como neuromodulação, estimulação elétrica e terapias manuais, devido ao contato na região²⁶.

Algumas limitações podem ser elencadas neste estudo, primeiro deve-se ter cuidado ao extrapolar esses dados para a população masculina, uma vez que essa população correspondeu à minoria da amostra. Da mesma forma, a migrânea está associada a alterações no ciclo hormonal feminino, e este estudo não registrou a fase do ciclo menstrual no momento da avaliação. Outro ponto a considerar é o próprio formato do estudo, pois impossibilita o estabelecimento de relação de causa e consequência entre os resultados encontrados devido ao caráter transversal deste estudo.

Finalmente, embora dois avaliadores treinados tenham realizado avaliações, eles não cegaram o diagnóstico de migrânea crônica e os indivíduos controle.

Pontos fortes deste estudo incluem a população de pessoas com migrânea crônica bem estabelecida e fornecida por meio de diagnóstico clínico. Neste estudo, toda descrição e desenho seguiram as recomendações da ferramenta STROBE⁸. Além disso, foi utilizada uma abordagem clínica neurofisiológica da dor por meio de testes sensoriais quantitativos descritos na literatura²¹. Clinicamente, as respostas observadas na amostra deste estudo reforçam que pessoas com migrânea crônica apresentam alterações somatossensoriais mesmo na ausência de crises, implicando em sintomatologia central e periférica.

Os resultados deste estudo fornecem informações valiosas para os médicos no tratamento da migrânea crônica. A identificação de amplificação da resposta à dor, déficits na inibição endógena da dor e hiperalgesia mecânica destacam a necessidade de abordagens terapêuticas abrangentes. Os testes sensoriais quantitativos oferecem uma ferramenta útil para mapear o perfil somatossensorial, permitindo uma compreensão mais aprofundada da fisiologia clínica da dor. A observação de redução da eficiência na modulação condicionada da dor sugere possíveis desregulações nos mecanismos de modulação da dor, indicando vias terapêuticas específicas. A alta prevalência de sintomas de sensibilização central e alodinia destaca a necessidade de considerar esses aspectos na formulação de estratégias de tratamento. O reconhecimento da presença de alodinia cutânea é crucial para a seleção da terapia adequada, pois pode influenciar a resposta a modalidades terapêuticas específicas.

Estudos futuros podem considerar a presença de uma maior descrição das características relacionadas à migrânea, como intensidade, frequência, duração e sintomas associados. Além disso, este estudo poderá subsidiar futuros estudos de intervenção focados nos aspectos abordados.

CONCLUSÃO

Indivíduos com migrânea crônica apresentam aumento da magnitude da resposta à dor, déficits nos mecanismos endógenos de inibição da dor e diminuição dos limiares de dor por pressão quando comparados a indivíduos controle. Além disso, foi possível identificar níveis graves de sensibilização central e quadros alodínicos graves em pessoas com migrânea crônica.

REFERÊNCIAS

1. International Headache Society. Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808. <http://doi.org/10.1177/0333102413485658>. PMID:23771276.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abdulkader RS, Abdulle AM, Abebo TA, Abera SF, Aboyans V, Abu-Raddad LJ, Ackerman IN, Adamu AA, Adetokunboh O, Afarideh M, Afshin A, Agarwal SK, Aggarwal R, Agrawal A, Agrawal S, Ahmadi H, Ahmed MB, Aichour MTE, Aichour AN, Aichour I, Aiyar S, Akinyemi RO, Akseer N, Al Lami FH, Alahdab F, Al-Aly Z, Alam K, Alam N, Alam T, Alasfoor D, Alene KA, Ali R, Alizadeh-Navaei R, Alkerwi A, Alla F, Allebeck P, Allen C, Al-Maskari F, Al-Raddadi R, Alsharif U, Alsowaidi S, Altirkawi KA, Amare

AT, Amini E, Ammar W, Amoako YA, Andersen HH, Antonio CAT, Anwari P, Årnlov J, Artaman A, Aryal KK, Asayesh H, Asgedom SW, Assadi R, Atey TM, Atnafu NT, Atre SR, Avila-Burgos L, Avokphako EFGA, Awasthi A, Bacha U, Badawi A, Balakrishnan K, Banerjee A, Bannick MS, Barac A, Barber RM, Barker-Collo SL, Bärnighausen T, Barquera S, Barregard L, Barrero LH, Basu S, Battista B, Battle KE, Baune BT, Bazargan-Hejazi S, Beardsley J, Bedi N, Beghi E, Béjot Y, Bekele BB, Bell ML, Bennett DA, Bensensor IM, Benson J, Berhane A, Berhe DF, Bernabé E, Betsu BD, Beuran M, Beyene AS, Bhala N, Bhansali A, Bhatt S, Bhutta ZA, Biadgilign S, Bicer BK, Bienhoff K, Bikbov B, Birungi C, Biryukov S, Bisanzio D, Bizuayehu HM, Boneya DJ, Boufous S, Bourne RRA, Brazinova A, Brugha TS, Buchbinder R, Bulto LNB, Bumgarner BR, Butt ZA, Cahuana-Hurtado L, Cameron E, Car M, Carabin H, Carapetis JR, Cárdenas R, Carpenter DO, Carrero JJ, Carter A, Carvalho F, Casey DC, Caso V, Castañeda-Orjuela CA, Castle CD, Catalá-López F, Chang H-Y, Chang J-C, Charlson FJ, Chen H, Chibalabala M, Chibueze CE, Chisumpa VH, Chitheer AA, Christopher DJ, Ciobanu LG, Cirillo M, Colombara D, Cooper C, Cortesi PA, Criqui MH, Crump JA, Dadi AF, Dalal K, Dandona L, Dandona R, das Neves J, Davitov DV, de Courten B, De Leo DD, Defo BK, Degenhardt L, Deiparine S, Dellavalle RP, Deribe K, Des Jarlais DC, Dey S, Dharmaratne SD, Dhillon PK, Dicker D, Ding EL, Djalalinia S, Do HP, Dorsey ER, dos Santos KPB, Douwes-Schultz D, Doyle KE, Driscoll TR, Dubey M, Duncan BB, El-Khatib ZZ, Ellerstrand J, Enayati A, Endries AY, Ermakov SP, Erskine HE, Eshtrati B, Eskandarieh S, Esteghamati A, Estep K, Fanuel FBB, Farinha CSES, Faro A, Farzadfar F, Fazeli MS, Feigin VL, Fereshhtehnejad S-M, Fernandes JC, Ferrari AJ, Feyissa TR, Filip I, Fischer F, Fitzmaurice C, Flaxman AD, Flor LS, Foigt N, Foreman KJ, Franklin RC, Fullman N, Fürst T, Furtado JM, Futran ND, Gakidou E, Ganji M, Garcia-Basteiro AL, Gebre T, Gebrehiwot TT, Geleto A, Gemechu BL, Gesesew HA, Gething PW, Ghajjar A, Gibney KB, Gill PS, Gillum RF, Ginawi IAM, Giref AZ, Gishu MD, Giussani G, Godwin WW, Gold AL, Goldberg EM, Gona PN, Goodridge A, Gopalani SV, Goto A, Goulart AC, Griswold M, Gughani HC, Gupta R, Gupta R, Gupta T, Gupta V, Hafezi-Nejad N, Hailu GB, Hailu AD, Hamadeh RR, Hamidi S, Handal AJ, Hankey GJ, Hanson SW, Hao Y, Harb HL, Hareri HA, Haro JM, Harvey J, Hassanvand MS, Havmoeller R, Hawley C, Hay SI, Hay RJ, Henry NJ, Heredia-Pi IB, Hernandez JM, Heydarpour P, Hoek HW, Hoffman HJ, Horita N, Hosgood HD, Hostituc S, Hotez PJ, Hoy DG, Htet AS, Hu G, Huang H, Huynh C, Iburg KM, Igumbor EU, Ikeda C, Irvine CMS, Jacobsen KH, Jahanmehar N, Jakovljevic MB, Jassal SK, Javanbakht M, Jayaraman SP, Jeemon P, Jensen PN, Jha V, Jiang G, John D, Johnson SC, Johnson CO, Jonas JB, Jürisson M, Kabir Z, Kadel R, Kahsay A, Kamal R, Kan H, Karam NE, Karch A, Karema CK, Kasaieian A, Kassa GM, Kassaw NA, Kassebaum NJ, Kastor A, Katikireddi SV, Kaul A, Kawakami N, Keiyoro PN, Kengne AP, Keren A, Khader YS, Khalil IA, Khan EA, Khang Y-H, Khosravi A, Khubchandani J, Kiadaliri AA, Kieling C, Kim YJ, Kim D, Kim P, Kimokoti RW, Kinfu Y, Kisa A, Kissimova-Skarbek KA, Kivimäki M, Knudsen AK, Kokubo Y, Kolte D, Kopec JA, Kosen S, Koul PA, Koyanagi A, Kravchenko M, Krishnaswami S, Krohn KJ, Kumar GA, Kumar P, Kumar S, Kyu HH, Lal DK, Lalloo R, Lambert N, Lan Q, Larsson A, Lavados PM, Leasher JL, Lee PH, Lee J-T, Leigh J, Leshargie CT, Leung J, Leung R, Levi M, Li Y, Li Y, Li Kappe D, Liang X, Liben ML, Lim SS, Linn S, Liu PY, Liu A, Liu S, Liu Y, Lodha R, Logroscino G, London SJ, Looker KJ, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Low N, Lozano R, Lucas TCD, Macarayan ERK, Magdy Abd El Razek H, Magdy Abd El Razek M, Mahdavi M, Majdan M, Majdzadeh R, Majeed A, Malekzadeh R, Malhotra R, Malta DC, Mamun AA, Manguerra H, Manhertz T, Mantilla A, Mantovani LG, Mapoma CC, Marczak LB, Martinez-Raga J, Martins-Melo FR, Martopullo I, März W, Mathur MR, Mazidi M, McAlinden C, McGaughey M, McGrath JJ, McKee M, McNellan C, Mehata S, Mehndiratta MM, Mekonnen TC, Memiah P, Memish ZA, Mendoza W, Mengistie MA, Mengistu DT, Mensah GA, Meretoja TJ, Meretoja A, Mezgebe HB, Micha R, Millier A, Miller TR, Mills EJ, Mirarefin M, Mirakhimov EM, Misganaw A, Mishra SR, Mitchell PB, Mohammad KA, Mohammadi A, Mohammed KE, Mohammed S, Mohanty SK, Mokdad AH, Mollenkopf SK, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moraga P, Mori R, Morozoff C, Morrison SD, Moses M, Mountjoy-Venning C, Mruts KB, Mueller UO, Muller K, Murdoch ME, Murthy GVS, Musa KI, Nachega JB, Nagel G, Naghavi M, Naheed A, Naidoo KS, Naldi L, Nangia V, Natarajan G, Negasa DE, Negoi RI, Negoi I, Newton CR, Ngunjiri JW, Nguyen TH, Nguyen QL, Nguyen CT, Nguyen G, Nguyen M, Nichols E, Ningrum DNA, Nolte S, Nong VM, Norrving B, Noubiap JIN, O'Donnell MJ, Ogbo FA, Oh I-H, Okoro A, Oladimeji O, Olagunju TO, Olagunju AT, Olsen HE, Olusanya BO, Olusanya JO, Ong K, Opio JN, Oren E, Ortiz A,

Osgood-Zimmerman A, Osman M, Owolabi MO, Pa M, Pacella RE, Pana A, Panda BK, Papachristou C, Park E-K, Parry CD, Parsaean M, Patten SB, Patton GC, Paulson K, Pearce N, Pereira DM, Perico N, Pesudovs K, Peterson CB, Petzold M, Phillips MR, Pigott DM, Pillay JD, Pinho C, Plass D, Pletcher MA, Popova S, Poulton RG, Pourmalek F, Prabhakaran D, Prasad NM, Prasad N, Purcell C, Qorbani M, Quansah R, Quintanilla BPA, Rabiee RHS, Radfar A, Rafay A, Rahimi K, Rahimi-Movaghar A, Rahimi-Movaghar V, Rahman MHU, Rahman M, Rai RK, Rajsic S, Ram U, Ranabhat CL, Rankin Z, Rao PC, Rao PV, Rawaf S, Ray SE, Reiner RC, Reinig N, Reitsma MB, Remuzzi G, Renzaho AMN, Resnikoff S, Rezaei S, Ribeiro AL, Ronfani L, Roshandel G, Roth GA, Roy A, Rubagotti E, Ruhago GM, Saadat S, Sadat N, Safdarian M, Safi S, Safiri S, Sagar R, Sahathevan R, Salama J, Saleem HOB, Salomon JA, Salvi SS, Samy AM, Sanabria JR, Santomauro D, Santos IS, Santos JV, Santric Milicevic MM, Sartorius B, Satpathy M, Sawhney M, Saxena S, Schmidt MI, Schneider IJC, Schöttker B, Schwebel DC, Schwendicke F, Seedat S, Sepanlou SG, Servan-Mori EE, Setegn T, Shackelford KA, Shaheen A, Shaikh MA, Shamsipour M, Shariful Islam SM, Sharma J, Sharma R, She J, Shi P, Shields C, Shifa GT, Shigematsu M, Shinohara Y, Shiri R, Shirkoohi R, Shirude S, Shishani K, Shrim MG, Sibai AM, Sigfusdottir ID, Silva DAS, Silva JP, Silveira DGA, Singh JA, Singh NP, Sinha DN, Skiadaresis E, Skirbekk V, Slepak EL, Sligar A, Smith DL, Smith M, Sobaih BHA, Sobngwi E, Sorensen RJD, Sousa TCM, Sposato LA, Sreeramareddy CT, Srinivasan V, Stanaway JD, Stathopoulou V, Steel N, Stein MB, Stein DJ, Steiner TJ, Steiner C, Steinke S, Stokes MA, Stovner LJ, Strub B, Subart M, Suftyan MB, Sunguya BF, Sur PJ, Swaminathan S, Sykes BL, Sylte DO, Tabarés-Seisdedos R, Taffere GR, Takala JS, Tandon N, Tavakkoli M, Taveira N, Taylor HR, Tehrani-Banihashemi A, Tekelab T, Terkawi AS, Tesfaye DJ, Tessema B, Thamsuwan O, Thomas KE, Thrift AG, Tiruye TY, Tobe-Gai R, Tollanes MC, Tonelli M, Topor-Madry R, Tortajada M, Touvier M, Tran BX, Tripathi S, Troeger C, Truelsen T, Tsoi D, Tuem KB, Tuzcu EM, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Undurraga EA, Uneke CJ, Updike R, Uthman OA, Uzochukwu BSC, van Boven JFM, Varughese S, Vasankari T, Venkatesh S, Venketasubramanian N, Vidavalur T, Violante FS, Vladimirov SK, Vlassov VV, Vollset SE, Wadilo F, Wakayo R, Wang Y-P, Weaver M, Weichenthal S, Weiderpass E, Weintraub RG, Werdecker A, Westerman R, Whiteford HA, Wijeratne T, Wiysonge CS, Wolfe CDA, Woodbrook R, Woolf AD, Workicho A, Xavier D, Xu G, Yadgir S, Yaghoubi M, Yakob B, Yan LL, Yano Y, Ye P, Yimam HH, Yip P, Yonemoto N, Yoon S-J, Yotebieng M, Younis MZ, Zaidi Z, Zaki MES, Zegeye EA, Zenebe ZM, Zhang X, Zhou M, Zipkin B, Zodpey S, Zuhlke LJ, Murray CJL. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2). PMID:28919117.

- Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):174–82. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0). PMID:29229375.
- Conforto AB, Chaim KT, Peres MFP, Gonçalves AL, Siqueira IL, Barreiros MAM, Amaro E Jr. Interictal abnormal fMRI activation of visual areas during a motor task cued by visual stimuli in migraine. *Einstein*. 2017;15(1):17–23. <http://doi.org/10.1590/s1679-45082017ao3719>. PMID:28444083.
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553–622. <http://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>. PMID:28179394.
- Helfenstein C, Strupf M, Stefke A, Fraunberger B, Renner B, Suchantke I, Rothermel M, Messlinger K, DeCol R, Namer B. Cyclic changes of sensory parameters in migraine patients. *Cephalalgia*. 2022;42(11–12):1148–59. <http://doi.org/10.1177/03331024221097932>. PMID:35514204.
- Di Antonio S, Arendt-Nielsen L, Ponzano M, Bovis F, Torelli P, Finocchi C, Castaldo M. Profiling migraine patients according to clinical and psychophysical characteristics: a cluster analysis approach. *Pain Med*. 2023;24(9):1046–57. <http://doi.org/10.1093/pm/pnad048>. PMID:37137231.
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CM. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Public Health*. 2010;44(3):559–65. <http://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>. PMID:20549022.
- Starkweather AR, Heineman A, Storey S, Rubia G, Lyon DE, Greenspan J, Dorsey SG. Methods to measure peripheral and central sensitization using quantitative sensory testing: a focus on individuals with low back pain.

- Appl Nurs Res. 2016;29:237-41. <http://doi.org/10.1016/j.apnr.2015.03.013>. PMID:26856520.
10. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986;27(1):117-26. [http://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90228-9](http://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90228-9). PMID:3785962.
 11. Vase L, Nikolajsen L, Christensen B, Egsgaard LL, Arendt-Nielsen L, Svensson P, Jensen TS. Cognitive-emotional sensitization contributes to wind-up-like pain in phantom limb pain patients. *Pain*. 2011;152(1):157-62. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.013>. PMID:21067864.
 12. Mailloux C, Beaulieu LD, Wideman TH, Massé-Alarie H. Within-session test-retest reliability of pressure pain threshold and mechanical temporal summation in healthy subjects. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245278. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0245278>. PMID:33434233.
 13. Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice ASC. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain*. 2016;157(11):2410-9. <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000689>. PMID:27559835.
 14. Hale N, Paauw DS. Diagnosis and treatment of headache in the ambulatory care setting. *Med Clin North Am*. 2014;98(3):505-27. <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.01.006>. PMID:24758958.
 15. Andersen S, Petersen MW, Svendsen AS, Gazerani P. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine: a systematic review. *Pain*. 2015;156(8):1409-23. <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000219>. PMID:25955963.
 16. Garrigós-Pedroñ M, La Touche R, Navarro-Desentre P, Gracia-Naya M, Segura-Ortí E. Effects of a physical therapy protocol in patients with chronic migraine and temporomandibular disorders: a randomized, single-blinded, clinical trial. *J Oral Facial Pain Headache*. 2018;32(2):137-50. <http://doi.org/10.11607/ofph.1912>. PMID:29694464.
 17. Scerbo T, Colasurdo J, Dunn S, Unger J, Nijs J, Cook C. Measurement properties of the central sensitization inventory: a systematic review. *Pain Pract*. 2018;18(4):544-54. <http://doi.org/10.1111/papr.12636>. PMID:28851012.
 18. Caumo W, Antunes LC, Elkfury JL, Herbstrith EG, Busanello Sipmann R, Souza A, Torres IL, Santos VS, Neblett R. The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J Pain Res*. 2017;10:2109-22. <http://doi.org/10.2147/JPR.S131479>. PMID:28979158.
 19. Florencio LL, Chaves TC, Branisso LB, Gonçalves MC, Dach F, Speciali JG, Bigal ME, Bevilaqua-Grossi D. 12 item Allodynia Symptom Checklist/Brasil: cross-cultural adaptation, internal consistency and reproducibility. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(11):852-6. <http://doi.org/10.1590/S0004-282X2012001100006>. PMID:23175197.
 20. Florencio LL, Giantomassi MC, Carvalho GF, Gonçalves MC, Dach F, Fernández-de-Las-Peñas C, Bevilaqua-Grossi D. Generalized pressure pain hypersensitivity in the cervical muscles in women with migraine. *Pain Med*. 2015;16(8):1629-34. <http://doi.org/10.1111/pme.12767>. PMID:25929269.
 21. Nahman-Averbuch H, Shefi T, Schneider VJ 2nd, Li D, Ding L, King CD, Coghill RC. Quantitative sensory testing in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2018;159(7):1202-23. <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001231>. PMID:29781957.
 22. Granovsky Y, Shor M, Shifrin A, Sprecher E, Yarnitsky D, Bar-Shalita T. Assessment of responsiveness to everyday non-noxious stimuli in pain-free migraineurs with versus without aura. *J Pain*. 2018;19(8):943-51. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.03.008>. PMID:29597079.
 23. Aguggia M, Saracco MG, Cavallini M, Bussone G, Cortelli P. Sensitization and pain. *Neurol Sci*. 2013;34(1, Suppl 1):S37-40. <http://doi.org/10.1007/s10072-013-1382-0>. PMID:23695043.
 24. Castien RF, Coppieters MW, Durge TSC, Scholten-Peeters GGM. High concurrent validity between digital and analogue algometers to measure pressure pain thresholds in healthy participants and people with migraine: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):69. <http://doi.org/10.1186/s10194-021-01278-8>. PMID:34253164.
 25. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, Gatchel RJ. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain*. 2013;14(5):438-45. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.012>. PMID:23490634.
 26. Han SM, Kim KM, Cho SJ, Yang KI, Kim D, Yun CH, Chu MK. Prevalence and characteristics of cutaneous allodynia in probable migraine. *Sci Rep*. 2021;11(1):2467. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-82080-z>. PMID:33510340.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Maria Ivone Oliveira Dantas: Análise Estatística, Coleta de Dados, Conceitualização, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do Original, Redação - Revisão e Edição, Software, Validação, Visualização
Anne Carolline de Freitas Souza: Redação - Preparação do Original
Josimari Melo DeSantana: Análise Estatística, Aquisição de Financiamento, Conceitualização, Gerenciamento de Recursos, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do Original, Redação - Revisão e Edição, Software, Supervisão, Validação, Visualização