

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

BRUNO VELOSO FRACASSO

**PERFIL FISICOFUNCIONAL E EFEITOS TERAPÊUTICOS DA
ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
(ETCC) EM MULHERES COM ENXAQUECA CRÔNICA**

Porto Alegre

2024

BRUNO VELOSO FRACASSO

**PERFIL FISICOFUNCIONAL E EFEITOS TERAPÊUTICOS DA
ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
(ETCC) EM MULHERES COM ENXAQUECA CRÔNICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Neurociências

Orientadora: Profa. Dra. Tais Malysz

Porto Alegre

2024

“Em suma, o que distingue as pessoas que alcançam seus objetivos das outras que fracassam não são os fatos e as circunstâncias que as envolvem, mas a maneira como elas lidam com eles.”

JACOB PETRY

AGRADECIMENTOS

A realização deste sonho e a superação de desafios ao longo deste percurso acadêmico de mais de 04 anos foram possíveis graças ao apoio e contribuição de pessoas incríveis. A cada um de vocês, meu profundo agradecimento:

Aos Meus Pais:

Por serem os primeiros incentivadores da minha jornada educacional, sempre me apoiando e dedicando esforços para que eu pudesse seguir me aperfeiçoando. Obrigado por serem a base sólida do meu caminho.

À Minha Irmã:

Pelos incontáveis momentos de trocas, pelas palavras ditas e ouvidas, que foram fonte de inspiração e motivação. Sua presença na minha vida é fundamental para minha trajetória.

À Minha Esposa:

Por abrir mão de tantas coisas e assumir os cuidados de nossa filha, permitindo que eu me dedicasse aos estudos. Seu apoio incondicional foi a luz que iluminou os dias mais desafiadores.

À Minha Filha:

Mesmo proferindo poucas palavras, você teve a capacidade de me “falar” tudo o que precisava ouvir. Foi meu combustível para seguir em frente, meu colo quando precisei de afago, minha fortaleza quando me senti inseguro e a motivação mais pura e sincera para sempre seguir em busca de ser um homem melhor. Maria Antônia, o pai te ama muito!

À Orientadora Taís Malysz:

Pela dedicação incansável, paciência e valiosa orientação ao longo de todo o doutorado. Além disso, agradeço por me "apresentar" ao fascinante mundo da pesquisa, tornando este percurso ainda mais enriquecedor e com experiências indescritíveis.

Ao Professor Alexandre Silva de Quevedo:

Pelo acompanhamento tão presente durante todo o período do doutorado, quer seja em seus pareceres em relação aos meus relatórios de acompanhamento, pontuações tão ricas no seminário do meio de curso, questionamentos que aprimoraram meu senso de pesquisa na qualificação, análise atenta e muito criteriosa da tese apresentada em seu último parecer e, por fim, mas não menos importante, pela simplicidade e acessibilidade em todos momentos desses mais de quatro anos.

Aos Colaboradores nas Coletas:

Renato Bender, Marcos Briosch, Rita Chitolina, Beatriz Kovalski, Carla Schumacher Teixeira e Juliana Fortes, minha gratidão pela colaboração durante as coletas. Essa tese é fruto de nosso trabalho em equipe.

Aos Amigos e Colegas:

Por todo o apoio, compreensão e momentos compartilhados ao longo desta jornada. Cada um exerceu um papel importantíssimo para que eu sempre seguisse em frente.

Este percurso reforçou a convicção de que a educação e a pesquisa têm o poder de transformar vidas e, por consequência, o mundo. Ao buscar o conhecimento, não apenas adquirimos habilidades, mas também moldamos nosso entendimento e visão do que nos cerca. Que este trabalho não seja apenas uma conquista pessoal, mas uma contribuição para um futuro com menos pessoas sofrendo com a enxaqueca. Que cada descoberta, por menor que seja, seja uma peça no quebra-cabeça em busca do alívio do sofrimento humano causado pela dor.

Obrigado a todos que fizeram parte desta jornada inspiradora!

RESUMO

Introdução: A enxaqueca crônica é uma condição neurológica, incapacitante e que além de expor o indivíduo a experiência de intensa dor, gera alterações fisiofuncionais. **Objetivos:** A presente tese tem como objetivo avaliar o perfil fisiofuncional e os efeitos terapêuticos da Eletroestimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) em mulheres com enxaqueca crônica. As características fisiofuncionais deste grupo de pacientes foram abordadas através da análise da distribuição térmica facial, percepção de intensidade dolorosa, cinetose, pânico e agorafobia, qualidade de vida e estabilidade postural (Artigo 1 e Manuscrito 1). Os efeitos terapêuticos da ETCC foram abordados através de uma revisão sistemática que avaliou o impacto da técnica sobre o consumo farmacológico de mulheres com enxaqueca crônica e através da análise de dados do estudo piloto de um ensaio clínico que avaliou o impacto da ETCC sobre variáveis de dor e funcionalidade em mulheres com enxaqueca crônica (Manuscritos 2 e 3). **Métodos:** No Artigo 01 foi utilizando termografia infravermelha para análise da distribuição da temperatura facial de 24 mulheres com enxaqueca crônica. ($39,2 \pm 7,7$ anos) No Manuscrito 01, 22 mulheres com enxaqueca crônica ($39,5 \pm 7,7$ anos) foram avaliadas quanto a intensidade e percepção de dor (Escala Visual Analógica - VAS e McGill Pain Questionnaire), cinetose (Dizziness Handicap Inventory - DHI), pânico e agorafobia (Escala de Pânico e Agorafobia - PAS), estabilidade postural (Teste Clínico de Integração Sensorial e Equilíbrio modificado - mCTSIB e Teste Clínico de Integração Sensorial e Equilíbrio - DGI) e qualidade de vida (WHOQOL-BREF). No Manuscrito 02 foi seguido as diretrizes PRISMA, com revisando 07 ensaios clínicos randomizados que incluíram 288 participantes predominantemente do sexo feminino. O Manuscrito 03, contou 08 mulheres ($41,6 \pm 8,5$ anos) com enxaqueca crônica que foram submetidas a um protocolo que consistiu em aplicar 10 sessões ETCC catódica em córtex motor primário, em hemisfério ipsilateral ao que apresentava diminuição da temperatura de região frontal identificado através de termografia infravermelha. As variáveis avaliadas antes da intervenção (avaliação), um dia (reavaliação 1) e 30 após o término da intervenção (reavaliação 2) foram: dor (Diário de Episódios de Dor de Cabeça e

Enxaqueca e Avaliação de Percepção de Intensidade de Dor por Escala Visual Analógica da Dor - EVA), cinetose (Dizziness Handicap Inventory – DHI), pânico e agorafobia (Panic and Agoraphobia Scale - PAS), equilíbrio estático e dinâmico (Clinical Test of Sensory Integration and Balance modified - mCTSIB e Clinical Test of Sensory Integration and Balance - DGI) e qualidade de vida (WHOQOL-BREF). Em todos os estudos o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados: Mulheres com enxaqueca crônica com manifestação de dor unilateral à direita apresentam discrepância térmica frontotemporal ($p = 0,023$). Também observamos que os casos de enxaqueca com dor do lado direito diferem-se termograficamente dos casos com dor bilateral, apresentando diferença média de temperatura de região temporal direita $< 0,001^{\circ}\text{C}$ em relação ao mesmo ponto termooanatômico à esquerda, da mesma forma que mulheres com enxaqueca crônica com dor bilateral se diferenciam daquelas com queixa de dor à direita, onde região frontal à direita apresenta temperatura $< 0,11^{\circ}\text{C}$ em relação à região frontal à esquerda. O perfil físico-funcional de mulheres com enxaqueca crônica é constituído por dor com intensidade de $6,6 \pm 1,7$ em EVA, 13,5% apresentam alteração do equilíbrio com impacto na marcha e aumento do risco de quedas; escores baixos para queixas de cinetose e pânico e agorafobia, com mediana de 34 e de 04 pontos, respectivamente; a qualidade de vida apresenta piores escores nos domínios psicológico e físico ($53,2 \pm 16,9$ e $60,2 \pm 17$, respectivamente). Os escores de dor pela EVA estão significativamente associados ao escore de qualidade de vida total pelo WHOQOL - BREF, e, em média, para um ponto a mais na EVA, há redução de 6,3 pontos no escore de qualidade de vida. Oitenta e cinco por cento dos estudos analisados na revisão sistemática defendem um efeito positivo da ETCC com redução no consumo de medicamentos utilizados para controle de enxaquecas e a heterogeneidade dos protocolos de aplicação não parece influenciar negativamente seu efeito. Dada a inconformidade dos protocolos quanto ao número de aplicações, sua frequência (diária, semanal, quinzenal ou mensal), ao intervalo de tempo entre as aplicações, nossos achados são inconclusivos na defesa de um protocolo específico de ETCC que preveja resposta de maior redução no consumo de medicamentos usados para controlar enxaquecas com ou sem aura. Os efeitos a curto prazo da ETCC demonstraram

melhorias significativas em variáveis que compuseram o Diário da Dor (preenchidos por cada participante durante o mês precedente à cada avaliação) onde houve redução significativa da avaliação para a reavaliação 1 (24 h após o término das sessões), mantida na reavaliação 2 (30 dias após o término das sessões), no número de dias de dor em um mês ($p < 0,001$), número de ataques de enxaquecas ($p < 0,001$), tempo médio dos ataques ($p < 0,001$), número de analgésicos consumidos ($p < 0,001$), total de uso de medicação ($p < 0,001$) e na intensidade média de dor a redução foi significativa da avaliação para reavaliação 1 ($p = 0,036$) sendo que, na reavaliação 2 os valores ficaram semelhantes a níveis obtidos na avaliação ($p > 0,05$). Também observamos redução significativa da avaliação para a reavaliação 1, mantida na reavaliação 2, nos escores EVA ($p < 0,001$) (intensidade da dor) e mCTSIB ($p = 0,006$). Para o escore DGI, houve aumento significativo da avaliação para a reavaliação 1, mantido na reavaliação 2 ($p = 0,004$). Os escores de qualidade de vida não apresentaram diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo, porém notou-se que maiores reduções dos escores da EVA da avaliação para a segunda reavaliação foram associadas a maiores aumentos do escore de qualidade de vida neste mesmo período ($r = -0,809$; $p = 0,028$). **Conclusão:** A enxaqueca crônica é capaz de gerar alterações fisiofuncionais em mulheres e a ETCC tem efeitos associados a redução do consumo de medicamentos e sobre variáveis fisiofuncionais em um período de 30 dias após encerramento do protocolo.

Palavras-chave: enxaqueca, termografia, neuromodulação, ETCC.

ABSTRACT

Introduction: Chronic migraine is a disabling neurological condition that, in addition to exposing the individual to the experience of intense pain, generates physical and functional changes. **Objectives:** This thesis aims to evaluate the physical-functional profile and therapeutic effects of Transcranial Direct Current Electrostimulation (tDCS) in women with chronic migraine. The physical-functional characteristics of this group of patients were addressed through the analysis of facial thermal distribution, pain intensity perception, motion sickness, panic and agoraphobia, quality of life and postural stability (Articles 1 and 2). The therapeutic effects of tDCS were addressed through a systematic review that evaluated the impact of the technique on the pharmacological consumption of women with chronic migraine and through the analysis of data from the pilot study of a clinical trial that evaluated the impact of tDCS on pain variables and functionality in women with chronic migraine (Articles 3 and 4). **Methods:** In Article 01, infrared thermography was used to analyze the facial temperature distribution of 24 women with chronic migraine. (39.2 ± 7.7 years) In Article 02, 22 women with chronic migraine (39.5 ± 7.7 years) were evaluated regarding pain intensity and perception (Visual Analogue Scale - VAS and McGill Pain Questionnaire), motion sickness (Dizziness Handicap Inventory - DHI), panic and agoraphobia (Panic and Agoraphobia Scale - PAS), postural stability (modified Clinical Test of Sensory Integration and Balance - mCTSIB and Clinical Test of Sensory Integration and Balance - DGI) and quality of life (WHOQOL-BREF). In Article 03, the PRISMA guidelines were followed, reviewing 07 randomized clinical trials that included 288 predominantly female participants. Article 04 included 08 women (41.6 ± 8.5 years) with chronic migraine who were subjected to a protocol that consisted of applying 10 sessions of cathodal tDCS to the primary motor cortex, in the hemisphere ipsilateral to the one with a decrease in temperature in the region. front identified through infrared thermography. The variables assessed before the intervention (assessment), one day (reassessment 1) and 30 days after the end of the intervention (reassessment 2) were: pain (Diary of Headache and Migraine Episodes and Assessment of Pain Intensity Perception by Visual Analogue Scale of Pain - VAS), motion sickness (Dizziness Handicap Inventory – DHI), panic and

agoraphobia (Panic and Agoraphobia Scale - PAS), static and dynamic balance (Clinical Test of Sensory Integration and Balance modified - mCTSIB and Clinical Test of Sensory Integration and Balance - DGI) and quality of life (WHOQOL-BREF). In all studies, the significance level adopted was 5% ($p < 0.05$). **Results:** Women with chronic migraine with unilateral pain on the right presented frontotemporal thermal discrepancy ($p = 0.023$). We also observed that cases of migraine with pain on the right side differ thermographically from cases with bilateral pain, presenting an average difference in temperature of the right temporal region $< 0.001^{\circ}\text{C}$ in relation to the same thermoanatomical point on the left, in the same way as women with Chronic migraines with bilateral pain differ from those complaining of pain on the right, where the frontal region on the right presents a temperature $< 0.11^{\circ}\text{C}$ in relation to the frontal region on the left. The physical-functional profile of women with chronic migraine consists of pain with an intensity of 6.6 ± 1.7 on VAS, 13.5% have changes in balance with an impact on gait and an increased risk of falls; low scores for complaints of motion sickness and panic and agoraphobia, with a median of 34 and 04 points, respectively; quality of life presents worse scores in the psychological and physical domains (53.2 ± 16.9 and 60.2 ± 17 , respectively). VAS pain scores are significantly associated with the total quality of life score by WHOQOL - BREF, and, on average, for one additional point on the VAS, there is a reduction of 6.3 points in the quality of life score. Eighty-five percent of the studies analyzed in the systematic review support a positive effect of tDCS with a reduction in the consumption of medications used to control migraines and the heterogeneity of application protocols does not seem to negatively influence its effect. Given the nonconformity of the protocols regarding the number of applications, their frequency (daily, weekly, fortnightly or monthly), the time interval between applications, our findings are inconclusive in defending a specific tDCS protocol that provides a greater reduction in response. consumption of medications used to control migraines with or without aura. The short-term effects of tDCS demonstrated significant improvements in variables that made up the Pain Diary (filled out by each participant during the month preceding each assessment) where there was a significant reduction in the assessment for reassessment 1 (24 h after the end of the sessions) , maintained in reassessment 2 (30 days after the end of

the sessions), in the number of days of pain in a month ($p < 0.001$), number of migraine attacks ($p < 0.001$), average time of attacks ($p < 0.001$), number of analgesics consumed ($p < 0.001$), total medication use ($p < 0.001$) and average pain intensity, the reduction was significant from assessment to reassessment 1 ($p = 0.036$) and, in reassessment 2, the values remained similar to levels obtained in the assessment ($p > 0.05$). We also observed a significant reduction in the assessment for reassessment 1, maintained in reassessment 2, in the VAS ($p < 0.001$) (pain intensity) and mCTSIB ($p = 0.006$) scores. For the DGI score, there was a significant increase in the assessment for reassessment 1, maintained in reassessment 2 ($p = 0.004$). Quality of life scores did not show a statistically significant difference over time, however it was noted that greater reductions in VAS scores from the assessment to the second reassessment were associated with greater increases in the quality of life score in the same period ($r = -0.809$; $p = 0.028$).

Conclusion: Chronic migraine is capable of generating physical-functional changes in women and tDCS has effects associated with reducing medication consumption and on physical-functional variables within a period of 30 days after ending the protocol.

Keywords: migraine, thermography, neuromodulation, tDCS.

LISTA DE ABREVIATURAS

Sigla	Significado
°C	Graus célcus
±	Desvio padrão
A.	Artéria
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANOVA	Analysis of Variance
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
cm	Centímetro
cm ²	Centímetro quadrado
DGI	Clinical Test of Sensory Integration and Balance
DHI	Dizziness handicap inventory
EVA	Escala visual analógica
ETCC	Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua
GABA	Ácido gama aminobutírico,
GEE	Equações de Estimativas Generalizadas
ICC	Correlation coefficient
IHS	International headache society's
IMC	Índice de massa corporal
HTLV-1	Vírus Linfotrófico de Células T Humanas tipo 1
Kg	Quilograma
LSD	Teste Least Significant Difference
LTD	Depressão de longa duração
LTP	Potenciação de longa duração
M1	Córtex motor primário
m	Metros
mA	Miliampere
mCTSIB	Clinical Test of Sensory Integration and Balance modified
NMDA	N-metil-D-aspartato,
OR	Odds ratio
PACAP	Adenylate cyclase-activating polypeptide

PAG	Substância cinzenta paraarquedutal
PAS	Panic and Agoraphobia Scale
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis
R1	Canto palpebral medial direito
R10	Nasolabial direito
R11	Nasolabial esquerdo
R12	Comissura lateral direita
R13	Comissura lateral esquerda
R14	Infralabial direita
R15	Infralabial esquerda
R2	Canto palpebral medial esquerdo
R3	Canto palpebral lateral direito
R4	Canto palpebral lateral esquerdo
R5	Frontal direito
R6	Frontal esquerdo
R7	Temporal direito
R8	Temporal esquerdo
R9	Ponta nazal
RCT	Randomized clinical trials
ROI	Região de interesse
T	Temperatura média
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
V1	Córtex visual primário
VAS	Visual Analogical Scale

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Enxaqueca.....	14
1.2	Termografia	17
1.3	Eletroestimulação Transcraniana por Corrente Contínua.....	19
2	OBJETIVOS	25
2.1	Objetivos gerais	25
2.2	Objetivos específicos	25
3	ARTIGO E MANUSCRITOS	26
	CAPÍTULO 1	27
	Exploring Facial Thermography Pattern in Women with Chronic Migraines.....	27
	CAPÍTULO 2	46
	Physical-functional alterations in women with chronic migraine	47
	CAPÍTULO 3	66
	Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on the consumption of medication for migraine control: a systematic review	67
	CAPÍTULO 4	89
	Efeitos da neuromodulação por ETCC sobre parâmetros de dor e funcionalidade em mulheres com enxaqueca crônica: um estudo piloto.....	90
4	DISCUSSÃO GERAL.....	128
5	CONCLUSÃO	143
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	145

1 INTRODUÇÃO

1.1 Enxaqueca

A principal característica da enxaqueca é o quadro de intensa dor de cabeça. A dor, conforme definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), é uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante àquela associada a dano tecidual real ou potencial” (Raja *et al.*, 2020). Ao longo de anos, mudanças revolucionárias ocorreram na compreensão do fenômeno da dor, além de publicações muito importantes no que se refere a sua definição e classificação, especialmente na última década. Antigamente, uma visão dicotômica considerava a dor apenas como nociceptiva ou neuropática, fato que excluía outras condições, tal como a fibromialgia e demais dores crônicas, por exemplo. Em 2016 surgiu um terceiro descritor, dor nociplástica, para melhor classificar outras condições dolorosas (Kosek *et al.*, 2016). A dor crônica, ou nociplástica, é caracterizada por dor espontânea, alodinia (dor evocada por um estímulo normalmente inócuo) e/ou hiperalgesia (dor intensificada evocada por um estímulo nocivo), sem que haja, necessariamente, um sítio inflamatório ou de lesão tecidual. Entretanto, pelas particularidades fisiopatológicas específicas, a enxaqueca adota critério diferenciado para uso do termo crônica. Então, de forma mais específica, seguindo os critérios da *International Headache Society - ICHD-3* (IHS, 2018), a enxaqueca pode ser dividida em episódica e crônica. O critério diagnóstico da enxaqueca episódica observa a presença de, ao menos, 05 episódios de enxaqueca, enquanto que a enxaqueca crônica se caracteriza por 15 dias ou mais de episódios de dor de cabeça mensais, sendo no mínimo 08 de enxaqueca, em um período de três meses, no mínimo. Vale ressaltar que o diagnóstico é exclusivamente clínico que leva em conta as características típicas da cefaleia que são: localização unilateral; caráter pulsátil; intensidade moderada ou forte; exacerbação por atividade física rotineira e associação com náusea e/ou fotofobia e fonofobia; onde o indivíduo precisa se enquadrar em no mínimo duas destas características.

A enxaqueca é uma doença neurológica comum e incapacitante que pode ser conceituada como um distúrbio crônico com ataques episódicos (Buse *et al.*, 2019). Outra classificação pautada na sintomatologia da enxaqueca se dá pela presença ou

ausência de aura. A enxaqueca sem aura é definida por cefaleia com traços específicos associados a outros sintomas que incluem sensibilidade à luz e sons e irritabilidade durante o ataque, por exemplo (Speciali, 2011). Já a enxaqueca com aura tem como principal característica sintomas neurológicos e focais transitórios como sudorese, parestesia e dislalia, entre outras manifestações que costumam ter duração variável entre 05 a 60 minutos, em geral, previamente ao quadro de dor (IHS, 2013; Panizza e Ribas, 2018). Vincent (1998) aponta que “na enxaqueca, há alteração genética de um canal de cálcio cerebral específico que provoca um estado de hiperexcitabilidade, com metabolismo cerebral anormal, que torna o sistema nervoso central mais suscetível à estímulos”. Tais estímulos podem ser de caráter externo, como luminosos e alimentares, ou internos como o stress emocional, por exemplo (Vincent, 1998). Os estímulos atingem áreas específicas na porção média do tronco encefálico e se tornam particularmente excitáveis, funcionando como centros geradores das crises (Goadsby *et al.*, 2017). Sendo assim, os ataques de enxaqueca podem ser explicados a partir do distúrbio do processamento sensorial do cérebro influenciado pela genética e pelo ambiente.

Cronologicamente as crises de enxaqueca iniciam-se com uma fase premonitória, que precede a dor de cabeça, onde o tronco encefálico e os sistemas diencefálicos moduladores dos sinais aferentes iniciam a disfunção (Goadsby *et al.*, 2017). Essa fase pode ser, eventualmente, subclínica, ao qual receberá a denominação de enxaqueca sem aura, ou apresentar sintomas como vômito, escotomas visuais e alterações de equilíbrio, por exemplo (IHS, 2013). Na sequência, na maioria dos casos, haverá a evolução da fase premonitória (pródromo) para a fase da dor e com o tempo a resolução ou a fase pós-dérmica (pós-dromo), que poderá ser acompanhada da popular “ressaca da enxaqueca” (indivíduos sentem-se doloridos, cansados, atordoados e confusos) (Vincent, 1998). Em relação à prevalência, é consenso que mulheres são mais afetadas (Galiano *et al.*, 1995; Henry *et al.*, 2002; Lipton e Bigal, 2005; Tepper, 2008), sendo esta então a população mais incapacitada pela doença.

A palavra "incapacidades" é empregada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para descrever alterações no corpo que afetam as atividades e a participação social do indivíduo (OMS, 2001). Em outras palavras, ela se refere àquelas pessoas que enfrentam limitações em decorrência de deficiências e/ou doenças crônicas, tal

qual a enxaqueca. "Incapacidade" é a tradução do termo em inglês "disability", também presente no espanhol como "descapacidad", e refere-se à presença de uma lesão ou doença (deficiência) e ao comprometimento da funcionalidade da pessoa (limitação). Essa definição considera o fato de que pessoas com a mesma condição clínica podem apresentar diferentes níveis de funcionalidade, assim como indivíduos com o mesmo nível de funcionalidade não necessariamente possuem a mesma condição de saúde (OMS, 2001). Por conta disso, a realização de avaliações psicofuncionais de indivíduos com uma doença é fundamental para a compreensão real do impacto desta condição nosológicos nas vidas destas pessoas.

Basicamente atrela-se a enxaqueca à intensa cefaleia, porém, no Brasil, é a segunda doença não transmissível mais comum e a mais incapacitante (Malta, 2017). Além da forte dor de cabeça, indivíduos com enxaqueca experimentam alterações de equilíbrio, durante e entre crises, que podem resultar em quedas e sensação de enjoo e vômito (cinetose) (Láinez, Garcia-Casado e Gascón, 2013). Além disso, estudos apontam que dada a frequência e intensidade alta da dor nas crises, comumente a enxaqueca relaciona-se a distúrbios psiquiátricos comuns, como transtornos de ansiedade manifestados através de episódios de síndrome do pânico e agorafobia (Karimi et al., 2021). (Bouras, 2016; Fuller-Thomson, Jayanthikumar e Agbeyaka, 2016). A síndrome do pânico é considerada um transtorno de ansiedade em que o paciente sofre com sentimentos súbitos de terror quando não há perigo real (Drislane et al., 2019); ao passo que agorafobia é um forte medo ou ansiedade provocada pela exposição real ou antecipada a uma ampla gama de situações e é frequentemente associada ao transtorno do pânico, porém, tem como característica, por exemplo, o medo de ter crises de enxaqueca, geralmente em locais públicos ou onde haja dificuldade no atendimento profissional (Chawla et al., 2022). Buse et al. (2018) apontam que, tanto durante quanto entre as crises de enxaqueca, a interrupção das atividades sociais e de lazer e do funcionamento físico e emocional culminam na redução da qualidade de vida. Pensando que esta condição afeta predominantemente parcela da população economicamente ativa, é fácil compreender do quanto a enxaqueca pode afetar a qualidade de vida dos indivíduos. Ademais, por exemplo, é sabido que pacientes com enxaqueca apresentam distribuição de temperatura facial em região frontal discrepante e que esta alteração poderá guiar terapias (Dalla Volta et al., 2020).

Ainda hoje encontrar um tratamento preventivo “certo” para enxaqueca é um desafio para muitos pacientes. Há evidência no uso de fármacos para o tratamento agudo da doença, em contrapartida, para medida profilática, não existe nenhuma droga específica que atue nas questões fisiopatológicas da doença (Dalla Volta *et al.*, 2020). Além disso, os fármacos não são desprovidos de efeitos colaterais e sua eficácia raramente excede 50-60% (Evers *et al.*, 2009). Pacientes com enxaqueca representam 14% da população em geral e sua resposta às terapias preventivas existentes costuma ser insatisfatória (Stovner *et al.*, 2022). Assim, são necessários tratamentos com melhor eficácia e tolerabilidade para a profilaxia da enxaqueca de maneira específica, ou seja, projetados para combater as disfunções bioquímicas conhecidas por estarem envolvidas na patogênese da doença, como a ETCC por exemplo.

1.2 Termografia

A termografia é um método de avaliação do sistema neurovegetativo cutâneo através do mapeamento da distribuição térmica, que não exige uso de contraste, nem tampouco contato físico com o paciente, e seus resultados possibilitam determinar o funcionamento dos sistemas vascular, nervoso, musculoesquelético, de processos inflamatórios, dermatológicos, endócrinos e oncológicos (Brioschi, Lin e Teixeira, 2005); ou ainda, pode ser simplesmente definida como uma técnica de varredura que resulta em uma exibição fotográfica das diferenças de temperatura da superfície do corpo (Winsor e Winsor, 1985).

Advém de Hipócrates (460 a.C. - 377 a.C.) a orientação de observar a temperatura corporal de um doente (Martins, 2023). A saúde humana é fortemente correlacionada com a temperatura corporal e dos tecidos, que deve está dentro de uma faixa estritamente definida em indivíduos saudáveis sob condições ambientais padronizadas; portanto desvios podem indicar processos patológicos e de anormalidades físicas (Kesztyüs, Brucher e Kesztyüs, 2022). A radiação infravermelha emitida pela superfície do corpo permite uma medição dentro de um comprimento de onda específico por um detector infravermelho, acoplado na câmera fotográfica (Lahiri *et al.*, 2012). Nos anos 70 foi considerada uma promissora

tecnologia para diversas áreas, tais como saúde, engenharia elétrica e hidráulica, porém foi caindo no desuso devido a imaturidade tecnológica à época e desinformação (Fauci *et al.*, 2001). Graças ao imenso desenvolvimento técnico desde então, a termografia hoje expande continuamente sua gama de aplicações, visto que desvios na temperatura da superfície cutânea podem ter muitas causas, como inflamação, malignidades e infecções, quando se fala especificamente na área da saúde.

A termografia infravermelha abre muitas novas possibilidades no diagnóstico preventivo e monitoramento terapêutico, como por exemplo na enxaqueca (Dalla Volta *et al.*, 2020). Outra condição que merece atenção é em relação à inteligência artificial e o “aprendizado de máquina” que irão abrir possibilidades de aplicação sofisticadas sem precedentes para tecnologias como a termografia, onde grandes quantidades de dados digitais poderão ser geradas durante cada exame, excedendo em muito as capacidades de qualquer análise pelo examinador (Puttagunta e Ravi, 2021), como já utilizados no câncer de mama (Freeman *et al.*, 2021) e de pele (Magalhaes *et al.*, 2021).

Acreditava-se que a etiologia das enxaquecas advinha de um fenômeno vascular, entretanto, sabe-se que tal evento vascular é um fenômeno secundário que ocorre como resultado de um processo complexo que envolve o sistema nervoso central (Drummond e Lance, 1983). Em uma revisão sistemática, os autores Blum *et al.* (2023) buscaram entender as diferenças entre quadros de enxaqueca com manifestação a direita e esquerda e foi visto que não há diferenças significativas em relação à prevalência, sintomas e fatores desencadeantes; porém, foi identificado, por exemplo, que queixas de dor a direita relacionam-se a alterações de temperatura cutânea e a esquerda a maior atividade parassimpática. A redução do limiar de desencadeamento da dor e a alteração da regulação da vasoconstrição cutânea na enxaqueca podem ser dois aspectos diferentes de uma rede neural hiperexcitável que justificariam a discrepância térmica encontrada nesse perfil de pacientes (Dalla Volta *et al.*, 2020). Antonaci *et al.* (2018) ao compararem imagens de termografia infravermelha frontal e temporal de indivíduos saudáveis e pacientes com enxaqueca crônica evidenciaram que este é um método confiável para medir a temperatura destas regiões em repouso e durante o estresse mental. Nesse sentido, Dalla Volta *et al.* (2020) propuseram um estudo intervencionista em enxaqueca com uso de ETCC,

por exemplo, guiada por termografia, onde a intervenção era realizada em hemisfério que apresentasse menor temperatura em região frontal, no qual além de melhora do quadro clínico, observou-se também alteração do padrão térmico da face.

O uso da termografia infravermelha na investigação da enxaqueca crônica, além de permitir identificar padrões térmicos específicos associados a essa condição, contribui para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à enxaqueca crônica, bem como auxiliar no diagnóstico diferencial e na monitorização do tratamento. Além disso, a termografia facial pode fornecer uma ferramenta objetiva para a avaliação da eficácia de intervenções terapêuticas, permitindo uma abordagem personalizada e um acompanhamento mais preciso dos pacientes com enxaqueca crônica.

1.3 Eletroestimulação Transcraniana por Corrente Contínua

Parece controverso, mas a eletroterapia começou muito antes do advento da eletricidade. A estimulação elétrica para tratar condições médicas tem sido usada há séculos usando eletricidade gerada por animais. Os antigos egípcios conheciam as propriedades elétricas do bagre do Nilo, mas foi apenas alguns séculos mais tarde, na época da Grécia Antiga, que a primeira evidência de sua eficácia clínica foi relatada através da descrição de Platão e Aristóteles (Sarmiento, San-Juan e Prasath, 2016). A primeira evidência de estimulação transcraniana na história remonta ao Império Romano, quando Scribonius Largus descreveu como colocar um peixe torpedo vivo no couro cabeludo poderia aliviar a dor de cabeça de um paciente (Largus, 1529 *apud* Sarmiento, San-Juan e Prasath, 2016). Somente em 1998, quando o uso da corrente contínua foi promovido e a moderna ETCC nasceu, é que Priori e colaboradores investigaram o efeito da corrente contínua no cérebro e testaram seus efeitos na excitabilidade do córtex cerebral usando estimulação magnética transcraniana (Priori, 2003). As características da ETCC, como o fato de ser não invasiva, em sua maioria bem tolerada e seus efeitos colaterais leves, atraíram recentemente muito interesse e aumentaram os estudos experimentais e clínicos (Brunoni *et al.*, 2012).

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é composta por corrente anódica que aumenta a excitabilidade cortical, favorecendo a despolarização da membrana; ou corrente catódica que diminui a excitabilidade cortical, favorecendo

a hiperpolarização da membrana. Por essa característica, é uma técnica neuromoduladora que atua sobre o potencial de membrana neuronal, excitando-o ou inibindo-o, modulando sua taxa de disparo (Nitsche e Paulus, 2000). No entanto, os efeitos classicamente assumidos da polaridade da ETCC na excitabilidade cortical (ou seja, ETCC anódica excitatória versus ETCC catódica inibitória) não pode ser considerada como regra geral. Essa condição pode estar atrelada ao componente pré-sináptico (excitatório ou inibitório) ou, ainda, o posicionamento celular, onde a corrente catódica focal aplicada na superfície do um giro ativa apenas ou preferencialmente fibras “horizontais” com um componente direcional paralelo à superfície do eletrodo; enquanto a estimulação anódica excita fibras no córtex subjacente que são perpendicular à superfície do eletrodo (Manola *et al.*, 2005; Holsheimer *et al.*, 2007). Fala-se também nos aspectos relacionados à configuração da corrente onde, por exemplo, aumentar a intensidade da ETCC de 1 mA a 2 mA pode mudar a inibição produzida pela ETCC catódica de córtex motor em excitação (Batsikadze *et al.*, 2013).

No que tange aspectos relacionados à neuroplasticidade sináptica, quer seja em mecanismos envolvidos na potenciação de longa duração (LTP) e/ou depressão de longa duração (LTD), acredita-se que a dependência de cálcio dos neurônios glutamatérgicos desempenhe um papel fundamental, uma vez que o bloqueio dos receptores N-metil Daspartato (NMDA) diminui os efeitos da ETCC (Liebetanz *et al.*, 2002; Nitsche *et al.*, 2003). Também fora observado por Stagg *et al.* (2009) que, após o uso da técnica, há redução local na neurotransmissão do ácido gama-aminobutírico (GABA), independentemente da polaridade de estimulação e isso também pode impactar na plasticidade glutamatérgica devido a estreita relação entre os dois neurotransmissores.

Porém, sabe-se também que quase todos os tecidos e células são sensíveis a campos elétricos e, portanto, a ETCC também pode provocar alterações em células encefálicas não neuronais, como células endoteliais, linfócitos ou células gliais (Ruohonen e Karhu, 2012). Estes efeitos não neuronais também poderiam estar envolvidos na ação terapêutica da ETCC, inclusive em doenças do sistema nervoso central que apresentem outros processos patológicos importantes como no microambiente axonal tanto quanto em situações de neuroinflamação. Lu e Gao (2023), por exemplo, revisam os papéis dos astrócitos na patogênese da dor crônica e das interações entre astrócitos e micróglia/neurônios; mencionam que no sistema

nervoso central, mais da metade das células são glia (incluindo astrócitos, micróglia e oligodendrócitos), permitindo assim ampliar os efeitos da ETCC no controle da dor. Basicamente, a técnica consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade em regiões específicas devidamente medidas sob o couro cabeludo por meio de dois eletrodos que atuam no equilíbrio de íons dentro e fora da membrana neural, estimulando alterações no limiar de repouso (Costa *et al.*, 2020). De acordo com Fregni *et al.*, 2020, através das diretrizes baseadas em evidências sobre o uso terapêutico da estimulação transcraniana por corrente contínua, vê-se que o uso da técnica para enxaquecas, no córtex motor primário, é provavelmente eficaz na redução da dor da enxaqueca (Nível B). Tanto a neuromodulação anódica quanto a catódica também podem ser utilizadas como forma promissora de prevenção de enxaquecas, sem causar efeitos adversos aos pacientes, pois sua maior vantagem é o caráter não farmacológico, sendo promissora para aqueles com histórico prévio de comorbidades ou baixa tolerância à tratamentos farmacológicos (Ornello *et al.*, 2021). Por outro lado, o consenso para o uso da estimulação cerebral não invasiva descrito por Baptista *et al.* (2019), afirmam que encontra-se benefício baixo a moderado em montagens abordando o córtex motor primário (M1), com redução de >20 ou >30% na intensidade da dor ao término das sessões e durante o acompanhamento; o último resultado está relacionado à dor neuropática e não à enxaqueca, porém nos dá uma ideia geral do uso da ETCC como técnica de analgesia não invasiva.

O efeito analgésico da ETCC é cumulativo, exigindo múltiplas sessões para alcançar resultados clinicamente significativos, geralmente é necessária estimulação com duração de pelo menos 5 minutos para produzir efeitos biológicos, e mudanças na atividade neural ocorrem não apenas durante a ETCC, mas também várias horas após o término (Xiong *et al.*, 2022). Burns, Chipchase e Schabrun (2016) justificam a escolha do córtex motor primário para estimulação visando analgesia pelo fato de existirem três mecanismos importantes da matriz da dor: (a) bilateral: putâmen, tálamo, ínsula, cíngulo anterior e secundário córtex somatossensorial; (b) esquerda: córtex somatossensorial primário e córtex motor suplementar, e (c) direita: área pré-motora ventral. Através da camada V ou neurônios piramidais, o córtex motor primário estabelece diversas conexões caudais e rostrais com os córtices somatossensoriais e outras estruturas cerebrais, incluindo o núcleo dorsal medial do tálamo, hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal (PAG), cada um dos quais desempenha um papel

específico nos processos da dor, como a modulação (Stepniewska, 2002). Em relação à hemisférios, Lugo *et al.* (2002) a partir de um estudo psicofísico, sugeriram uma assimetria funcional em direção ao hemisfério direito para a percepção da dor com base em classificações mais altas de dor para estímulos aplicados no lado esquerdo, independentemente da lateralidade (Lugo *et al.*, 2002); mas ainda as evidências de lateralização relacionada à dor são escassas e controversas (Ji e Neugebauer, 2009; Rahimi *et al.*, 2020).

Andrade *et al.* (2020) demonstram que a estimulação do córtex motor de ratos com dor neuropática aumentou os níveis de GABA e glicina na PAG, enquanto que os níveis de glutamato não foram alterados nesta estrutura. Os autores mencionam que o córtex motor primário é uma das estruturas mais rostrais do neuroeixo relacionadas ao sistema modulador da dor. A glicina pode exercer sua função inibitória através da ativação de receptores pós-sinápticos específicos e um efeito excitatório ao atuar como coagonista do glutamato na ativação de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (Choi, Nakamura e Jang, 2013). Já o GABA desempenha um papel importante na regulação da dor no PAG. O aumento na liberação deste aminoácido apresenta correlação positiva como efeito da estimulação do córtex motor primário. Esse papel analgésico é possível observar na reversão do efeito analgésico após administração de antagonista do receptor GABA, enfatizando que o GABA é essencial para modulação da analgesia (Vadalouca *et al.*, 2006). Neste sentido, ao aplicar a ETCC sobre o córtex motor primário é possível ativar a PAG, que por sua vez ativa as vias descendentes inibitórias da dor principalmente através da medula ventromedial rostral, que se projeta diretamente no corno dorsal da medula espinhal (Andrade *et al.*, 2020).

Sendo assim, a enxaqueca crônica, caracterizada por recorrência de crises e impactos significativos na qualidade de vida, tem sido objeto de investigação científica para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes. A ETCC surge como uma valiosa intervenção neuromodulatória, apresentando potencial para modular a excitabilidade cortical e influenciar positivamente a fisiopatologia associada à enxaqueca crônica em mulheres. Estudos mostram que o uso dessa técnica influencia positivamente na diminuição do consumo de remédios, Eskandari *et al.* (2019), por exemplo, compararam a eficácia da ETCC (anódica, catódica e simulada) no fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e nos sintomas psicológicos em

pacientes dependentes de opioides, descobriram que nos participantes que receberam estimulação ativa, houve uma significativa alteração no aumento do nível de BDNF ($P = 0,031$), redução dos sintomas de ansiedade ($P = 0,001$), estresse ($P = 0,012$), nível de depressão ($P = 0,018$) e até redução do desejo pelo consumo excessivo de opioides ($P = 0,001$); fora estudos que apontam que conforme a intensidade e frequência dos ataques diminuem, o consumo de remédios profiláticos e abortivos acompanham a curva. A melhor compreensão do perfil fisiofuncional destas pacientes, aliada à avaliação dos efeitos terapêuticos específicos da ETCC, poderá contribuir para fundamentar e otimizar a aplicação dessa técnica.

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar o perfil fisiofuncional e os efeitos terapêuticos da ETCC em mulheres com enxaqueca crônica. As características fisiofuncionais deste grupo de pacientes foram abordadas através da análise da distribuição térmica facial, percepção de intensidade dolorosa, cinetose (qualquer distúrbio causado por um movimento não habitual do corpo, como o enjoo durante crises que gerem vertigem), pânico e agorafobia, qualidade de vida e estabilidade postural (Artigo 1 e Manuscrito 1). Os efeitos terapêuticos da ETCC foram abordados através de uma revisão sistemática que avaliou o impacto da técnica sobre o consumo farmacológico de mulheres com enxaqueca crônica e através da análise de dados do estudo piloto de um ensaio clínico que avaliou o impacto da ETCC sobre variáveis de dor e funcionalidade em mulheres com enxaqueca crônica (Manuscritos 2 e 3).

No primeiro artigo, publicado em dezembro de 2023 (Exploring Facial Thermography Pattern in Women with Chronic Migraines. *Journal of Clinical Medicine*, 12, 2023) foram descritos os padrões de distribuição térmica faciais de mulheres com enxaqueca crônica através da termografia infravermelha, com o objetivo de contribuir para o entendimento da fisiopatologia e o potencial diagnóstico da doença. No primeiro manuscrito submetido para publicação (*Journal of Bodywork & Movement Therapies*) são apresentadas e discutidas as alterações físico-funcionais apresentadas por mulheres com enxaqueca crônica (intensidade de dor, cinetose, pânico e agorafobia, estabilidade postural e qualidade de vida). O segundo manuscrito, a ser submetido para publicação após revisão da banca, trata-se de uma revisão sistemática da literatura com objetivo de identificar o efeito da ETCC no consumo de medicamentos para controle da enxaqueca. E, por último, o terceiro manuscrito, também a ser

submetido para publicação após revisão da banca, apresenta dados do estudo piloto de um ensaio clínico que avaliou os efeitos a curto prazo da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua na dor e funcionalidade apresentados pelos pacientes com enxaqueca, a partir de achados de termografia infravermelha da face.

Os dados da presente tese contribuem para um melhor entendimento das alterações psicofuncionais apresentadas por pacientes com enxaqueca crônica e também para um melhor entendimento do potencial terapêutico da ETCC nesta condição.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Avaliar o perfil fisicofuncional e os efeitos terapêuticos da ETCC em mulheres com enxaqueca crônica.

2.2 Objetivos específicos

- Esclarecer o perfil termográfico facial de mulheres com enxaqueca crônica através de termografia infravermelha;
- Avaliar a percepção e intensidade dolorosa em mulheres com enxaqueca crônica;
- Avaliar estabilidade postural através de avaliações de oscilações em ortostase e durante a marcha em mulheres com enxaqueca crônica;
- Avaliar cinetose a partir da autopercepção de enjoo associado à tontura ou desequilíbrio em mulheres com enxaqueca crônica;
- Avaliar pânico e agorafobia pela autopercepção de comportamentos relacionados às condições em situações do dia a dia em mulheres com enxaqueca crônica;
- Avaliar qualidade de vida baseada na autopercepção de atividades de vida diária em mulheres com enxaqueca crônica;
- Identificar o efeito da ETCC sobre o consumo de medicamentos para o controle da enxaqueca;
- Avaliar os efeitos fisicofuncionais da ETCC termoguiada em mulheres com enxaqueca crônica.

3 ARTIGO E MANUSCRITOS

Os resultados da presente tese estão dispostos em formato de um artigo e três manuscritos, apresentados nos capítulos a seguir.

CAPÍTULO 1

Exploring Facial Thermography Pattern in Women with Chronic Migraines

Journal of Clinical Medicine, 12, 7458, 2023 (impact factor 3,9)

Article

Exploring Facial Thermography Patterns in Women with Chronic Migraine

 Bruno Veloso Fracasso ^{1,*}, Renato Bender Castro ², Marcos Leal Brioschi ^{3,4}  and Tais Malysz ¹ 
¹ Postgraduate Program in Neurosciences, Institute of Basic Health Sciences (ICBS), Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre 90035-003, RS, Brazil; tais.malysz@ufrgs.br

² Independent Researcher, Porto Alegre 90570-020, RS, Brazil

³ Medical Thermology and Thermography Specialization Group, Faculty of Medicine, University of São Paulo (FMUSP), Sao Paulo 01246-903, SP, Brazil; termometria@yahoo.com.br

⁴ American Academy of Thermology (ATT), Greenville, SC 29607, USA

* Correspondence: brunofracasso@hotmail.com

Abstract: (1) Background: Chronic migraine is a debilitating neurological condition affecting millions worldwide. This study delves into the facial point-of-care (POC) thermographic patterns of women with chronic migraine, aiming to shed light on the condition's pathophysiology and diagnostic potential. (2) Methods: Using infrared POC thermography, the facial temperature distribution of 24 female participants with chronic migraine were analyzed. (3) Results: The findings revealed significant temperature asymmetry in women with right-sided unilateral headaches, particularly in the right frontal and temporal regions. Notably, individuals with bilateral pain did not exhibit thermal pattern differences, suggesting potential diagnostic complexities. While these results offer valuable insights, further research with larger samples is warranted (4) Conclusions: Facial thermography holds promise as an adjunctive tool for migraine diagnosis and understanding its neurophysiological basis; however, cautious interpretation is advised, given the need for validation and expanded investigations. Improved diagnostic criteria and treatment strategies may emerge from this ongoing exploration, ultimately enhancing the quality of life of chronic migraine sufferers.

Keywords: female; headache; humans; migraine disorders; quality of life; pain; temperature; thermography



Citation: Fracasso, B.V.; Castro, R.B.; Brioschi, M.L.; Malysz, T. Exploring Facial Thermography Patterns in Women with Chronic Migraine. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 7458. <https://doi.org/10.3390/jcm12237458>

Academic Editor: Mariateresa Giglio

Received: 31 October 2023

Revised: 28 November 2023

Accepted: 29 November 2023

Published: 1 December 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Migraine is a disorder characterized by throbbing, unilateral headaches aggravated by physical exertion [1,2]. Globally, this condition affects 1 billion people, imposing substantial and negative impacts not only on those afflicted but also on their families, colleagues, employers, and society due to its widespread prevalence and associated disabilities [3]. According to the Global Burden of Disease 2019 study, migraine ranks as the second leading cause of disability worldwide, with it being the third leading cause of disability among those under 50 years old [4,5]. While headache is the most common symptom of migraine, this condition extends beyond mere pain disorder, encompassing a spectrum of painful and painless symptoms that can occur before, during, and after the headache [6]. Migraine can be conceptualized as a chronic disorder with episodic attacks [7,8], broadly classified into episodic and chronic migraine [2]. According to the International Headache Society's ICHD-3 criteria [2], episodic migraine is diagnosed when headache occurs on fewer than 15 days per month, while chronic migraine is characterized by 15 or more headache episodes monthly. Migraine attacks progress through three phases: the premonitory phase preceding the headache, followed by the headache phase and, eventually, the postdromal phase [9]. In the premonitory phase, dysfunction initiates in the brainstem and modulatory diencephalic systems governing afferent signals [10]. This phase may potentially be subclinical, termed

migraine without aura, or manifest symptoms such as vomiting, visual scotomas, and balance disturbances, categorized as migraine with aura [2].

Although it was thought that migraine had a vascular etiology, it is now known that this vascular event is a secondary phenomenon resulting from a complex process involving the central nervous system; after all, Do et al. (2003) point out that strong vasodilation of the cephalic arteries only causes “mild headache” and, furthermore, they state that there is no correlation between the degree of vasodilation and pharmacologically induced headache in healthy individuals [11]. Vincent [12] indicates that migraine involves a genetic alteration of a specific cerebral calcium channel, resulting in a state of hyperexcitability with abnormal cerebral metabolism, rendering the central nervous system more susceptible to stimuli. However, the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and the activation of its receptor subtypes play a pivotal role in the disorder’s pathophysiology. This includes actions within the trigeminovascular system to activate this nociceptive pathway and external involvement in limbic structures and environmental triggers in migraine pathogenesis [13]. In addition to these factors, or perhaps as a precursor to them all, there is an electrophysiological event known as cortical spreading depression present in migraine, whereby the consequences of this phenomenon result in the release of multiple pro-inflammatory agents and excitatory mediators, including nitric oxide, glutamate, and adenosine triphosphate. These agents activate meningeal and perivascular nociceptors of the trigeminal nerve, initiating the headache associated with migraine [14].

Left- and right-sided migraine differ across a wide range of domains, raising the possibility that the pathophysiology of left- and right-maintained may not be identical. In a systematic review, Blum et al. [15] sought to understand the differences between right-sided and left-sided migraine manifestations and found no significant differences in terms of prevalence, symptoms, or triggering factors. However, this same study indicated that complaints of right-sided pain were related to alterations in cutaneous temperature, while left-sided pain correlated with increased parasympathetic activity. The reduction in pain threshold and altered regulation of cutaneous vasoconstriction in migraine may represent two distinct aspects of a hyperexcitable neural network justifying the thermal discrepancy observed in these patient profiles [16].

Corroborating these findings, Antonaci et al. [17] compared frontal and temporal infrared thermography images in healthy individuals and patients with chronic migraine, revealing that this method is reliable for measuring temperature in these regions both at rest and during mental stress. In this context, Dalla Volta et al. [16] proposed an interventional study in migraine employing transcranial direct current stimulation (tDCS) guided by thermography. The intervention was conducted on the hemisphere with the lower temperature in the frontal region, leading to clinical improvement and alterations in facial thermal patterns because of the treatment. Additionally, it is worth noting that one study demonstrated that the administration of sumatriptan during acute attacks reversed the thermal discrepancy in the face, suggesting that the underlying mechanism for the disappearance of the cooler region involves rebalancing the sympathetic and parasympathetic systems (i.e., reducing sympathetic hypertonia and cutaneous microcirculation vasoconstriction) [18]. While this thermal event has not yet been definitively characterized as a migraine epiphenomenon or implicated in its mechanisms, evidence suggests that thermal asymmetry is specific to migraine and tends to diminish with effective treatments.

Therefore, while the literature has suggested that infrared thermography may assist in understanding pathophysiological mechanisms of chronic migraine, aside from identifying specific thermal patterns associated with this condition, aid in differential diagnosis, and offer a means for monitoring treatment outcomes [16,17], it is important to approach these claims with a certain level of caution and consideration. Moreover, facial thermography has been proposed as an objective tool for assessing the effectiveness of therapeutic interventions, potentially allowing for a more personalized and precise approach to monitoring chronic migraine cases [18]. Given these assertions and the potential implications for clinical practice, our study seeks to investigate the existence of distinctive thermographic

patterns in women with chronic migraine. This exploration aims to contribute to a deeper understanding of the condition's pathophysiology and its clinical relevance for diagnosis and new treatment insights into this neurological condition.

2. Materials and Methods

This study is a descriptive cross-sectional investigation. Female participants with chronic migraine (lasting at least 3 months), with or without medication use (criteria not considered for data analysis), were recruited according to the International Headache Society's (IHS) criteria as outlined in ICHD-3 [2] through research posters posted on the researchers' social media networks in Canoas, Rio Grande do Sul, Brazil. Data collection occurred at the Functional Science Physiotherapy Clinic in Canoas, Brazil.

This study included women who voluntarily participated from September 2021 to December 2022. Inclusion criteria were as follows: female individuals aged 18 to 50 years, diagnosed with chronic migraine, experiencing at least 15 headache days per month, with a minimum of 8 migraine attacks, following the ICHD-3 criteria [2]. Exclusion criteria were pregnancy, lactation, and fever on the day of data collection. Eligibility criteria data were collected during an initial assessment after obtaining the participant's informed consent through reading and signing the Informed Consent Form.

This research received approval from the Ethics and Research Committee of the Regional University of Alto Uruguai and Missions through CAAE (Certificate of Presentation for Ethical Appreciation) number 35901320.6.0000.5351, approval date 6 November 2020.

Information regarding sample characteristics was collected using a semi-structured questionnaire, including data on age, body mass, height, presence or absence of aura, and menstrual characteristics such as contraceptive use.

Other variables analyzed that helped describe the composition of the sample were pain, motion sickness, panic, agoraphobia, and quality of life. Pain assessment involves the use of a visual analogue scale (VAS) for pain perception according to Rosier, Iadarola, and Coghill's protocol [19]. Motion sickness was assessed based on self-reported nausea associated with dizziness or imbalance, using the Dizziness Handicap Inventory (DHI) [20,21]. Evaluation of panic and agoraphobia was carried out by self-perception of behaviors in everyday situations, employing the Panic and Agoraphobia Scale (PAS) tool [22,23]. Quality of life was assessed using the WHOQOL-BREF tool, which relies on self-perceived activities of daily living affecting an individual's quality of life [24]. The sampling process included the application of all relevant assessment tools after obtaining informed consent from participants. Data collection, conducted by the research team, lasted for 30 min, and involved the completion of eight questionnaires: one for sample profiling and seven for each of the analyzed outcomes, following the order presented above.

Infrared point-of-care (POC) thermography was employed to identify the spatial distribution of heat on the human face, with images captured outside the migraine episode period. In the images, temperature variations were represented by different shades of blue, green, yellow, orange, red, pink, and white, with dark blue representing minimum temperature and white representing maximum temperature, while the other colors indicated intermediate values. Data collection was conducted using an infrared thermographic camera (T400, FLIR Systems© Inc., Boston, MA, USA), with a resolution of 320 × 240 pixels (76,800 pixels), operating within the spectral range of 7.5 to 14 µm far infrared. The sensor exhibited a thermal sensitivity (NETD) of 0.04 °C (40 mK) and a frame rate of 30 Hz, as per Schwartz et al. [25]. The skin emissivity was set to 0.98 for the measurements. The camera was positioned at 1 m from the participant's face in a room with a stable temperature (23 °C ± 1), capturing an anterior view of the face. Data collection was consistently performed at the same time of day (7:00 p.m.). The POC images were analyzed utilizing specialized medical software (Sao Paulo, Brazil), developed by one of the authors (M.L.B.), that enables 3D assessment and multispectral thermovisual overlay for qualitative evaluation, while simultaneously obtaining quantitative data.

To ensure assessment reliability, two different assessors analyzed the images through 15 regions of interest (ROI), each measuring 1.13 cm² (6 mm radius), as shown in Figure 1, positioned over the respective thermoanatomical points, adapted from the protocols established by Antonaci et al. [17], Haddad et al. [26], and Zaproudina et al. [27].

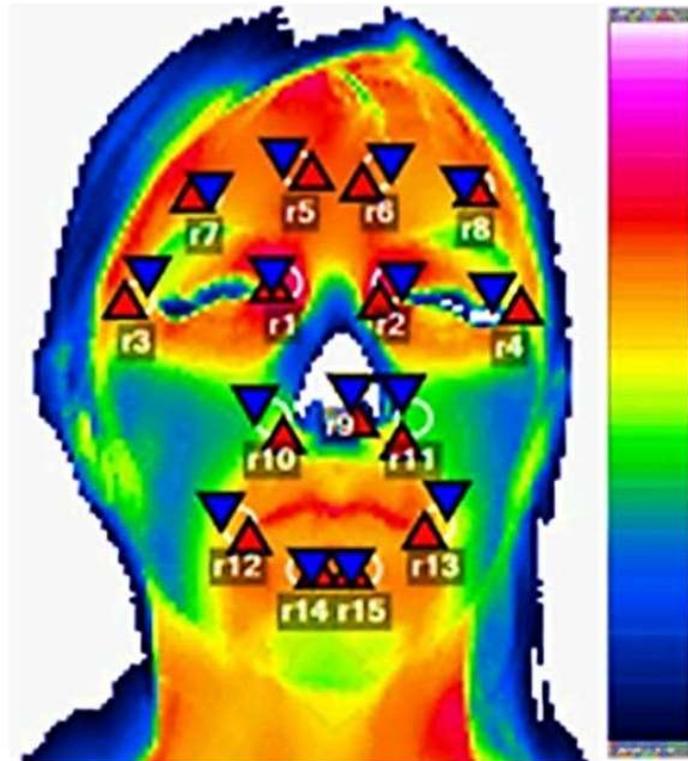


Figure 1. Facial point-of-care thermographic image illustrating the 15 regions of interest (ROI) used in this study. The facial cutaneous thermal distribution corresponds to a color scale displayed on the right side of the image. For this participant, thermographic values ranging from 28 °C (minimum temperature, dark blue) to 37 °C (maximum temperature, white) were identified. Regions of interest analyzed from the thermographic image, where R1 denotes the medial right palpebral corner, R2 medial left palpebral corner, R3 lateral right palpebral corner, R4 lateral left palpebral corner, R5 right frontal, R6 left frontal, R7 right temporal, R8 left temporal, R9 nasal tip, R10 right nasolabial, R11 left nasolabial, R12 right lateral commissure, R13 left lateral commissure, R14 right infralabial, and R15 left infralabial. Within each ROI, there are triangular red markings indicating the maximum temperature and blue markings indicating the minimum temperature.

Through this analysis, the maximum, average, and minimum temperatures of each ROI were identified, enabling a comparison between the right and left hemifaces. Participant data were categorized and analyzed based on pain location (right, left, or bilateral pain).

Statistical analysis was performed using JASP software (v.0.13.1, 2023, Amsterdam, The Netherlands). Interrater agreement was assessed using the Intraclass Correlation Coefficient (ICC), with values equal to or greater than 0.7 considered indicative of good reliability [28]. After verifying data distribution normality, the mean and standard deviation were calculated for thermographic variations in the fifteen regions of interest. Data from the right and left hemifaces were compared using paired *t*-tests ($p < 0.05$).

To compare the predominant sides, Analysis of Variance (ANOVA) complemented by the Tukey (normal distribution) or Kruskal–Wallis test (asymmetric distribution), was used for numerical variables. For categorical variables, Pearson’s chi-square test was applied. Associations between variables on each side were assessed using Pearson or Spearman correlation coefficients. Data normality was assessed using the Shapiro–Wilk test. To compare differences depending on the patient’s aura, the Student’s t-test was applied. To determine the best cutoff point for differences between temperatures depending on regions of the face, the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was used. The analyses were carried out using IBM SPSS Statistics v.27.0 (Armonk, NY, USA).

3. Results

In this study, 24 women were evaluated, with a mean age of 39.2 ± 7.7 years, weight of 72.2 ± 15.3 kg, height of 1.59 ± 0.04 m, and a body mass index (BMI) of 29 ± 6.1 kg/m². Aura, a transient focal neurological symptom, was present in 66.7% of the participants ($n = 16$), while compliance with the ICHD-3 criteria (15 days of headache per month, with at least eight migraine attacks), taking the last month as a reference, was observed in 91.7% ($n = 22$) of participants; however, all participants met the criteria for diagnosing chronic migraine. Hormonal contraceptive use was reported by 33.3% ($n = 8$), and 12.5% ($n = 3$) mentioned being in the postmenopausal period. The participants reported that they had suffered from migraines for 3.5 years.

Regarding pain intensity, based on the Visual Analog Scale (VAS, ranging from 0 to 10), the mean score was 6.7 ± 1.7 . When evaluated using the McGill Pain Questionnaire (ranging from 0 to 100), the total pain index was 60.6 ± 14.7 . For the assessment of conditions related to nausea and vomiting associated with migraine, the Dizziness Handicap Inventory (DHI) yielded a median score of 34 points (with a maximum score of 100 points indicating the worst-case scenario). The Panic Disorder and Agoraphobia scale showed modest scores, with a median score of 4 points (ranging from 0 to 52 points). In the evaluation of quality of life using the WHOQOL tool, the Physical and Psychological domains yielded lower scores, with means of 53.3 ± 17.8 and 58.9 ± 18.7 , respectively. In this context, higher scores on the WHOQOL reflect a better quality of life (Table 1).

Table 1. Clinical Parameters and Quality of Life Scores of the Chronic Migraine Patients ($n = 24$).

Parameter	Measurement Method	Mean (\pm SD)
Pain Intensity	Visual Analog Scale (VAS, 0–10)	6.7 ± 1.7
Total Pain Index	McGill Pain Questionnaire (0–100)	60.6 ± 14.7
Nausea and Vomiting	Dizziness Handicap Inventory (DHI)	34 (0–100)
Panic Disorder and Agoraphobia	Panic and Agoraphobia Scale (0–52)	4 (0–52)
Quality of Life—Physical Domain	WHOQOL (0–100, higher = better QoL)	53.3 ± 17.8
Quality of Life—Psychological Domain	WHOQOL (0–100, higher = better QoL)	58.9 ± 18.7

Note: SD = standard deviation.

From a descriptive analysis, it was possible to show that women who reported pain on the left had more intense pain (VAS 7.25 ± 0.5). When we analyzed the PAS scale, a higher score was seen in those who complained of bilateral pain (PAS9, 20 ± 13.39). Nausea and Vomiting, assessed by the DHI, obtained a higher score in participants with complaints on the right (DHI 44.40 ± 21.49), similarly, they also had lower overall quality of life scores (WHOQOL 12.98 ± 3.79) (Table 2). There was no significant difference between the subgroup scores.

Regarding the analysis of thermographic data, there was agreement between assessors for all analyzed points, with ICC values ranging from 0.97 to 0.99, and $p < 0.001$ for all variables. Thermographic data from different regions of interest (R1 to R15) for participants with complaints of unilateral right-sided pain ($n = 10$), unilateral left-sided pain ($n = 4$), and bilateral pain ($n = 10$) are presented in Table 3, Table 4 and Table 5, respectively.

Table 2. Descriptive analysis of the variables pain, panic and agoraphobia, nausea and vomiting and quality of life, separated by subgroups according to the side of the migraine complaint (RIGHT, LEFT or BILATERAL).

	Mean	SD
VAS RIGHT	6.10	2.42
VAS LEFT	7.25	0.50
VAS BILATERAL	7.10	0.74
PAS RIGTH	8.90	8.52
PAS LEFT	5.25	6.70
PAS BILATERAL	9.20	13.39
DHI RIGHT	44.40	21.49
DHI LEFT	25.00	33.37
DHI BILATERAL	26.80	25.05
WHOQOL RIGHT	12.98	3.79
WHOQOL LEFT	13.76	3.09
WHOQOL BILATERAL	13.93	2.54

Note: SD = standard deviation; VAS = Visual Analog Scale; DHI = Dizziness Handicap Inventory; PAS = Panic and Agoraphobia Scale; WHOQOL = World Health Organization Quality of Life.

Table 3. Temperature Average Values (in °C) Obtained at Thermoanatomical Points in Participants with Right Unilateral Complaints ($n = 10$).

	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	R 6	R 7	R 8	R 9	R 10	R 11	R 12	R 13	R 14	R 15
Mean	34.55	34.41	33.68	33.41	33.66	34.04	33.98	33.70	29.50	33.07	33.41	34.31	34.35	33.85	33.83
SD	1.01	0.85	1.06	0.90	0.77	0.64	0.61	0.72	1.63	0.74	0.95	0.63	0.88	0.94	0.88
Minimum	32.64	33.19	31.90	31.87	32.56	32.68	32.91	32.42	28.06	32.12	32.22	33.56	33.13	32.72	32.71
Maximum	35.94	35.67	35.21	34.69	34.89	35.02	34.88	34.71	32.95	34.38	35.03	35.37	35.84	35.22	34.94

Legend: R1—right medial palpebral corner, R2—left medial palpebral corner, R3—right lateral palpebral corner, R4—left lateral palpebral corner, R5—right frontal, R6—left frontal, R7—right temporal, R8—left temporal, R9—nasal tip, R10—right nasolabial, R11—left nasolabial, R12—right lateral commissure, R13—left lateral commissure, R14—right infralabial, R15—left infralabial, SD—standard deviation.

Table 4. Temperature Average Values (in °C) Obtained at Thermoanatomical Points in Participants with Left Unilateral Complaints ($n = 4$).

	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	R 6	R 7	R 8	R 9	R 10	R 11	R 12	R 13	R 14	R 15
Mean	34.56	34.89	33.53	33.26	33.61	33.41	33.39	33.30	31.45	33.76	33.66	34.52	34.52	33.96	34.01
SD	0.88	0.81	1.10	0.90	0.29	0.30	0.32	0.76	2.69	0.80	1.33	0.75	0.67	1.092	1.02
Minimum	33.49	34.06	32.49	32.53	33.37	33.08	33.00	32.28	28.56	33.10	32.06	33.91	33.88	32.48	32.63
Maximum	35.47	35.73	35.07	34.55	33.99	33.68	33.68	34.10	33.91	34.91	35.22	35.61	35.37	35.02	35.02

Legend: R1—right medial palpebral corner, R2—left medial palpebral corner, R3—right lateral palpebral corner, R4—left lateral palpebral corner, R5—right frontal, R6—left frontal, R7—right temporal, R8—left temporal, R9—nasal tip, R10—right nasolabial, R11—left nasolabial, R12—right lateral commissure, R13—left lateral commissure, R14—right infralabial, R15—left infralabial, SD—standard deviation.

Table 5. Temperature Average Values (in °C) Obtained at Thermoanatomical Points in Participants with Bilateral Complaints ($n = 10$).

	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	R 6	R 7	R 8	R 9	R 10	R 11	R 12	R 13	R 14	R 15
Mean	34.78	34.44	33.65	33.45	33.93	33.85	34.05	34.27	30.81	33.78	33.73	34.55	34.69	34.28	34.28
SD	0.44	0.76	0.73	1.06	0.99	0.96	0.87	0.96	2.59	1.11	1.08	1.07	1.07	0.99	0.98
Minimum	34.01	32.82	32.82	31.91	31.97	32.28	32.78	32.97	28.11	32.01	31.68	31.95	32.27	32.03	32.09
Maximum	35.41	35.61	35.02	35.04	35.42	35.25	35.78	36.45	34.91	35.14	35.10	35.59	35.69	35.50	35.57

Legend: R1—right medial palpebral corner, R2—left medial palpebral corner, R3—right lateral palpebral corner, R4—left lateral palpebral corner, R5—right frontal, R6—left frontal, R7—right temporal, R8—left temporal, R9—nasal tip, R10—right nasolabial, R11—left nasolabial, R12—right lateral commissure, R13—left lateral commissure, R14—right infralabial, R15—left infralabial, SD—standard deviation.

Women with chronic migraine exhibited facial temperatures in the analyzed regions of interest, ranging from $T_{avg} = 28.06$ °C at the tip of the nose (minimum value) to $T_{avg} = 36.45$ °C in the left temporal region (maximum value).

Among the 24 women diagnosed with chronic migraine, 41.67% displayed facial thermal asymmetry, notably in the frontal (R5 vs. R6) and temporal (R7 vs. R8) regions. All the women who exhibited face asymmetry had migraine with aura, and the mean temperature difference between these areas measured 0.3 °C, demonstrating statistical significance only in the group of women with complaints on the right side ($p = 0.023$), as indicated in Table 6.

Table 6. Statistical Comparison of Average Temperature among Thermoanatomical Points in Women with Right-Sided Pain. ($n = 10$).

Right Side	Left Side	<i>p</i>
R1	R2	0.655
R3	R4	0.091
R5	R6	0.023
R7	R8	0.023
R10	R11	0.147
R12	R13	0.772
R14	R15	0.597

Legend: R1—right medial palpebral corner, R2—left medial palpebral corner, R3—right lateral palpebral corner, R4—left lateral palpebral corner, R5—right frontal, R6—left frontal, R7—right temporal, R8—left temporal, R9—nasal tip, R10—right nasolabial, R11—left nasolabial, R12—right lateral commissure, R13—left lateral commissure, R14—right infralabial, and R15—left infralabial.

Comparing temperatures on the right and left sides, participants with bilateral pain ($n = 10$) and left-sided pain ($n = 4$) showed no significant differences ($p > 0.05$). However, those with right-sided unilateral pain had a significant temperature difference in the right frontal (R5: 33.66 °C ± 0.779 vs. R6: 34.04 °C ± 0.647; $p = 0.023$) and temporal (R7: 33.98 °C ± 0.614 vs. R8: 33.70 °C ± 0.720; $p = 0.023$) regions (Table 7).

Table 7. Comparative Analysis of Thermoanatomical Points Between Hemifaces and Their Corresponding Mean, Maximum, and Minimum Thermal Difference Values (ΔT)—groups with unilateral right-sided pain ($n = 10$), unilateral left-sided pain ($n = 4$), and bilateral pain ($n = 10$).

Variables		Predominant Side			<i>p</i>
		Right ($n = 10$)	Left ($n = 4$)	Bilateral ($n = 10$)	
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
R1	Maximum	35.1 ± 0.7	35.0 ± 0.7	35.3 ± 0.3	0.656
	Minimum	33.8 ± 1.3	33.9 ± 1.4	33.9 ± 0.8	0.979
	Average	34.6 ± 1.0	34.6 ± 0.9	34.8 ± 0.4	0.795
R2	Maximum	35.1 ± 0.8	35.1 ± 0.9	35.1 ± 0.6	0.982
	Minimum	33.3 ± 1.2	34.5 ± 0.7	33.3 ± 1.4	0.246
	Average	34.4 ± 0.9	34.9 ± 0.8	34.4 ± 0.8	0.582
R3	Maximum	34.1 ± 0.9	34.1 ± 1.2	34.2 ± 0.5	0.927
	Minimum	33.3 ± 1.1	32.9 ± 1.0	33.1 ± 1.0	0.833
	Average	33.7 ± 1.1	33.5 ± 1.1	33.7 ± 0.7	0.963
R4	Maximum	33.9 ± 0.8	34.0 ± 1.1	34.0 ± 0.7	0.880
	Minimum	32.9 ± 1.1	32.5 ± 0.7	32.6 ± 1.9	0.880
	Average	33.4 ± 0.9	33.3 ± 0.9	33.5 ± 1.1	0.949
R5	Maximum	33.8 ± 0.8	33.7 ± 0.2	34.1 ± 0.9	0.613
	Minimum	33.6 ± 0.8	33.5 ± 0.4	33.8 ± 1.0	0.768
	Average	33.7 ± 0.8	33.6 ± 0.3	33.9 ± 1.0	0.702
R6	Maximum	34.1 ± 0.7	33.6 ± 0.3	34.0 ± 0.9	0.448
	Minimum	33.9 ± 0.6	33.2 ± 0.4	33.7 ± 1.0	0.327
	Average	34.0 ± 0.6	33.4 ± 0.3	33.9 ± 0.9	0.397
R7	Maximum	34.2 ± 0.6	33.7 ± 0.3	34.4 ± 0.8	0.189
	Minimum	33.7 ± 0.7	33.1 ± 0.6	33.7 ± 1.0	0.354
	Average	34.0 ± 0.6	33.4 ± 0.3	34.1 ± 0.9	0.294

Table 7. Cont.

Variables		Predominant Side			p
		Right (n = 10)	Left (n = 4)	Bilateral (n = 10)	
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
R8	Maximum	34.0 ± 0.7	33.5 ± 0.8	34.6 ± 0.9	0.081
	Minimum	33.4 ± 0.8	33.0 ± 0.7	33.8 ± 1.1	0.280
	Average	33.7 ± 0.7	33.3 ± 0.8	34.3 ± 1.0	0.128
R9	Maximum	29.6 ± 1.6	31.8 ± 2.6	31.1 ± 2.6	0.192
	Minimum	29.5 ± 1.6	31.0 ± 3.0	30.5 ± 2.6	0.462
	Average	29.6 ± 1.6	31.4 ± 2.8	30.8 ± 2.6	0.308
R10	Maximum	33.5 ± 0.6	34.2 ± 1.0	34.2 ± 1.1	0.203
	Minimum	32.4 ± 1.2	33.2 ± 0.6	33.2 ± 1.1	0.202
	Average	33.1 ± 0.7	33.8 ± 0.8	33.8 ± 1.1	0.209
R11	Maximum	33.8 ± 0.8	34.2 ± 1.0	34.2 ± 1.1	0.681
	Minimum	32.6 ± 1.5	33.3 ± 1.3	33.2 ± 1.0	0.477
	Average	33.4 ± 1.0	33.7 ± 1.3	33.7 ± 1.1	0.786
R12	Maximum	34.6 ± 0.6	34.8 ± 0.8	34.8 ± 0.8	0.861
	Minimum	33.9 ± 0.8	34.3 ± 0.7	34.2 ± 1.1	0.720
	Average	34.3 ± 0.6	34.5 ± 0.8	34.6 ± 1.1	0.820
R13	Maximum	34.7 ± 0.8	34.8 ± 0.6	35.0 ± 0.9	0.700
	Minimum	34.0 ± 1.1	34.2 ± 0.7	34.3 ± 1.3	0.832
	Average	34.4 ± 0.9	34.5 ± 0.7	34.7 ± 1.1	0.733
R14	Maximum	34.1 ± 0.8	34.2 ± 0.9	34.5 ± 0.9	0.633
	Minimum	33.6 ± 1.1	33.6 ± 1.2	34.1 ± 1.1	0.559
	Average	33.9 ± 0.9	34.0 ± 1.1	34.3 ± 1.0	0.622
R15	Maximum	34.0 ± 0.8	34.3 ± 0.8	34.4 ± 0.9	0.495
	Minimum	33.6 ± 1.0	33.8 ± 1.1	34.1 ± 1.0	0.567
	Average	33.8 ± 0.9	34.0 ± 1.0	34.3 ± 1.0	0.570
R1 vs. R2 Difference	Maximum	0.03 ± 0.72	−0.09 ± 0.22	0.26 ± 0.43	0.494
	Minimum	0.55 ± 1.45	−0.59 ± 0.95	0.62 ± 1.38	0.307
	Average	0.14 ± 0.95	−0.33 ± 0.41	0.33 ± 0.54	0.321
R3 vs. R4 Difference	Maximum	0.22 ± 0.37	0.06 ± 0.17	0.17 ± 0.39	0.754
	Minimum	0.44 ± 0.61	0.46 ± 0.68	0.53 ± 1.31	0.977
	Average	0.27 ± 0.45	0.27 ± 0.39	0.20 ± 0.53	0.949
R5 vs. R6 Difference	Maximum	−0.36 ± 0.46	0.12 ± 0.49	0.05 ± 0.42	0.089
	Minimum	−0.34 ± 0.39 ^a	0.27 ± 0.53 ^b	0.11 ± 0.31 ^b	0.015
	Average	−0.38 ± 0.44 ^a	0.20 ± 0.51 ^{ab}	0.09 ± 0.34 ^b	0.026
R7 vs. R8 Difference	Maximum	0.21 ± 0.30	0.16 ± 0.76	−0.19 ± 0.48	0.163
	Minimum	0.36 ± 0.42	0.05 ± 0.52	−0.14 ± 0.52	0.088
	Average	0.28 ± 0.33	0.09 ± 0.69	−0.23 ± 0.49	0.072
R10 vs. R11 Difference	Maximum	−0.31 ± 0.61	0.04 ± 0.31	−0.01 ± 0.42	0.333
	Minimum	−0.25 ± 1.15	−0.15 ± 0.74	−0.02 ± 0.40	0.842
	Average	−0.33 ± 0.67	0.10 ± 0.66	0.05 ± 0.39	0.252
R12 vs. R13 Difference	Maximum	−0.08 ± 0.38	0.02 ± 0.25	−0.12 ± 0.34	0.533
	Minimum	−0.06 ± 0.51	0.06 ± 0.48	−0.07 ± 0.43	0.885
	Average	−0.04 ± 0.43	0.01 ± 0.29	−0.14 ± 0.33	0.740
R14 vs. R15 Difference	Maximum	0.09 ± 0.11	−0.04 ± 0.18	0.02 ± 0.14	0.293
	Minimum	−0.03 ± 0.22	−0.25 ± 0.24	−0.04 ± 0.19	0.183
	Average	0.02 ± 0.13	−0.05 ± 0.07	−0.01 ± 0.13	0.593

Legend: R1—right medial palpebral corner, R2—left medial palpebral corner, R3—right lateral palpebral corner, R4—left lateral palpebral corner, R5—right frontal, R6—left frontal, R7—right temporal, R8—left temporal, R9—nasal tip, R10—right nasolabial, R11—left nasolabial, R12—right lateral commissure, R13—left lateral commissure, R14—right infralabial, and R15—left infralabial. ^{a,b} Equal letters do not differ according to the Tukey test at 5% significance.

There was a significant difference between the predominant sides only in the difference between R5 vs. R6 in the minimum ($p = 0.015$) and average ($p = 0.026$) values. Patients complaining of pain on the right showed greater differences between the two temperatures

in this region (lower temperatures on the right side than on the left) when compared to participants complaining of pain on the left side and bilateral (on average, those with predominance on the right side did not differ significantly from those with predominance on the left side, only from those with bilateral).

There was no statistically significant difference between the predominant sides regarding the variables presented in Table 8.

Table 8. Comparative Analysis of Aura, VAS, PAS, DHI, and WHOQOL—groups with unilateral right-sided pain ($n = 10$), unilateral left-sided pain ($n = 4$), and bilateral pain ($n = 10$).

Variables	Predominant Side			<i>p</i>
	Right ($n = 10$)	Left ($n = 4$)	Bilateral ($n = 10$)	
	Median (Min–Max)	Median (Min–Max)	Median (Min–Max)	
Presence of Aura— n (%)	9 (90.0)	2 (50.0)	5 (50.0)	0.122
VAS	7 (0–8)	7 (7–8)	7 (6–8)	0.626
PAS	5.5 (1–27)	3.5 (0–14)	2 (0–40)	0.515
DHI	50 (0–70)	12 (2–74)	24 (0–60)	0.298
WHOQOL—mean \pm SD	13.0 \pm 3.8	13.8 \pm 3.1	13.9 \pm 2.5	0.791

The associations of temperature differences between regions (considering the average) and the VAS, PAS, DHI, and WHOQOL measurements are presented in Table 9. There was a statistically significant inverse association between the differences in R1 vs. R2 and DHI scores in patients with predominantly bilateral sides; that is, the greater the negative difference (with lower values on the right side), the higher the DHI score, as can be seen in Figure 2. In the group with a predominance of the right side, there was a statistically significant inverse association between the differences in R14 vs. R15 and the VAS scores; that is, the greater the negative difference (with lower values on the right side), the higher the VAS score, as can be seen in Figure 3. Finally, there was a statistically significant positive association between the differences in R14 vs. R15 and the DHI scores in the group with bilateral predominance; that is, the greater the positive difference (with higher values on the right side), the higher the DHI score, according to can be seen in Figure 4.

Table 9. Association between temperature differences between regions (considering the average) and VAS, PAS, DHI, and WHOQOL measurements using Spearman and Pearson correlation coefficients on the predominant right and bilateral sides.

Variables	VAS	PAS	DHI	WHOQOL
	r_s (<i>p</i>)	r_s (<i>p</i>)	r_s (<i>p</i>)	r (<i>p</i>)
R1 vs. R2 Difference				
Right predominant side	−0.03 (0.945)	0.02 (0.960)	0.35 (0.328)	−0.43 (0.212)
Bilateral predominant side	0.18 (0.623)	−0.31 (0.390)	−0.86 (0.001)	0.22 (0.535)
R3 vs. R4 Difference				
Right predominant side	−0.04 (0.918)	−0.46 (0.179)	−0.56 (0.090)	0.41 (0.235)
Bilateral predominant side	−0.15 (0.676)	−0.27 (0.452)	0.47 (0.171)	0.31 (0.380)
R5 vs. R6 Difference				
Right predominant side	0.48 (0.160)	−0.32 (0.374)	0.15 (0.676)	0.08 (0.818)
Bilateral predominant side	0.45 (0.188)	0.48 (0.157)	−0.40 (0.249)	−0.41 (0.245)
R7 vs. R8 Difference				
Right predominant side	0.17 (0.642)	0.21 (0.567)	0.10 (0.777)	−0.43 (0.213)
Bilateral predominant side	−0.05 (0.885)	−0.62 (0.054)	−0.59 (0.075)	0.57 (0.085)
R10 vs. R11 Difference				
Right predominant side	0.14 (0.706)	0.12 (0.738)	0.18 (0.627)	0.10 (0.778)
Bilateral predominant side	0.17 (0.637)	0.27 (0.452)	0.18 (0.613)	−0.59 (0.075)

Table 9. Cont.

Variables	VAS	PAS	DHI	WHOQOL
	r_s (p)	r_s (p)	r_s (p)	r (p)
R12 vs. R13 Difference				
Right predominant side	0.14 (0.706)	0.37 (0.300)	0.20 (0.580)	−0.03 (0.934)
Bilateral predominant side	0.47 (0.167)	0.38 (0.280)	0.09 (0.802)	−0.46 (0.183)
R14 vs. R15 Difference				
Right predominant side	−0.64 (0.048)	−0.46 (0.185)	−0.08 (0.829)	0.45 (0.192)
Bilateral predominant side	−0.16 (0.650)	0.25 (0.485)	0.66 (0.038)	−0.19 (0.603)

r_s = Spearman correlation coefficient; r = Pearson correlation coefficient.

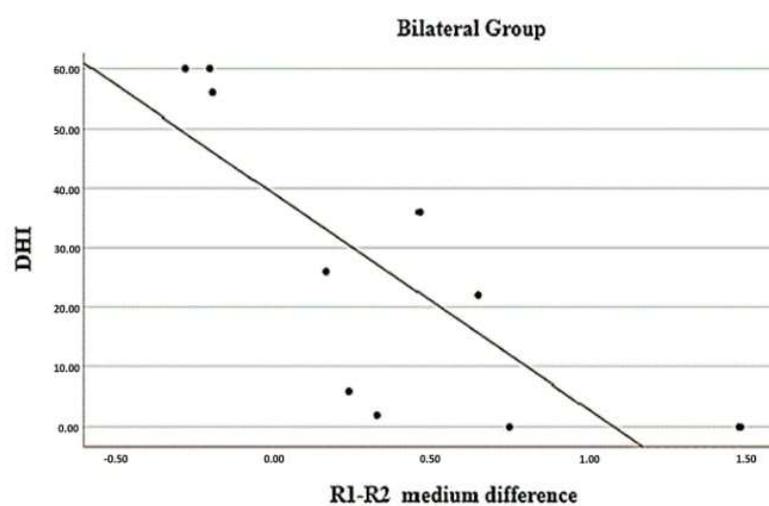


Figure 2. Relationship between mean difference of R1 vs. R2 with DHI in bilateral pain group. (Region of interests R1—right medial palpebral corner; R2—left medial palpebral corner).

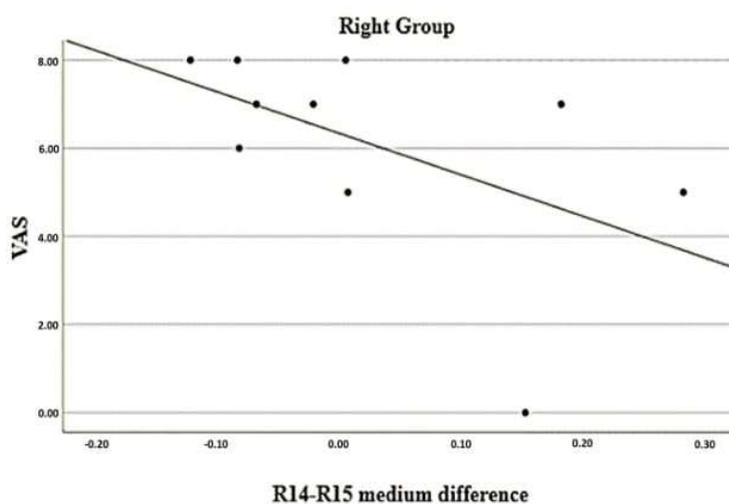


Figure 3. Relationship between mean difference of R14 vs. R15 with VAS in right pain group. (Region of interests R14—right infralabial; R15—left infralabial).

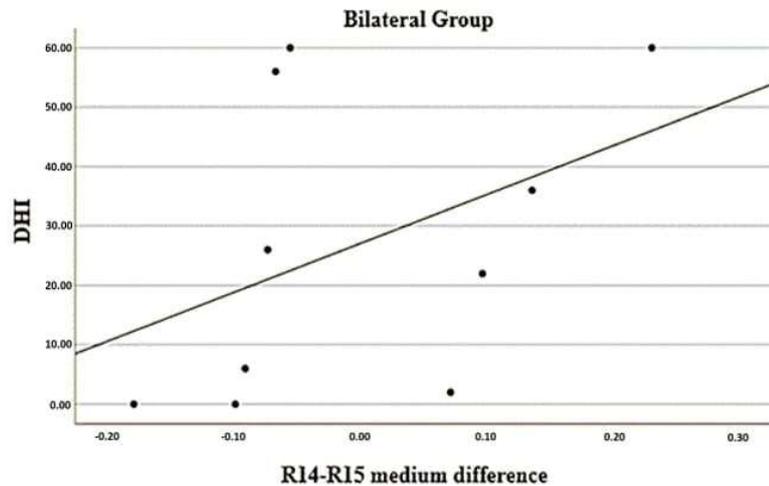


Figure 4. Relationship between mean difference of R14 vs. R15 with DHI in bilateral pain group. (Region of interests R14—right infralabial; R15—left infralabial).

For the group with predominantly right-sided pain, patients with aura showed significantly smaller R1 vs. R2 differences than those without aura (however, it is worth remembering that we have nine patients with aura and only one without aura in this group).

The difference between the frontal sides (R5 vs. R6) was $0.38\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.07\text{ }^{\circ}\text{C}$, while the difference between the temporal sides (R7 vs. R8) was $0.28\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.05\text{ }^{\circ}\text{C}$. Combining results from both regions, the average temperature difference was approximately $0.33\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.06\text{ }^{\circ}\text{C}$. These findings indicate that participants with right-sided unilateral pain had significant temperature differences, with the right frontal region cooler and the right temporal region thermally more intense.

From the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, it was possible to determine the best cutoff point for differences between temperatures only between R5 vs. R6 and R7 vs. R8, as shown in Table 10.

Table 10. Variability in Sensitivity and Specificity in the Comparison of Thermoanatomic Points in Participants with Right and Bilateral Complaints.

Variables	Predominant Side (Right vs. Bilateral)				
	AUC (95% CI)	<i>p</i>	Cutoff	Sensitivity	Specificity
R5 vs. R6 Difference					
Average	0.79 (0.58–1.00)	0.007	−0.11	80.0%	80.0%
R7 vs. R8 Difference					
Average	0.81 (0.60–1.02)	0.003	0.001	90.0%	80.0%
	Variables		Right	Bilateral	<i>p</i>
			<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
	Difference average R5 vs. R6 ≥ -0.111		2 (20.0)	8 (80.0)	0.025
	Difference average R7 vs. R8 ≥ 0.001		9 (90.0)	2 (20.0)	0.005

Legend: R5—right frontal, R6—left frontal, R7—right temporal, R8—left temporal.

It can be noted that instances of migraines with pain on the right side differ from cases with bilateral pain, displaying an average temperature difference of $R7 < 0.001\text{ }^{\circ}\text{C}$ compared to R8 (with a sensitivity of 90% and specificity of 80%). It is also possible to notice that in cases of migraine with bilateral pain with complaints of pain on the right, R5

presents a temperature <0.11 °C about R6 (with sensitivity and specificity of 80%). It was not possible to make comparisons with cases complaining of pain on the left due to the small sample size. Figure 5 illustrates a detailed visual comparison among the three clinical scenarios, emphasizing cutaneous perfusion, particularly in the frontal region.

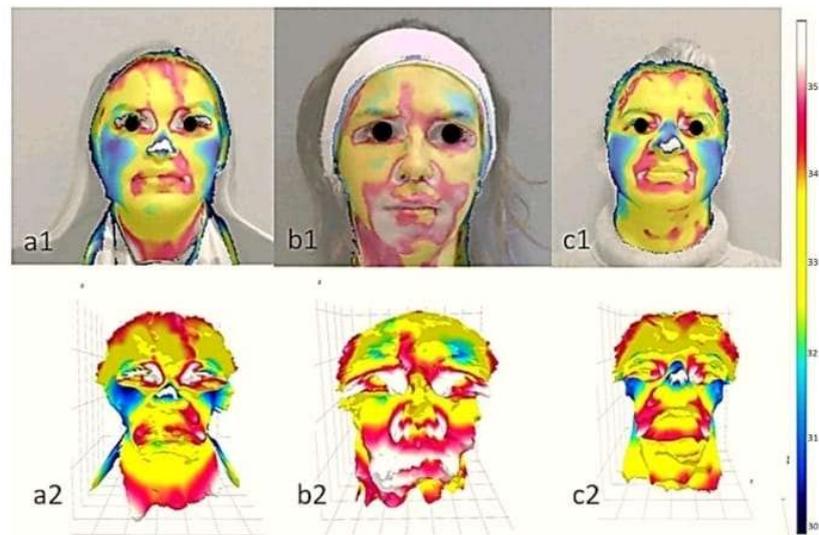


Figure 5. Illustrating the distinctions among the studied groups, this figure begins by exploring groups (a) Right-sided pain, (b) Left-sided pain, and (c) Bilateral pain. The top row (1) showcases thermal images overlaid with visual information, while the bottom row (2) features 3D thermal images, both captured through infrared POC thermography. Note the hypointensity and reduced frontal perfusion, highlighted in blue, in cases (a1,a2) with right-sided pain, and (b1,b2) with left-sided pain.

4. Discussion

This study aimed to characterize the facial thermographic profile of women with chronic migraine by quantifying temperature differences in 15 regions of interest at thermoanatomical points on the face. The authors observed that women with right unilateral headaches exhibited significant differences in facial thermographic data compared to women with left unilateral headaches or bilateral headaches, particularly in the right frontal and temporal regions. These findings can contribute to our understanding of the thermoregulatory aspects of migraine.

The most prominent finding in this study was the temperature asymmetry observed in participants with right unilateral headache, where the right frontal region showed cooler temperatures, while the right temporal region exhibited hyperperfusion, as indicated by statistically significant differences when compared to the left side in women with migraine outside of the crisis phase. Participants with right-sided pain demonstrated a bilateral difference in the pattern of distribution in the frontal and temporal regions. The thermal profile comprised a 0.33 °C discrepancy in the frontal and temporal regions ($p < 0.05$). Women with chronic migraine exhibited facial temperatures in the analyzed regions of interest, ranging from $T = 28.06$ °C at the tip of the nose (minimum value) to $T = 36.45$ °C in the left temporal region (maximum value).

Dalla Volta et al. [16] suggested that patients should receive tDCS therapy on the same side where lower frontal skin temperature is observed. While some of the literature supports the presence of thermal asymmetry in the frontal region during migraine, it remains a matter of debate, as some authors argue that the location of the cold area is not

consistently related to the side of the pain [29]. This discrepancy may be attributed to variations in temperature during a migraine attack or differences in headache lateralization within individuals (unilateral or bilateral), as proposed by Drummond and Lance [30].

As Shevel [31] highlighted, vasodilation is considered a source of pain in migraine, but this dilation primarily involves extracranial rather than intracranial vessels. Our findings of temperature disparities in the frontotemporal region suggest that there may be variations in neural control and vasomotor activity between different facial areas. Specifically, the temporal area receives its primary blood supply from the superficial temporal artery, which branches from the external carotid artery and is primarily under sympathetic neural influence, which can potentially lead to neurogenic inflammation or inhibition and subsequent vasodilation. In contrast, the frontal area is vascularized by supra-orbital arteries, which are branches of the ophthalmic artery, themselves derived from the internal carotid artery, regulated by a more complex interplay of sympathetic and parasympathetic neural mechanisms, leading to variable effects under different conditions. The nasal region receives blood supply from the supra-orbital arteries, which anastomose with branches of the angular artery from the facial artery, stemming from the external carotid artery, potentially contributing to temperature variations. This vascular anatomy explanation aligns with the recent literature [32].

Jensen [33] also suggested that both extracranial arteries and myofascial structures receive innervation from unmyelinated trigeminal sensory nerve fibers containing various neuropeptides, which are released during migraine attacks. The observed tenderness during migraine attacks may be attributed to axonal reflexes between extracranial arteries and neighboring myofascial tissues, along with referred pain mechanisms.

The thermal discrepancy in the frontotemporal region observed in our study is consistent with the findings of Antonaci et al. [17]. They suggested that this discrepancy could represent a neurochemical imbalance in facial microcirculation between the two sides in migraine patients, reflecting vasoconstriction within the carotid territory because of autonomic-trigeminovascular system interactions. In a previous study, Ford and Ford [34] observed that 85.4% of participants with migraine without aura exhibited thermal changes in the frontal region, while 89.1% of those with migraine with aura displayed such manifestations. This thermal behavior may be reversible in 85.3% of patients with prophylactic treatments such as beta-blockers or calcium channel blockers, challenging the notion of fixed thermal changes in migraine patients [35]. This is in contrast to the perspective of Swerdlow and Dieter [29], who considered the thermal changes in migraine patients as fixed clinical and geographic entities.

It is worth noting that the dilation of the middle meningeal artery, another branch of the external carotid artery originating from the maxillary artery, has been linked to the onset of migraine attacks [5]. Khan et al. [5] observed that the initiation of a migraine attack was linked to an increase in the circumference of the middle meningeal artery on the side of the headache, suggesting the activation of perivascular dural nociceptors. The increase in temperature observed in the region supplied by the superficial temporal artery on the right side of participants with right-sided headaches suggests a possible relationship, as both the superficial temporal and middle meningeal arteries originate from the external carotid artery.

We utilized thermoanatomical points proposed by Haddad et al. [26] for our analysis, demonstrating high inter-rater agreement. This approach provided reliable results and allowed for a point-by-point comparison of temperature differences. Our findings support the notion that specific thermographic points may be more dependable for detecting thermal asymmetry in headache patients compared to assessing temperature across an entire area. Specifically, the authors reported the following average temperatures (T) for various points: the medial palpebral commissure had an average temperature of $T = 35.38\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.41$ (compared to $T = 34.48\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.91$ in our study), the labial commissure had an average temperature of $T = 34.84\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.61$ (matching $T = 34.84\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.61$ in our study), the temporal region exhibited $T = 34.8\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.48$ (compared to $T = 33.84\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.67$ in our study), the frontal

region displayed $T = 34.5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.57$ (in contrast to $T = 33.85\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.72$ in our study), the lower lip presented $T = 34.3\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.80$ (as opposed to $T = 33.84\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.89$ in our study), the lateral palpebral commissure showed $T = 34.27\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.55$ (versus $T = 33.55\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.97$ in our study), and the nasolabial region registered $T = 34.1\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.92$ (compared to $T = 33.24\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.85$ in our study) [26]. In the study conducted by Antonaci et al. [17], researchers also chose to perform point-by-point temperature measurements rather than assessing temperature across an entire area due to observed differences in results between patient and control groups. While patients with headaches exhibited a colder area in the frontal region, healthy controls did not display this characteristic, rendering the area-based assessment unreliable and non-reproducible. Consequently, the researchers opted to evaluate temperature at specific and symmetrical points on the face to ensure more consistent outcomes. The data suggest that this approach may be more dependable for detecting the location of the cold area in headache patients when conducting this kind of thermal research.

Migraine with left-sided pain is generally associated with a lower quality of life, anxiety, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder, reduced sympathetic activity, and increased parasympathetic activity. Conversely, migraine with right-sided pain is associated with poorer performance in various cognitive tests, a higher degree of anisocoria (unequal pupil size), alterations in skin temperature, higher diastolic blood pressure, changes in blood flow in the middle and basilar cerebral arteries, and alterations in electroencephalograms [15]. More specifically, Blum et al. [15], when considering the topography of the complaint, propose that headaches manifesting on the right side are associated with changes in cutaneous temperature, while those on the left are related to increased parasympathetic activity.

Supporting our findings, Iversen et al. [36] measured the diameter of frontal branches of the superficial temporal artery with high-resolution ultrasound during a spontaneous migraine attack and concluded that it was increased on the side of the reported pain, with no diameter increase compared to the pain-free state. Amin et al. [37] using magnetic resonance angiography reported bilateral increases in the circumference of the middle cerebral artery and the cavernous portion of the internal carotid artery during a migraine attack compared to a day without an attack. Although extracranial arteries did not dilate during the migraine attack in their study, the authors did not rule out the possibility of dilation of dural branches of the middle meningeal artery, as these are small arterial branches that are difficult to visualize using the technique employed in their study.

In this study we did not compare the findings with a sample of women without migraine. However, in a study conducted by Haddad et al. [26], thermoanatomical points were described on the faces of healthy individuals and the authors did not report any statistically significant differences between corresponding hemifaces. The average temperature of the labial commissure was similar to that found in our study. However, the average temperatures for other points on the face, including the medial palpebral commissure, temporal region, frontal region, lower lip, lateral palpebral commissure, and nasolabial region, exhibited higher values than those presented by the women in this study. Our findings suggest that thermographic points in patients with chronic migraine exhibit distinct temperature patterns compared to those observed in healthy individuals. In our study, individuals with migraine displayed bilateral differences between thermoanatomical points and cooler facial temperatures in six specific thermoanatomical points that ranged from $-0.49\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the lower lip region to $-0.96\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the temporal region.

Interestingly, our study did not identify thermal pattern discrepancies in participants with complaints of bilateral pain, contrary to some of the existing literature. This observation raises questions about potential diagnostic errors or differences in the neuro-physiopathological mechanisms underlying bilateral migraine presentations. Given the predominantly clinical nature of migraine diagnosis and the lack of universally accepted diagnostic markers, our research highlights the importance of further investigations into facial temperature patterns to improve diagnostic accuracy. This inference gains substantial support when considering that the diagnosis of migraine remains predominantly clinical

and lacks universally accepted markers or laboratory tests for confirmation [38]. These cases could be categorized as ‘probable migraine,’ which is defined as migraine-like episodes lacking one of the necessary features to fulfill all diagnostic criteria [2].

The examination of the nasal tip (R9) temperature revealed significant variation at this thermoanatomical point. Previous studies have also reported lower nasal temperatures in migraineurs [27], potentially associated with negative emotions and pain [39]. This could be attributed to differences in vasomotor control mechanisms, with vasoconstrictor tone dominating in the nose and active vasodilation in the forehead [40]. Our findings align with these observations, as participants with right-sided pain exhibited lower nasal temperatures compared to those with left-sided pain or bilateral pain. Zaproudina et al. [27,41] noted that individuals with a family history of migraine who developed headaches after sublingual nitroglycerin had lower nasal temperatures than control subjects. The skin temperature values in individuals with migraine were below 30 °C in the nose in 58% of cases, compared to 31% in the control group, which were 0.8 °C lower than the malar region. This behavior aligns with our study, where participants with right-sided pain exhibited an average temperature of 29.5 ± 1.63 °C, those with left-sided pain had 31.45 ± 2.69 , and those with bilateral pain had 30.81 ± 2.59 °C.

To advance our understanding of this intriguing phenomenon, further research is needed. Future studies should include larger and more diverse samples to enhance the generalizability of our findings to broader populations. Additionally, the limited number of participants with left-sided pain hindered a comprehensive analysis of thermal differences in this subgroup. Moreover, our study’s cross-sectional design provides information from a specific moment, preventing causal inferences regarding the relationship between chronic migraine and facial thermographic changes. Future longitudinal investigations could provide insights into the dynamic nature of facial thermographic patterns in migraine patients, potentially unravelling the complex interplay between neural control and vasomotor activity. Finally, the absence of a control group limits our ability to conclude whether the observed thermographic changes are specific to women with chronic migraine. Including a control group in future research would allow for a more comprehensive comparison.

While we provide cautious conclusions firmly rooted in our data, the path forward involves continued research to validate and expand upon our observations. Our findings may be of interest to clinicians and researchers in the field of headache disorders, as they offer a novel perspective on migraine pathophysiology. Understanding the thermal patterns associated with migraine can aid in refining diagnostic criteria and potentially inform treatment strategies. Facial point-of-care thermography may serve as a potential adjunctive tool for understanding and diagnosing chronic migraine, particularly in cases of right unilateral headache. However, the clinical implications of our findings should be approached with caution, given the relatively small sample size, the absence of a control group with healthy women, and the absence of the evaluation of women during ongoing attacks. Therefore, we suggest future research to contribute to our findings and validate our observations. This journey holds promise for improving the diagnosis and management of chronic migraine, ultimately enhancing the quality of life for affected individuals.

In considering the potential clinical application of facial POC thermography in the management of chronic migraine, the authors envision a precise and targeted approach. Building upon the observed temperature disparities in the frontotemporal region, a tailored therapeutic strategy could be developed. For instance, the authors propose that patients with right unilateral headaches, displaying cooler temperatures in the right frontal region, may benefit from targeted interventions aimed at modulating neural and vasomotor activity in this specific area. This could involve the application of transcranial direct current stimulation (tDCS) on the same side as the lower frontal skin temperature, as suggested by Dalla Volta et al. [16]. This targeted approach aligns with the notion that thermoregulatory aspects play a role in migraine pathophysiology [33,41–43]. Moreover, the authors highlight the potential of facial POC thermography in guiding prophylactic treatments, such as beta-blockers or calcium channel blockers, particularly given the observed reversibil-

ity of thermal changes in a significant percentage of patients. The integration of facial thermography into clinical practice could enhance diagnostic precision and contribute to individualized treatment plans, ultimately improving the quality of life of individuals affected by chronic migraine [16,33]. However, the authors emphasize the need for cautious interpretation, given the study's limitations, and advocate for further research to validate and refine these potential applications in clinical settings.

5. Conclusions

In summary, our study contributes valuable insights into the facial thermographic profile of women with chronic migraine. We observed temperature asymmetry in the frontotemporal region, suggesting variations in neural control, and vasomotor activity. While our findings align with some of the existing literature, further research is needed to confirm and expand upon these observations. Our study highlights the potential utility of facial thermography as an adjunctive tool in migraine diagnosis and understanding the neurophysiological underpinnings of this complex condition.

Author Contributions: Conceptualization, B.V.F. and T.M.; methodology, B.V.F., M.L.B. and T.M.; software, M.L.B.; validation B.V.F. and T.M.; formal analysis, B.V.F., M.L.B. and T.M.; investigation, B.V.F. and R.B.C.; resources, M.L.B., B.V.F. and T.M.; data curation, B.V.F., M.L.B. and T.M.; writing—original draft preparation, B.V.F., M.L.B. and T.M.; writing—review and editing, B.V.F., M.L.B. and T.M.; visualization; supervision, M.L.B. and T.M.; project administration, T.M.; funding acquisition, M.L.B. and B.V.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brazil (CAPES)—Finance Code 001.

Institutional Review Board Statement: This research received approval from the Ethics and Research Committee of the Regional University of Alto Uruguai and Missions through CAAE (Certificate of Presentation for Ethical Appreciation) number 35901320.6.0000.5351, approval date 6 November 2020.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The analyzed data can be accessed through the following link: https://docs.google.com/spreadsheets/d/1tDiGkRjv9RMBCH3AdIoFKNgV3QR-XWY9TU6UbzeTzas/edit?usp=drive_link (accessed on 30 October 2023).

Acknowledgments: We appreciate the voluntary participation of all research participants.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analysis, or interpretation of the data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Malta, D.C.; Bernal, R.T.I.; Lima, M.G.; Araújo, S.S.C.; Silva, M.M.A.; Freitas, M.I.F.; Barros, M.B.A. Noncommunicable diseases and the use of health services: Analysis of the National Health Survey in Brazil. *Rev. Saúde Pública* **2017**, *51*, 4s. [CrossRef]
2. HIS. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia Int. J. Headache* **2018**, *38*, 1–211. [CrossRef] [PubMed]
3. Ashina, M.; Katsarava, Z.; Do, T.P.; Buse, D.C.; Pozo-Rosich, P.; Özge, A.; Krymchantowski, A.; Lebedeva, E.R.; Ravishankar, K.; Yu, S.; et al. Migraine: Epidemiology and systems of care. *Lancet* **2021**, *397*, 1485–1495. [CrossRef] [PubMed]
4. Vos, T.; Lim, S.S.; Abbafati, C.; Abbas, K.M.; Abbasi, M.; Abbasifard, M.; Abbasi-Kangevari, M.; Abbastabar, H.; Abd-Allah, F.; Abdelalim, A.; et al. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* **2020**, *396*, 1204–1222. [CrossRef]
5. Khan, S.; Amin, F.S.; Christensen, C.E.; Ghanizada, H.; Younis, S.; Olinger, A.C.R.; Koning, P.J.H.; Larsson, H.B.W.; Ashina, M. Meningeal contribution to migraine pain: A magnetic resonance angiography study. *Brain* **2019**, *142*, 93–102. [CrossRef] [PubMed]
6. Vicente, B.N.; Oliveira, R.; Martins, I.P.; Gil-Gouveia, R. Cranial Autonomic Symptoms and Neck Pain in Differential Diagnosis of Migraine. *Diagnostics* **2023**, *13*, 590. [CrossRef] [PubMed]
7. Buse, D.C.; Greisman, J.D.; Baigi, K.; Lipton, R.B. Migraine progression: A systematic review. *Headache* **2019**, *59*, 306–338. [CrossRef] [PubMed]

8. Karsan, N.; Goadsby, P.J. Migraine Is More Than Just Headache: Is the Link to Chronic Fatigue and Mood Disorders Simply Due to Shared Biological Systems? *Front. Hum. Neurosci.* **2021**, *15*, 646692. [CrossRef]
9. Togha, M.; Jafari, E.; Moosavian, A.; Farbod, A.; Ariyanfar, S.; Farham, F. Sintomas autonômicos cranianos em enxaqueca episódica e crônica: Um estudo transversal no Irã. *BMC Neurol.* **2021**, *21*, 493.
10. Goadsby, P.J.; Holland, P.R.; Martins-Oliveira, M.; Hoffmann, J.; Schankin, C.; Akerman, S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol. Rev.* **2017**, *97*, 553–622. [CrossRef]
11. Do, T.P.; Hougaard, A.; Dussor, G.; Brennan, K.C.; Amin, F.M. Migraine attacks are of peripheral origin: The debate goes on. *J. Headache Pain* **2023**, *24*, 3. [CrossRef] [PubMed]
12. Vincent, M.B. Fisiopatologia da enxaqueca. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* **1998**, *56*, 841–851. [CrossRef] [PubMed]
13. Waschek, J.A.; Baca, S.M.; Akerman, S. PACAP and migraine headache: Immunomodulation of neural circuits in autonomic ganglia and brain parenchyma. *J. Headache Pain* **2018**, *19*, 23. [CrossRef] [PubMed]
14. Fraser, C.L.; Hepschke, J.L.; Jenkins, B.; Prasad, S. Migraine aura: Pathophysiology, mimics, and treatment options. *Semin. Neurol.* **2019**, *39*, 739–748. [CrossRef] [PubMed]
15. Blum, A.S.S.; Riggins, N.Y.; Hersey, D.P.; Atwood, G.S.; Littenberg, B. Left-vs right-sided migraine: A scoping review. *J. Neurol.* **2023**, *270*, 2938–2949. [CrossRef] [PubMed]
16. Dalla Volta, G.; Marceglia, S.; Zavarise, P.; Antonaci, F. Cathodal tDCS guided by thermography as adjunctive therapy in chronic migraine patients: A sham-controlled pilot study. *Front. Neurol.* **2020**, *11*, 121. [CrossRef]
17. Antonaci, F.; Rossi, E.; Voiticovschi-Iosob, C.; Dalla Volta, G.; Marceglia, S. Frontal infrared thermography in healthy individuals and chronic migraine patients: Reliability of the method. *Cephalalgia* **2019**, *39*, 489–496. [CrossRef] [PubMed]
18. Dalla Volta, G.; Griffini, S.; Pezzini, A. Influence of sumatriptan on the autonomic system during migraine attacks. *J. Headache Pain* **2006**, *7*, 116. [CrossRef]
19. Rosier, E.M.; Iadarola, M.J.; Coghill, R.C. Reproducibility of pain measurement and pain perception. *Pain* **2002**, *98*, 205–216. [CrossRef]
20. Castro, A.S.; Gazzola, J.M.; Natour, J.; Ganança, F.F. Versão brasileira do dizziness handicap inventory. *Pro-Fono* **2007**, *19*, 97–104. [CrossRef]
21. Karapolat, H.; Eyigor, S.; Kirazlı, Y.; Celebisoy, N.; Bilgen, C.; Kirazlı, T. Reliability, validity and sensitivity to change of Turkish Dizziness Handicap Inventory (DHI) in patients with unilateral peripheral vestibular disease. *J. Int. Adv. Otol.* **2009**, *5*, 237–245.
22. Ito, L.M.; Ramos, R.T. Escalas de avaliação clínica: Transtorno de pânico. *Rev. Psiquiatr. Clin.* **1998**, *25*, 294–302.
23. Shear, M.K.; Frank, E.; Rucci, P.; Fagiolini, D.A.; Grochocinski, V.J.; Houck, P.; Cassano, G.B.; Kupfer, D.J.; Endicott, J.; Maser, J.D.; et al. Panic-agoraphobic spectrum: Reliability and validity of assessment instruments. *J. Psychiatr. Res.* **2001**, *35*, 59–66. [CrossRef] [PubMed]
24. Kluthcovsky, A.C.G.; Kluthcovsky, F.A. O WHOQOL-bref, um instrumento para avaliar qualidade de vida: Uma revisão sistemática. *Rev. Psiquiatr. Rio Gd. Sul* **2009**, *31*, a07s1. [CrossRef]
25. Schwartz, R.G.; Getson, P.; O’Young, B.; Campbell, J.S. Guidelines for dental-oral and systemic health infrared thermography. *Pan Am. J. Med. Thermol.* **2015**, *2*, 44–53. [CrossRef]
26. Haddad, D.S.; Brioschi, M.L.; Baladi, M.G.; Arita, E.S. A new evaluation of heat distribution on facial skin surface by infrared thermography. *Dentomaxillofac. Radiol.* **2016**, *45*, 20150264. [CrossRef]
27. Zaproudina, N.; Teplov, V.; Nippolainen, E.; Lipponen, J.A.; Kamshilin, A.A.; Närhi, M.; Karjalain, P.A.; Giniatullin, R. Asynchronicity of facial blood perfusion in migraine. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e80189. [CrossRef]
28. Terwee, C.B.; Bot, S.D.; Boer, M.R.; van der Windt, D.A.W.M.; Knol, D.L.; Dekker, J.; Bouter, L.M.; Vet, H.C.W. Quality criteria were proposed for the measurement properties of health status questionnaires. *J. Clin. Epidemiol.* **2007**, *60*, 34–42. [CrossRef]
29. Swerdlow, B.; Dieter, J.N. The vascular ‘cold patch’ is not a prognostic index for headache. *Headache* **1989**, *29*, 562–568. [CrossRef]
30. Drummond, P.D.; Lance, J.W. Thermographic changes in cluster headache. *Neurology* **1984**, *34*, 1292–1298. [CrossRef]
31. Shevel, E. The extracranial vascular theory of migraine—A great story confirmed by the facts. *Headache* **2011**, *51*, 409–417. [CrossRef] [PubMed]
32. Drake, R.; Vogl, A.W.; Mitchell, A.W. *Dorland’s/Gray’s Pocket Atlas of Anatomy E-Book*; Elsevier Health Sciences: Amsterdam, The Netherlands, 2008.
33. Jensen, K. Extracranial blood flow, pain and tenderness in migraine. Clinical and experimental studies. *Acta Neurol. Scand.* **1993**, *147*, 1–27.
34. Ford, R.G.; Ford, K.T. Thermography in the diagnosis of headache. *Semin. Neurol.* **1997**, *17*, 343–349. [CrossRef] [PubMed]
35. Dalla Volta, G.; Anzola, G.P.; Dimonda, V. The disappearance of the “cold patch” in recovered migraine patients: Thermographic findings. *Headache* **1991**, *31*, 305–309. [CrossRef] [PubMed]
36. Iversen, H.K.; Nielsen, T.H.; Olesen, J.; Tfelt-Hansen, P. Arterial responses during migraine headache. *Lancet* **1990**, *336*, 837–839. [CrossRef] [PubMed]
37. Amin, F.M.; Asghar, M.S.; Hougaard, A.; Hansen, A.E.; Larsen, V.A.; de Koning, P.J.; Larsson, H.B.; Olesen, J.; Ashina, M. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: A cross-sectional study. *Lancet Neurol.* **2013**, *12*, 454–461. [CrossRef] [PubMed]
38. Marcelino, M.T.M.C. Revisão Atualizada da Enxaqueca e do Seu Tratamento. Master’s Thesis, Universidade Beira Interior, Covilhã, Portugal, 2022.

39. Miyaji, A.; Hayashi, S.; Hayashi, N. Diferenças regionais nas respostas do fluxo sanguíneo da pele facial à estimulação térmica. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2019**, *119*, 1195–1201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Kashima, H.; Ikemura, T.; Hayashi, N. Regional differences in facial skin blood flow responses to the cold pressor and static handgrip tests. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2019**, *113*, 1035–1041. [[CrossRef](#)]
41. Zaproudina, N.; Lipponen, J.A.; Karjalainen, P.A.; Kamshilin, A.A.; Giniatullin, R.; Närhi, M. Acral coldness in migraineurs. *Auton. Neurosci.* **2014**, *180*, 70–73. [[CrossRef](#)]
42. Drummond, P.D.; Lance, J.W. Extracranial vascular changes and the source of pain in migraine headache. *Ann. Neurol.* **1983**, *13*, 32–37. [[CrossRef](#)]
43. Lin, P.H.; Echeverria, A.; Poi, M.J. Infrared thermography in the diagnosis and management of vasculitis. *J. Vasc. Surg. Cases Innov. Tech.* **2017**, *14*, 112–114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

CAPÍTULO 2

Physical-functional alterations in women with chronic migraine
Submetido ao *Journal of Bodywork & Movement Therapies* (impact factor 1,4)

CAPÍTULO 3

Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on the consumption of medication for migraine control: a systematic review

A ser submetido ao *Journal Brain Stimulation* (impact factor 7,7)

CAPÍTULO 4

Efeitos da neuromodulação por ETCC sobre parâmetros de dor e funcionalidade em mulheres com enxaqueca crônica: um estudo piloto

A ser submetida à Headache (*impact factor 5*)

4 DISCUSSÃO GERAL

Em nosso primeiro estudo, que objetivou descrever o perfil termográfico facial de mulheres com enxaqueca crônica a partir da quantificação de 15 regiões de interesse em pontos termoanatómicos de face, contamos com 24 mulheres com queixas de dor de cabeça unilateral à direita (n=10), dor unilateral à esquerda (n=4) e dor bilateral (n=10). O principal achado deste estudo foi que os dados termográficos faciais das participantes com dor unilateral à direita evidenciaram que a região frontal direita foi hiporradiante e a região temporal direita foi hiperradiante, a partir de dados com diferença significativa em relação aos valores obtidos do lado esquerdo. Além disso, foi possível notar que os casos de enxaqueca com dor do lado direito diferem dos casos com dor bilateral, apresentando diferença média de temperatura de $R7 < 0,001 \text{ } ^\circ\text{C}$ em relação ao R8 (com sensibilidade de 90% e especificidade de 80%). Também é possível notar que nos casos de enxaqueca com dor bilateral com queixa de dor à direita, R5 apresenta temperatura $< 0,11 \text{ } ^\circ\text{C}$ em relação a R6 (com sensibilidade e especificidade de 80%). Esses achados estão de acordo com o estudo prévio de Dalla Volta *et al.* (2020) que sugeriram que pacientes com enxaqueca apresentam dor ipsilateral ao lado com menor temperatura cutânea frontal. Em nosso estudo foi possível verificar diferença estatisticamente significativas nas participantes com queixa à direita, não podendo ser analisada tal característica daqueles com dor à esquerda, provavelmente pelo baixo número de mulheres nesta condição. Por mais que exista consenso sobre o fato que a enxaqueca manifesta-se com assimetria térmica na região frontal, alguns autores trazem que a localização da área hiporradiante raramente está relacionada com o lado da dor (Swerdlow e Dieter, 1989), quer seja pela variação de temperatura durante o ataque de cefaleia ou devido à diferentes formas de manifestação quanto à lateralização a dor de cabeça em um único indivíduo (unilateral ou bilateral) de acordo com Drummond e Lance (1984).

O fato de uma região da mesma topografia ser hiporradiante e outra hiperradiante pode estar associada com a vasodilatação de artérias de origens diferentes, visto que a área temporal é predominantemente vascularizada pela artéria

temporal superficial (ramo da a. carótida externa) e área frontal é vascularizada por artérias supra-orbitais, ramos da artéria oftálmica (originada da a. carótida interna). Na região nasal, estas artérias supra-orbitais apresentam anastomoses com ramos da artéria angular que por sua vez é ramo da artéria facial (originária da a. carótida externa) (Drake, Vogl e Mitchell, 2008).

A discrepância térmica em região frontotemporal encontrada em nosso estudo também foi constatada no estudo de Antonaci *et al.* (2018). Nesse estudo, os autores descrevem que este achado pode ser visto como um evento que representa o desequilíbrio neuroquímico entre os dois lados em termos de microcirculação da face, no qual em pacientes enxaquecosos corresponde a uma vasoconstrição dentro do território carotídeo, que representa o resultado final das alterações hemodinâmicas devido à atividade dos sistemas autonômico e trigeminovascular. Em um estudo anterior, Ford e Ford (1997) observaram que 85,4% dos participantes com enxaqueca sem aura apresentavam alteração termográfica em região frontal, ao passo que 89,1% dos que apresentavam enxaqueca com aura apresentavam tal manifestação. Já Dalla volta, Anzola e Dimonda (1991) observaram que tal comportamento térmico discrepante é revertido em 85,3% dos pacientes com recuperação clínica com uso de beta bloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio profiláticos; divergindo de Swerdlow e Dieter (1989) que entendiam que a alteração térmica dos pacientes enxaquecosos eram uma entidade clínica e geográfica fixas.

A dilatação da artéria meníngea média (também ramo da artéria carótida externa a partir da artéria maxilar) tem sido associada com o início de um ataque de migrânea. No estudo de Khan *et al.* (2018) foi verificado que o início de um ataque de migrânea esteve associado com aumento da circunferência da artéria meníngea média no lado da dor de cabeça, sugerindo ativação de nociceptores perivasculares durais. Considerando nossos achados, ao observarmos aumento significativa na temperatura de região de vascularização de artéria temporal superficial à direita de participantes com dor à direita, podemos inferir que este fenômeno esteja relacionado ao fato que ambas artérias, temporal superficial e meníngea média, originam-se da artéria carótida externa. De forma mais específica, Blum *et al.* (2023), ao considerar

topografia da queixa, apontam que dores de cabeça que manifesta-se direita relacionam-se a alterações de temperatura cutânea ao passo que e a esquerda com maior atividade parassimpática.

Corroborando com nossos achados, Iversen *et al.* (1990) realizaram mensuração do diâmetro de ramos frontais da artéria temporal superficial durante o ataque espontâneo de migrânea e os autores concluíram que ele estava aumentado do lado da dor referida, não havendo aumento do diâmetro comparado com o estado sem dor de cabeça. De acordo com o estudo de Amin *et al.* (2013) durante o ataque, comparado com dia sem ataque, foi detectado aumento bilateral da circunferência da artéria cerebral média e da porção cavernosa da artéria carótida interna. Neste estudo não ocorreu dilatação de artérias extracranianas durante o ataque de migrânea, entretanto os autores não excluem a possibilidade de que pode ter havido dilatação de ramos durais da artéria meníngea média, visto que, trata-se de ramos arteriais pequenos, difíceis de visualizar através da técnica que foi utilizada no estudo (angiografia por ressonância magnética).

Enxaquecas com manifestação de dor à esquerda geralmente estão associadas a pior qualidade de vida, ansiedade, transtorno bipolar, transtorno de estresse pós-traumático, menor atividade simpática e maior atividade parassimpática; entretanto aquelas com dor à direita apresentam relação com pior desempenho em vários testes cognitivos, maior grau de anisocoria, alterações na temperatura da pele, pressão arterial diastólica mais alta, alterações no fluxo sanguíneo pelas artérias cerebrais médias e basilares e alterações no eletroencefalograma (Blum *et al.*, 2023). Haddad *et al.* (2016) em seu estudo que propôs identificar os pontos termoanatômicos de face de indivíduos saudáveis que mostrou-se diferente de nossa amostra em grande parte dos pontos. A autora identificou que comissura palpebral medial apresenta temperatura média (T=) $T=35,38^{\circ}\text{C}\pm 0,41$ ($T=34,48^{\circ}\text{C}\pm 0,91$ em nosso estudo), comissura labial $T=34,84^{\circ}\text{C}\pm 0,61$ ($T=34,84^{\circ}\text{C}\pm 0,61$ em nosso estudo), temporal $T=34,8^{\circ}\text{C}\pm 0,48$ ($T=33,84^{\circ}\text{C}\pm 0,67$ em nosso estudo), frontal $T=34,5^{\circ}\text{C}\pm 0,57$ ($T=33,85^{\circ}\text{C}\pm 0,72$ em nosso estudo), labial inferior $T=34,3^{\circ}\text{C}\pm 0,80$ ($T=33,84^{\circ}\text{C}\pm 0,89$ em nosso estudo), comissura palpebral lateral $T=34,27^{\circ}\text{C}\pm 0,55$ ($T=33,55^{\circ}\text{C}\pm 0,97$ em

nosso estudo), nasolabial $T=34,1^{\circ}\text{C}\pm 0,92$ ($T=33,24^{\circ}\text{C}\pm 0,85$ em nosso estudo). No referido estudo não houve diferença estatística entre as hemifaces correspondentes. Nesse sentido, nossos achados permitem afirmar que pontos termoaanatômicos de pacientes com enxaqueca crônica apresentam temperatura diferentes de pessoas híidas.

Em nosso estudo também não foi identificada discrepância do padrão térmico facial das participantes com queixa de dor bilateral. Inferimos que esse achado possa estar ligado a um possível diagnóstico equivocado. Tal inferência encontra forte sustentação quando sabe-se que o diagnóstico da enxaqueca é exclusivamente clínico e não conta com nenhum marcador ou teste laboratorial que confirmem o diagnóstico (Marcelino, 2022). Estes casos poderiam ser classificados como “provável enxaqueca” que é definida como crises semelhantes à enxaqueca sem uma das características necessárias para preencher todos os critérios diagnósticos (IHS, 2018).

Ao observarmos a temperatura da ponta do nariz, ficou evidente a grande variação térmica dentro deste ponto termoaanatômico mediano. Zaproudina (2013), ao analisar pessoas saudáveis com e sem histórico de enxaqueca familiar e pessoas com a doença propriamente dita, perceberam que tanto a temperatura do nariz quanto a amplitude de pulsações sanguíneas em migranosos apresentam menores índices. A autora verificou também que indivíduos com história familiar de enxaqueca que geram cefaléia após nitroglicerina sublingual também apresentaram temperatura nasal mais baixa do que indivíduos de controle. A diminuição da temperatura do nariz também está relacionada à emoções negativas e dor (Miyaji, Hayashi e Hayashi, 2019). Os mecanismos de vasorregulação na face diferem de modo que o mecanismo dominante de controle vasomotor no nariz é o nível do tônus vasoconstritor, enquanto na testa uma vasodilatação ativa é proeminente, o que mostra que a ativação simpática leva à diminuição do fluxo sanguíneo da pele no nariz, enquanto pode haver um aumento do fluxo sanguíneo nas outras áreas da face (Kashima, Ikemura e Hayashi, 2012). Em um estudo de Zaproudina *et al.* (2014) foi visto que os valores de temperatura da pele de indivíduos com enxaqueca foram abaixo de 30°C no nariz em 58,3%, ao passo que no

controle foi de 31%. Comportamento similar ao nosso estudo, onde participantes que apresentavam dor a direita apresentaram temperatura média de $29,5^{\circ}\text{C} \pm 1,63$, a esquerda $31,45^{\circ}\text{C} \pm 2,69$ e bilateral $30,81 \pm 2,59$.

As mulheres com enxaqueca crônica apresentaram temperatura facial em regiões de interesse analisadas, variando entre $T=28,06^{\circ}\text{C}$ na região ponta do nariz (valor mínimo) e $T=36,45^{\circ}\text{C}$ na região temporal esquerda (valor máximo). As participantes com a presença de dor à direita apresentaram diferença bilateral do padrão de distribuição nas regiões frontal e temporal. Sendo assim, foi possível concluir que o perfil térmico compreende uma discrepância de $2,7^{\circ}\text{C}$ em região frontal e temporal ($p < 0,05$). Participantes que apresentavam queixa de dor bilateral, não apresentaram diferença do padrão de distribuição térmica cutânea em nenhum dos pontos termoanatómicos pesquisados, inferindo assim possível diagnóstico equivocado de enxaqueca crônica ou mecanismos neurofisiopatológicos e neurovegetativos distintos nas manifestações algicas bilaterais. Entretanto, em nosso estudo piloto (manuscrito 03), a termografia fora aplicada com o intuito de identificar região frontal com menor temperatura (hiporradiante em relação ao lado contralateral) para aplicação de ETCC catódica; propondo assim, montagem posicional de eletrodos personalizado conforme comportamento autônomo termorregulatório.

Por mais que a clássica queixa da enxaqueca seja a dor, é sabido que essa condição patológica afeta diferentes contextos do indivíduo que a possui, quer seja na esfera bio, psico ou social. Para isso, fora avaliado em nosso segundo estudo o índice e percepção de dor, estabilidade postural dinâmica e estática, cinetose, pânico e agorafobia e, também, qualidade de vida de mulheres com enxaqueca crônica, para descrever o perfil fisiofuncional de mulheres com enxaqueca crônica. A enxaqueca é um distúrbio que apresenta um caráter pulsante, unilateral, com piora ao esforço físico e, no Brasil, é a segunda doença não transmissível mais comum e a mais incapacitante (Malta, 2017). De forma não surpreendente, os níveis de dor atrelados à enxaqueca e seu importante impacto nas condições funcionais dos indivíduos, ela encontra-se entre as 20 patologias que mais acarretam prejuízos na qualidade de vida

(Jurno, 2016). Em nosso estudo, tanto a intensidade da dor quanto os aspectos perceptuais da dor advinda da enxaqueca foram semelhantes.

A presença de náusea e vômito, associado ou não movimento, podem aparecer ao mesmo tempo que a dor nos quadros de enxaqueca, no entanto, eles geralmente começam 01 hora após o início da dor de cabeça (Láinez, Garcia-Casado e Gascón, 2013). Estima-se que entre 60% e 95% e 50% e 62% dos pacientes com enxaqueca desenvolvem náuseas e vômitos, respectivamente, durante as crises de enxaqueca (Bradley, 2004). Náusea e vômito foram dois dos sintomas mais comuns associados à enxaqueca relatados em estudo proposto por Silberstein (1995), onde a náusea ocorreu em mais de 90% de todos os pacientes com enxaqueca (sendo que quase um terço destes experimentaram o evento durante cada ataque de dor) e vômito ocorreu em quase 70% de todos com enxaqueca (sendo que quase um terço destes vomitou na maioria dos ataques). Um pouco mais de 30% daqueles que sentiram náusea e 42,2% que apresentaram vômito relataram que tais eventos interferiram na capacidade de tomar a medicação oral para enxaqueca. Aurora *et al.* (2021), apontam existir evidências de ligação entre enxaqueca e comorbidades gastrointestinais, podendo essa ser uma condição que justifique queixas de pacientes que não encontram alívio adequado com terapias orais para enxaqueca. Em outro estudo, Lipton *et al.* (2001) mencionam que 73% dos pacientes com enxaqueca sofreram náusea durante as crises e que 29% vomitaram. Observamos, no estudo 02, que a pontuação do DHI variou de 06 a 57 pontos, atingindo mediana de 34, em uma escala onde 0 indica o melhor cenário e 100 o pior. Ao considerarmos o estudo piloto proposto, o índice apresentou maior escore, atingindo mediana de 46 pontos, mantendo escore com mediana 22 nos dois momentos de reavaliação, o que resultou em melhora não estatisticamente significativa da cinetose após proposição de nosso protocolo.

Karimi *et al.* (2021) relatam que dada a frequência e intensidade alta da dor nas crises, comumente a enxaqueca relaciona-se a distúrbios psiquiátricos comuns, como transtornos de ansiedade. Pode-se caracterizar um transtorno de ansiedade generalizada por estados emocionalmente desagradáveis e inapropriados que

culminam em inquietação e preocupação sem foco, geralmente sobre situações aparentemente não ameaçadoras, como por exemplo em episódios que envolvem síndrome do pânico e agorafobia (Bouras, 2016; Fuller-Thomson, Jayanthikumar e Agbeyaka, 2016). A síndrome do pânico é um transtorno de ansiedade em que o paciente sofre com sentimentos súbitos de terror quando não há perigo real (Drislane *et al.*, 2019). Indivíduos com enxaqueca apresentam até 10 vezes mais chances de sofrerem com síndrome do pânico (Karimi *et al.*, 2021), sendo os ORs mais altos para enxaqueca com aura (Baskin, Lipchik e Smitherman, 2006). No entanto, esses achados contrastam um pouco com pesquisas que mostraram que os transtornos fóbicos e de pânico ser mais comum entre os pacientes que sofrem de enxaquecas sem aura (Pompili *et al.*, 2009). Antonaci *et al.*, (2011) apontam que todos os estudos transversais sobre a prevalência de transtorno psiquiátrico em pacientes com enxaqueca, em comparação com indivíduos sem enxaqueca, encontraram sofreadores de enxaqueca têm um risco aumentado de transtornos de ansiedade, particularmente síndrome do pânico e fobias. Agorafobia é um forte medo ou ansiedade provocada pela exposição real ou antecipada a uma ampla gama de situações e é frequentemente associada ao transtorno do pânico, porém, tem como característica o medo de ter crises de ansiedade, geralmente em locais públicos ou onde haja dificuldade no atendimento profissional (Chawla *et al.*, 2022). Entretanto, Hamelsky e Lipton (2006) não encontraram uma relação entre agorafobia e enxaqueca, o que pode ser devido à raridade desse distúrbio. Fuller-Thomson, Jayanthikumar e Agbeyaka (2016) salientam ainda que essas condições psicopatogênicas extrapolam queixas emocionais e modificam marcadores biológicos como frequência cardíaca, pressão arterial, processo inflamatório, tensão muscular, fadiga e problemas de concentração. Em nosso estudo as queixas relacionadas a pânico e agorafobia não estiveram presentes de forma intensa e, como esperado, esse achado não obteve correlação significativa com índice de dor expressada pela EVA e qualidade de vida pelo WHOQOL-BREF, tanto no estudo que buscou identificar o perfil fisiofuncional, quanto no que avaliou o impacto da aplicação da ETCC nessa variável um dia após o protocolo e 30 dias após.

Iljazi *et al.* (2020) ao realizarem uma revisão sistemática com meta-análise, verificaram que na fase prodrômica, 9,0% dos indivíduos com enxaqueca relataram tontura e durante a fase de cefaleia de 6,7% a 59,6%, a frequência relativa foi de 35,7% (IC 95% = 13,7–61,5%, $I^2 = 99\%$). Em um estudo cujo o objetivo foi identificar condições clínicas associadas a sintomas persistentes de tontura crônica, foi visto que a prevalência de enxaquecas foi similar à população geral, porém, a taxa de transtornos de ansiedade dentro desse grupo de condições foi de 77%, muito maior do que a taxa combinada de 18,1% para todos os transtornos de ansiedade encontrados em estudos epidemiológicos da população geral (Staab e Ruckenstein, 2007). Ou seja, indivíduos com enxaqueca e tontura não vertiginosa, os mecanismos relacionados à ansiedade podem desempenhar um papel mais significativo do que os processos em si relacionados à cefaleia. Carvalho *et al.* (2018) constataram que o quadro de enxaqueca está relacionado a alterações no desempenho de tarefas funcionais, sugerindo deterioração precoce do controle motor. Pacientes com enxaqueca podem apresentar déficits no controle postural, incluindo comprometimento do equilíbrio estático em ortostase, porém, curiosamente, o comprometimento do equilíbrio não é influenciado pela presença de tontura ou vertigem, mas pela presença de aura, cronicidade das crises de cefaleia ou presença de uma crise (Carvalho *et al.*, 2020). No entanto, a aura e a enxaqueca crônica não parecem ter influência no desempenho de tarefas de mobilidade como caminhar, transpor obstáculos ou realizar tarefas de sentar e levantar, que são igualmente reduzidas em todos os grupos de diagnóstico de enxaqueca quando comparados aos controles (Akdal, 2009; Carvalho, 2018). Nesse sentido, ao considerarmos a presença de quadros de tontura, déficit de controle motor e equilíbrio, indivíduos que sofrem de enxaqueca podem apresentar maiores riscos de quedas (Moreira *et al.*, 2016). Encontramos uma pequena parcela da população pesquisada com alteração de equilíbrio com impacto na marcha e aumento do risco de quedas, 13,6% das participantes que compuseram o estudo 02, de acordo com o DGI, e foi possível observar melhora significativa do equilíbrio estático e dinâmico imediatamente após protocolo instituído e após período de 30 dias em nosso estudo piloto.

A partir de todos pontos discutidos, fica evidente que quadros de enxaqueca afetam a qualidade de vida dos indivíduos. Buse *et al.* (2018) apontam que, tanto durante quanto entre as crises de enxaqueca, a interrupção das atividades sociais e de lazer e do funcionamento físico e emocional culminam na redução da qualidade de vida. Por atingir predominantemente população economicamente ativa (Lipton *et al.*, 2001) a enxaqueca pode resultar em perda de produtividade no trabalho (presenteísmo), bem como ausência do trabalho (absenteísmo) e ambos resultarem em um ônus econômico substancial para o indivíduo, empregadores e sociedade (D'amico, 2015). O intervalo entre as crises, sentimentos como ansiedade, antecipação do próximo ataque e evitação de atividades devido ao medo de enxaqueca ou dor de cabeça, levam a prejuízos em esferas sociais e dificuldade em fazer planos ou assumir compromissos, culminando em sofrimento emocional/afetivo e cognitivo (Peres *et al.*, 2007; Buse *et al.*, 2018). Em um estudo cujo o objetivo foi avaliar o impacto da enxaqueca nos membros da família, atividades e relacionamentos na perspectiva da pessoa com enxaqueca e de seu cônjuge/parceiro identificou que houve redução da participação em atividades familiares devido à enxaqueca em pelo menos 01 vez ao mês entre 48,2% a 57,4% dos migranosos, dependendo da frequência da cefaleia (dias/mês) (Buse, Scher e Dodick, 2016). Além disso verificou-se que entre 24,4% e 40,4% daqueles com enxaqueca episódica e 43,9% com enxaqueca crônica tinham a percepção que seu cônjuge/parceiro não acreditava na gravidade/impacto de suas dores de cabeça; e, ainda, um terço dos pacientes com enxaqueca afirmaram que se preocupavam com a segurança financeira de longo prazo para si ou sua família por causa de suas dores de cabeça. As escalas unidimensional e multidimensional mostraram-se correlacionar-se, ao passo que os achados da escala EVA apresentaram relação significativa com $p=0,023$ com o escore total do WHOQOL, mostrando o impacto da intensidade da dor dos indivíduos com enxaqueca em sua qualidade de vida. Apesar dos escores de qualidade de vida não terem apresentado diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo em nosso estudo piloto, foi possível observar um compartimento

inversamente proporcional na intensidade da dor e qualidade de vida, onde conforme o nível de dor diminui, há a tendência de aumentar o escore de qualidade de vida

Sendo assim, foi possível constatar que a enxaqueca crônica é capaz de alterar condições físico-funcionais em mulheres. Para tanto, foi evidenciado que a prevalência de dor é unânime com média de intensidade de 6,6 (numa escala de 0 a 10), 13,6% das participantes apresentavam alteração de equilíbrio com impacto na marcha e aumento do risco de quedas. Pânico e Agorafobia apresentou mediana de 04 (sendo seu escore de 0 a 52) e Cinetose apresentaram mediana de 34 (sendo escore de 0 a 100), ou seja, ambas condições apresentaram pequeno impacto. Ao observarmos a qualidade de vida de forma isolada, foi possível perceber que os domínios Psicológico e Físico foram aqueles mais afetados. Entretanto, ao correlacionarmos os aspectos uni ou multidimensionais da dor com a qualidade de vida, foi possível verificar os escores de dor pela EVA são significativamente associados ao escore de qualidade de vida total pelo WHOQOL – BREF, sendo que, em média, para um ponto a mais na EVA, há uma redução de 6,3 pontos no escore de qualidade de vida; esse comportamento foi visto também no estudo piloto, mostrando que conforme a intensidade de dor diminui, a qualidade de vida aumenta. Nosso estudo foi o primeiro que buscou identificar a prevalência dessas condições em mulheres com enxaqueca crônica, porém, entendemos que sejam necessários estudos com maiores populações para que as discussões acerca do tema sejam extrapoladas.

Até o momento, o número de revisões sistemáticas com foco no tratamento da enxaqueca utilizando ETCC é limitado. Das revisões existentes, nenhuma teve como objetivo avaliar a influência do uso da técnica no consumo de medicamentos especificamente. Na Revisão Sistemática de Literatura que propusemos (estudo 03), investigamos as evidências disponíveis sobre o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua no consumo de medicamentos para controle de enxaquecas e nossos resultados apoiam a eficácia do uso da ETCC na redução não apenas do uso de medicamentos analgésicos, mas também em o número de ataques de enxaqueca. De modo geral, há uma leve heterogeneidade entre os desenhos dos estudos, período

de intervenção e frequência de aplicação, porém a posição anatômica dos eletrodos, os parâmetros utilizados e o tempo de estimulação convergiam em 71,4% dos achados, sendo a aplicação no córtex motor primário esquerdo, utilizando o eletrodo anódico em corrente contínua de 2mA por 20 minutos, o protocolo mais prevalente (dos estudos que tinham como alvo o córtex motor primário, apenas um estudo escolheu o córtex motor primário direito). Baptista *et al.* (2019), em suas recomendações baseadas em consenso para o uso de estimulação cerebral não invasiva na prática clínica, corroboram com nossos achados ao demonstrar que 19 estudos de um total de 24 utilizados em sua revisão sistemática, optaram pela aplicação anódica, no córtex motor primário, com o objetivo de reduzir sintomas independentemente da heterogeneidade diagnóstica, como dor relacionada à fibromialgia, dor neuropática, dor miofascial associada ou não à disfunção da articulação temporomandibular, dor relacionada à infecção pelo HTLV-1, hepatite C crônica, dor abdominal, vestibulodinia e enxaqueca episódica.

Somente um estudo diferiu na dose de aplicação (1mA) e um outro diferiu tanto na posição anatômica quanto no tipo de eletrodo (córtex visual e catódico respectivamente); ainda foi observado um estudo em que parte da amostra do estudo foi submetida à ETCC catódica sobre o córtex visual, porém, os resultados foram semelhantes ao grupo comparado que recebeu ETCC anódica sobre o córtex pré-frontal, demonstrando que ambos os grupos apresentaram redução no número total de dias de enxaqueca e dias de enxaqueca grave na semana seguinte à intervenção. Em convergência, quando se trata do uso da neuroestimulação para fins analgésicos não invasivos, Martorella *et al.* (2022) testou o efeito da ETCC anódica no córtex motor primário, desta vez autoadministrada e supervisionada remotamente em casa, incluindo 5 sessões diárias de 20 minutos durante 3 semanas, com intensidade de 2mA por 20 minutos, e constatou que esse protocolo foi capaz de reduzir significativamente a intensidade da dor decorrente da osteoartrite de joelho em idosos. Burns, Chipchase e Schabrun (2016) justificam a escolha do córtex motor primário para estimulação visando analgesia pelo fato de existirem três mecanismos importantes da matriz da dor: (a) bilateral: putâmen, tálamo, ínsula, cíngulo anterior

e secundário córtex somatossensorial; (b) esquerda: córtex somatossensorial primário e córtex motor suplementar, e (c) direita: área pré-motora ventral. Através da camada V ou neurônios piramidais, o córtex motor primário estabelece diversas conexões caudais e rostrais com os córtices somatossensoriais e outras estruturas cerebrais, incluindo o núcleo dorsal medial do tálamo, hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal, cada um dos quais desempenha um papel específico nos processos da dor, como modulação (Stepniewska, 2002). Porém, Lugo *et al.* (2002), a partir de um estudo psicofísico, sugeriram uma assimetria funcional em direção ao hemisfério direito para a percepção de intensidade da dor com base em classificações mais altas de dor para estímulos aplicados no lado esquerdo, independentemente da lateralidade (Lugo *et al.*, 2002), porém, as evidências de lateralização relacionada à dor são escassas e controversas (Ji e Neugebauer, 2009; Rahimi *et al.*, 2020).

Na última diretriz publicada sobre o uso da ETCC, vê-se que o uso da técnica para enxaquecas, no córtex motor primário, é provavelmente eficaz na redução da dor da enxaqueca (Nível B) (Fregni *et al.*, 2020). Tanto a neuromodulação anódica quanto a catódica também podem ser utilizadas como forma promissora de prevenção de enxaquecas, sem causar efeitos adversos aos pacientes, pois sua maior vantagem é o caráter não farmacológico, sendo promissora para aqueles com histórico prévio de comorbidades ou baixa tolerância a medicamentos farmacológicos (Ornello *et al.*, 2021). Seu efeito analgésico pode ser observado em outras comorbidades, conforme afirma Soler *et al.* (2010) através de estudo que afirma o poder analgésico do uso da ETCC (10 sessões de tratamento, 20 minutos cada, durante 2 semanas associado à realidade virtual (ilusão visual através de um videogame) em um paciente com dor neuropática resultante de lesão medular.

Por outro lado, o consenso para o uso da estimulação cerebral não invasiva descrito por Baptista *et al.* (2019), afirma que encontra benefício baixo a moderado em montagens abordando o córtex motor primário (M1), com redução de >20 ou >30% na intensidade da dor ao final das sessões e durante o acompanhamento; o último resultado está relacionado à dor neuropática e não à enxaqueca, porém nos dá uma ideia geral do uso da ETCC como técnica de analgesia não invasiva. Tal conflito de

resultados reforça a importância de uma investigação mais aprofundada sobre a eficácia do uso da técnica como analgesia e se existe de fato um local de ataque infalível para o controle da dor.

A terapia medicamentosa é a base do tratamento da enxaqueca aguda (Ashina *et al.*, 2021). Nesse sentido, Diener *et al.* (2019) apontam que o sucesso do tratamento de resgate, ou seja, o uso de medicamentos durante as crises de enxaqueca, é possível através do alcance de dois objetivos: o primeiro definido como a ausência de dor dentro de 2 horas após o tratamento e o segundo é definido como ausência do sintoma mais incômodo associado à enxaqueca (ou seja, náuseas, vômitos, fotofobia ou fonofobia) dentro de 2 horas após o tratamento, entretanto, nenhum dos estudos revisados avaliou os efeitos agudos da ETCC durante crises de enxaqueca. Ashina *et al.* (2021) afirmam que as opções farmacológicas para o tratamento agudo da enxaqueca envolvem analgésicos simples, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e triptanos, basicamente, assim como os estudos revisados acompanharam a mudança no consumo. Apenas um estudo utilizou Ergotamina, um alcaloide do ergot pouco utilizado (Ashina *et al.*, 2021). Outra possibilidade de manejo das crises de enxaqueca é através do uso de medicamentos preventivos, cujo objetivo é reduzir a frequência, gravidade ou duração das crises de enxaqueca em pacientes afetados nos quais o uso de medicamentos agudos não é suficiente como estratégia de tratamento independente (Steiner *et al.*, 2019).

O uso frequente de medicamentos para controle da enxaqueca foi observado de forma linear em todos os estudos. Todas as pesquisas deixam claro como fazer o levantamento do uso de medicamentos para controle da enxaqueca, que é um documento de autorrelato diário, contendo informações como o tipo/classificação do medicamento utilizado, a quantidade/dosagem diária, além do número e duração das crises de enxaqueca, data de ocorrência, intensidade da dor (utilizando escalas de classificação). Entretanto, nenhum estudo consegue monitorar o efeito imediato ou agudo da técnica nas crises de enxaqueca. Ornelo *et al.* (2021) afirmam que uma das vantagens da ETCC é a sua natureza não farmacológica. Essa condição é muito importante, pois os principais medicamentos utilizados no tratamento da enxaqueca

estão relacionados a doenças hepáticas, insuficiência renal, sangramento gastrointestinal, insuficiência cardíaca, doença coronariana, doença cerebrovascular, hipertensão arterial não controlada, doença vascular periférica, entre outras (Ashina *et al.*, 2021). Embora alguns estudos não forneçam informações claras sobre os efeitos adversos relacionados à neuromodulação, todas as formas de estimulação cerebral não invasiva ativa e simulada parecem estar frequentemente associadas a efeitos colaterais menores ou transitórios (O'connel *et al.*, 2018). São frequentemente descritos sintomas de coceira e sensação de formigamento local, que cessa espontaneamente imediatamente ou em poucos minutos após a exposição à técnica (Ornello *et al.*, 2021; Martorella *et al.*, 2022; Hou *et al.*, 2020). Em nosso estudo piloto tivemos a oportunidade de acompanhar uma das participantes que fazia uso de 126 comprimidos ao mês, na reavaliação 1 o consumo máximo de medicações foi de 100 comprimidos ao mês e na reavaliação 2 o número máximo de comprimidos consumidos em um mês foi 29.

Em nossos achados da revisão sistemática foi possível observar o uso de anti-inflamatórios não esteroides para controle de enxaquecas na maioria dos estudos (85,8%); entretanto, em nosso estudo piloto predominou o consumo de triptanos e analgésicos. O uso indevido de substâncias controladas está associado à morbidade e mortalidade e anualmente milhões de pessoas fazem uso indevido de analgésicos e sedativos, estimulantes e tranquilizantes prescritos, e o motivo mais comum para o uso indevido é o tratamento da dor física (Preuss *et al.*, 2023). Baptista *et al.* (2021) apresentam recomendação nível B atribuída à ETCC para enxaquecas e também para benefícios secundários, como melhora da qualidade de vida, diminuição da ansiedade e aumento do limiar de dor à pressão. Esses resultados vão ao encontro do exposto por Eskandari *et al.* (2019), que, ao comparar a eficácia da ETCC (anódica, catódica e simulada) sobre o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e sintomas psicológicos em pacientes dependentes de opioides, descobriram que nos participantes que receberam estimulação ativa, houve uma mudança significativa no aumento do nível de BDNF ($P = 0,031$), na redução dos sintomas de ansiedade ($P = 0,001$), estresse ($P = 0,012$), nível de depressão ($P = 0,018$) e até redução do desejo

pelo consumo excessivo de opioides ($P = 0,001$). Em um estudo revisado ficou evidente que o uso da ETCC é eficaz, mas o efeito na frequência das crises de enxaqueca reduz com o tempo e após 12 semanas não há diferença significativa em relação ao sham. Isso também pode ser observado em outros dois estudos, o que pode indicar a necessidade de repetição da intervenção ETCC após determinados tempos. Principalmente considerando que essa redução da eficácia de forma tardia não foi observada em dois estudos distintos que aplicaram sessões de reforço. O uso de medicamentos permanece menor após 12 semanas, enquanto sham aumenta ainda mais o uso. Entretanto, foi possível perceber que em um estudo houve redução significativa na frequência de episódios de cefaleia e no uso de medicamentos aos 6 e 12 meses após a suspensão da medicação em pacientes que usaram medicação excessiva. Pautado nisso, os achados de nossa Revisão Sistemática de Literatura demonstraram que 85,8% dos estudos analisados defendem um efeito positivo da ETCC com redução no consumo de medicamentos tomados para controle de enxaquecas e a heterogeneidade dos protocolos de aplicação não parece influenciar negativamente seu efeito.

Portanto, dada a disparidade dos protocolos quanto ao número de aplicações, à sua frequência (diária, semanal, quinzenal ou mensal), ao intervalo de tempo entre as aplicações, nossos achados foram inconsistentes na defesa de um protocolo específico de ETCC que preveja resposta capaz de reduzir o consumo de medicamentos usados para controlar enxaquecas com ou sem aura. Em nosso estudo piloto, onde a zona alvo foi córtex motor primário, com cátodo à 1,5mA, por 10 aplicações distribuídas em 1 mês, foi possível observar que houve redução estatisticamente significativa no consumo de analgésicos imediatamente após o protocolo e após 30 dias de seu término, mostrando também diminuição do consumo geral de medicações para enxaqueca nesse mesmo período.

5 CONCLUSÃO

Com base nas condições de cada estudo e nas análises realizadas, foi possível concluir que:

- Mulheres com enxaqueca crônica com manifestação de dor unilateral à direita apresentam região frontal direita hiporradiante ($p=0,023$) e a região temporal direita hiperradiante ($p=0,023$) (em comparação aos mesmos pontos contralateral). Também observamos que os casos de enxaqueca com dor do lado direito diferem-se termograficamente dos casos com dor bilateral, apresentando diferença média de temperatura de $R7 < 0,001$ °C em relação ao R8 (com sensibilidade de 90% e especificidade de 80%) e que indivíduos com dor bilateral se diferenciam daquelas com queixa de dor à direita, onde R5 apresenta temperatura $<0,11$ °C em relação a R6 (com sensibilidade e especificidade de 80%). Não foi possível fazer comparações com casos com queixa de dor à esquerda devido ao pequeno tamanho da amostra;
- O perfil fisicofuncional de mulheres com enxaqueca crônica é constituído por dor com intensidade de $6,6 \pm 1,7$ em uma escala de 0 a 10, 13,5% apresentam pontuação da escala DGI inferior a 19 pontos o que infere alteração do equilíbrio com impacto na marcha e aumento do risco de quedas; escores baixos para queixas de cinetose e pânico e agorafobia, com mediana de 34 pontos (com pontuação de 0 a 100) e de 04 (com pontuação de 0 a 52), respectivamente; a qualidade de vida, se analisada isoladamente, apresenta os piores escores nos domínios psicológico e físico ($53,2 \pm 16,9$ e $60,2 \pm 17$, respectivamente). Contudo, ao correlacionar os aspectos uni ou multidimensionais da dor com a qualidade de vida, é possível verificar que os escores de dor pela EVA estão significativamente associados ao escore de qualidade de vida total pelo WHOQOL - BREF, e que, em média, para um ponto a mais na EVA, há redução de 6,3 pontos no escore de qualidade de vida;
- Oitenta e cinco por cento dos estudos analisados na revisão sistemática defendem um efeito positivo da ETCC com redução no consumo de medicamentos utilizados para controle de enxaquecas e a heterogeneidade dos protocolos de aplicação não parece influenciar negativamente seu efeito. Portanto, dada a inconformidade dos protocolos quanto ao número de aplicações, sua frequência (diária, semanal, quinzenal ou mensal), ao intervalo

de tempo entre as aplicações, nossos achados são inconclusivos na defesa de um protocolo específico de ETCC que preveja resposta de maior redução no consumo de medicamentos usados para controlar enxaquecas com ou sem aura;

- Os efeitos a curto prazo da ETCC demonstraram melhorias significativas em variáveis que compuseram o Diário da Dor (preenchidos por cada participante durante o mês precedente à cada avaliação) onde houve redução significativa da avaliação para a reavaliação 1 (24 h após o término das sessões), mantida na reavaliação 2 (30 dias após o término das sessões), no número de dias de dor em um mês ($p < 0,001$), número de ataques de enxaquecas ($p < 0,001$), tempo médio dos ataques ($p < 0,001$), número de analgésicos consumidos ($p < 0,001$), total de uso de medicação ($p < 0,001$) e na intensidade média de dor a redução foi significativa da avaliação para reavaliação 1 ($p = 0,036$) sendo que, na reavaliação 2 os valores ficaram semelhantes a níveis obtidos na avaliação ($p > 0,05$). Também observamos redução significativa da avaliação para a reavaliação 1, mantida na reavaliação 2, nos escores EVA ($p < 0,001$) (intensidade da dor) e mCTSIB ($p = 0,006$) (equilíbrio estático). Para o escore DGI (equilíbrio dinâmico), houve aumento significativo da avaliação para a reavaliação 1, mantido na reavaliação 2 ($p = 0,004$). Apesar dos escores de qualidade de vida não terem apresentado diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo, observou-se que maiores reduções dos escores da EVA da avaliação para a segunda reavaliação foram associadas a maiores aumentos do escore de qualidade de vida neste mesmo período ($r = -0,809$; $p = 0,028$).

Esses resultados contribuem para a compreensão sobre alterações psicofuncionais que a enxaqueca crônica impõe nas mulheres que a portam e nos permitem considerar a ETCC como uma abordagem eficaz no manejo desta condição, contribuindo assim para o avanço da prática clínica e do conhecimento científico nesse campo específico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKDAL, G. et al. Is Balance Normal in Migraineurs Without History of Vertigo? **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 49, n. 3, p. 419–425, mar. 2009.

AMIN, F. M. et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. **The Lancet Neurology**, v. 12, n. 5, p. 454–461, 1 maio 2013.

ANDRADE, E. M. DE et al. Neurochemical effects of motor cortex stimulation in the periaqueductal gray during neuropathic pain. **Journal of Neurosurgery**, v. 132, n. 1, p. 239–251, 1 jan. 2020.

ANTONACI, F. et al. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. **The Journal of Headache and Pain**, v. 12, n. 2, p. 115–125, 6 jan. 2011.

ANTONACI, F. et al. Frontal infrared thermography in healthy individuals and chronic migraine patients: Reliability of the method. **Cephalalgia**, v. 39, n. 4, p. 489–496, 10 jul. 2018.

ASHINA, M. et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. **The Lancet**, v. 397, n. 10283, p. 1505–1518, abr. 2021.

AURORA, S. K. et al. A link between gastrointestinal disorders and migraine: Insights into the gut–brain connection. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 61, n. 4, p. 576–589, abr. 2021.

BAPTISTA, A. F. et al. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC2-NIN-CP). **PAIN Reports**, v. 4, n. 1, p. e692, jan. 2019.

BASKIN, S. M.; LIPCHIK, G. L.; SMITHERMAN, T. A. Mood and Anxiety Disorders in Chronic Headache. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 46, n. s3, p. S76–S87, out. 2006.

BATSIKADZE, G. et al. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. **The Journal of Physiology**, v. 591, n. 7, p. 1987–2000, 22 fev. 2013.

BLUM, A. S. S. et al. Left- vs right-sided migraine: a scoping review. **Journal of Neurology**, v. 270, n. 6, p. 2938–2949, 7 mar. 2023.

BOURAS, N.; HOLT, G. **Psychiatric and behavioral disorders in intellectual and developmental disabilities**. England: Cambridge University Press, 2016.

BRADLEY, W. G. **Neurology in clinical practice**. Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2004.

BRIOSCHI, M. L.; LIN, T.; TEIXEIRA, M. Estudo da dor por imagem infravermelha. **Revista Dor**, v. 6, n. 3, p. 589–599, 2005.

BRUNONI, A. R. *et al.* Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 3, p. 175–195, jul. 2012.

BURNS, E.; CHIPCHASE, L. S.; SCHABRUN, S. M. Primary sensory and motor cortex function in response to acute muscle pain: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Pain**, v. 20, n. 8, p. 1203–1213, 23 fev. 2016.

BUSE, D. C. *et al.* Impact of Migraine on the Family: Perspectives of People With Migraine and Their Spouse/Domestic Partner in the CaMEO Study. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 91, n. 5, p. 596–611, maio 2016.

BUSE, D. C. *et al.* Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. **Cephalalgia**, v. 38, n. 10, p. 1622–1631, 7 ago. 2018.

CARVALHO, G. F. *et al.* Functional Balance Deterioration on Daily Activities in Patients With Migraine. **PubMed**, v. 97, n. 2, p. 90–95, 1 fev. 2018.

CARVALHO, G. F. *et al.* Physical therapy and migraine: musculoskeletal and balance dysfunctions and their relevance for clinical practice. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 24, n. 4, p. 306–317, jul. 2020.

CHAWLA, N. *et al.* Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ**, v. 376, p. e066084, 19 jan. 2022.

CHOI, K.-H.; NAKAMURA, M.; JANG, I.-S. Presynaptic Glycine Receptors Increase GABAergic Neurotransmission in Rat Periaqueductal Gray Neurons. **Neural Plasticity**, v. 2013, p. e954302, 1 set. 2013.

COSTA, G. C. *et al.* Effect of transcranial direct current stimulation and multicomponent training on functional capacity in older adults: protocol for a randomized, controlled, double-blind clinical trial. **Trials**, v. 21, n. 1, 19 fev. 2020.

D'AMICO, D. *et al.* Difficulties in work activities and the pervasive effect over disability in patients with episodic and chronic migraine. **Neurological Sciences**, v. 36, n. S1, p. 9–11, 1 maio 2015.

DALLA VOLTA, G.; ANZOLA, G. P.; DIMONDA, V. The Disappearance of the “Cold Patch” in Recovered Migraine Patients: Thermographic Findings. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 31, n. 5, p. 305–309, 1 maio 1991.

DALLA VOLTA, G. *et al.* Cathodal tDCS Guided by Thermography as Adjunctive Therapy in Chronic Migraine Patients: A Sham-Controlled Pilot Study. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 21 fev. 2020.

DIENER, H.-C. *et al.* Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. **Cephalalgia**, v. 39, n. 6, p. 687–710, 26 fev. 2019.

DRAKE, R.; A. WAYNE VOGL; ADAM. **Dorland's/Gray's Pocket Atlas of Anatomy E-Book**. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2008.

DRISLANE, L. E. *et al.* Improving characterization of psychopathy within the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM–5), alternative model for personality disorders: Creation and validation of Personality Inventory for DSM–5 Triarchic scales. **Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment**, v. 10, n. 6, p. 511–523, nov. 2019.

DRUMMOND, P. D.; LANCE, J. W. Extracranial vascular changes and the source of pain in migraine headache. **Annals of Neurology**, v. 13, n. 1, p. 32–37, jan. 1983.

DRUMMOND, P. D.; LANCE, J. W. Thermographic changes in cluster headache. **Neurology**, v. 34, n. 10, p. 1292–1292, 1 out. 1984.

ESKANDARI, Z. *et al.* Comparing the Efficacy of Anodal, Cathodal, and Sham Transcranial Direct Current Stimulation on Brain-derived Neurotrophic Factor and Psychological Symptoms in Opioid-addicted Patients. **Basic and Clinical Neuroscience Journal**, v. 10, n. 6, p. 641–650, 30 nov. 2019.

EVERS, S. *et al.* EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. **European Journal of Neurology**, v. 16, n. 9, p. 968–981, set. 2009.

FAUCI, M. A. *et al.* Medical infrared imaging – differentiating facts from fiction, and the impact of high precision quantum well infrared photodetector camera systems, and other factors, in its reemergence. **Infrared Physics & Technology**, v. 42, n. 3-5, p. 337–344, jun. 2001.

FORD, R.; FORD, K. Thermography in the Diagnosis of Headache. **Seminars in Neurology**, v. 17, n. 04, p. 343–349, 1997.

FREEMAN, K. *et al.* Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy. **BMJ**, v. 374, p. n1872, 1 set. 2021.

FREGNI, F. *et al.* Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 256–313, 26 jul. 2020.

FULLER-THOMSON, E.; JAYANTHIKUMAR, J.; AGBEYAKA, S. K. Untangling the Association Between Migraine, Pain, and Anxiety: Examining Migraine and Generalized Anxiety Disorders in a Canadian Population Based Study. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 57, n. 3, p. 375–390, 19 dez. 2016.

GALIANO, L. *et al.* Epidemiología de la migraña [Epidemiology of migraine]. **Rev Neurol**, v. 23, n. 122, p. 819–25, 1995.

GOADSBY, P. J. *et al.* Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 2, p. 553–622, abr. 2017.

HADDAD, D. S. *et al.* A new evaluation of heat distribution on facial skin surface by infrared thermography. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 45, n. 4, p. 20150264, abr. 2016.

HAMELSKY, S. W.; LIPTON, R. B. Psychiatric Comorbidity of Migraine. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 46, n. 9, p. 1327–1333, 13 out. 2006.

HENRY, P. *et al.* Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. **Neurology**, v. 59, n. 2, p. 232–237, 23 jul. 2002.

HOLSHEIMER, J. *et al.* The role of intra-operative motor evoked potentials in the optimization of chronic cortical stimulation for the treatment of neuropathic pain. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 10, p. 2287–2296, 1 out. 2007.

HUO, L. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Episodic Memory in Healthy Older Adults by Modulating Retrieval-Specific Activation. **Neural Plasticity**, v. 2020, p. 1–11, 5 dez. 2020.

IHS, HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). **Cephalalgia**, v. 33, n. 9, p. 629–808, 14 jun. 2013.

IHS, INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1–211, jan. 2018.

ILJAZI, A. *et al.* Dizziness and vertigo during the prodromal phase and headache phase of migraine: A systematic review and meta-analysis. **Cephalalgia**, v. 40, n. 10, p. 1095–1103, 29 abr. 2020.

IVERSEN, H. K. *et al.* Arterial responses during migraine headache. **The Lancet**, v. 336, n. 8719, p. 837–839, out. 1990.

JI, G.; NEUGEBAUER, V. Hemispheric Lateralization of Pain Processing by Amygdala Neurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 102, n. 4, p. 2253–2264, out. 2009.

JURNO, M. E. *et al.* Impacto da solicitação de tomografias computadorizadas cranianas na investigação diagnóstica da migrânea. **DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)**, v. 42, n. 3, 1 nov. 2016.

KARIMI, L. *et al.* The Migraine-Anxiety Comorbidity Among Migraineurs: A Systematic Review. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 18 jan. 2021.

KASHIMA, H.; IKEMURA, T.; HAYASHI, N. Regional differences in facial skin blood flow responses to the cold pressor and static handgrip tests. **European Journal of Applied Physiology**, v. 113, n. 4, p. 1035–1041, 14 out. 2012.

KESZTYÜS, D.; BRUCHER, S.; KESZTYÜS, T. Use of infrared thermography in medical diagnostics: a scoping review protocol. **ProQuest**, v. 12, n. 4, p. e059833, 2022.

KHAN, S. *et al.* Meningeal contribution to migraine pain: a magnetic resonance angiography study. **Brain**, v. 142, n. 1, p. 93–102, 26 dez. 2018.

KOSEK, E. *et al.* Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? **PAIN**, v. 157, n. 7, p. 1382–1386, 1 jul. 2016.

LAHIRI, B. B. *et al.* Medical applications of infrared thermography: A review. **Infrared Physics & Technology**, v. 55, n. 4, p. 221–235, jul. 2012.

LÁINEZ, M.; GARCÍA CASADO, A.; GASCÓN, C. Optimal management of severe nausea and vomiting in migraine: improving patient outcomes. **Patient Related Outcome Measures**, v. 4, p. 61, out. 2013.

LARGUS, S. **De Compositionibus Medicamentorum [The Compositions of Drugs]**. Wechel: Paris, France: In De Compositionibus Medicamentorum. Liber Unus, 1529. p. 3

LIEBETANZ, D. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. **Brain**, v. 125, n. 10, p. 2238–2247, 1 out. 2002.

LIPTON, R. B. *et al.* 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. 646–657, 12 jul. 2001.

LIPTON, R. B.; BIGAL, M. E. Migraine: Epidemiology, Impact, and Risk Factors for Progression. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 45, n. s1, p. S3–S13, abr. 2005.

LU, H.-J.; GAO, Y.-J. Astrocytes in Chronic Pain: Cellular and Molecular Mechanisms. **Neuroscience Bulletin**, v. 39, n. 3, 14 nov. 2022.

LUGO, M. *et al.* Sensory lateralization in pain subjective perception for noxious heat stimulus. **Somatosensory & Motor Research**, v. 19, n. 3, p. 207–212, jan. 2002.

MAGALHAES, C. *et al.* Comparison of machine learning strategies for infrared thermography of skin cancer. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 69, p. 102872, ago. 2021.

MALTA, D. C. *et al.* Noncommunicable diseases and the use of health services: analysis of the National Health Survey in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. suppl 1, 2017.

MANOLA, L. *et al.* Modelling motor cortex stimulation for chronic pain control: Electrical potential field, activating functions and responses of simple nerve fibre models. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 43, n. 3, p. 335–343, 1 jun. 2005.

MARCELINO, M. T. M. C. **Revisão Atualizada da Enxaqueca e do Seu Tratamento**. Dissertação de Mestrado—Universidade Beira Interior, Covilhã, Portugal: [s.n.], 2022.

MARTINS, R. DE A. **Ensaio sobre História e Filosofia das Ciências III**. 1. ed. [s.l.] Quamcumque Editum, 2023.

MARTORELLA, G. *et al.* Self-administered transcranial direct current stimulation for pain in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled study. **Brain Stimulation**, v. 15, n. 4, p. 902–909, jul. 2022.

MIYAJI, A.; HAYASHI, S.; HAYASHI, N. Regional differences in facial skin blood flow responses to thermal stimulation. **European Journal of Applied Physiology**, v. 119, n. 5, p. 1195–1201, 28 fev. 2019.

MOREIRA, M. N. *et al.* What are the Main Physical Functioning Factors Associated With Falls Among Older People With Different Perceived Fall Risk? **Physiotherapy Research International**, v. 22, n. 3, p. e1664, 7 mar. 2016.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **The Journal of Physiology**, v. 527, n. 3, p. 633–639, set. 2000.

NITSCHKE, M. A. *et al.* Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans. **The Journal of Physiology**, v. 553, n. 1, p. 293–301, nov. 2003.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, 11 abr. 2018.

OMS, O. M. DA S. **WHODAS II – Disability Assessment Schedule**. 2001. Disponível em: <<http://www.who.int/icidh/whodas>>.

ORNELLO, R. *et al.* Which is the best transcranial direct current stimulation protocol for migraine prevention? A systematic review and critical appraisal of randomized controlled trials. **Journal of Headache and Pain**, v. 22, n. 1, 27 nov. 2021.

PANIZZA, T. C. M.; RIBAS, J. L. C. Principais fármacos utilizados no tratamento da enxaqueca. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 12, n. 11, p. 153–169, 18 out. 2018.

PERES, M. F. P. *et al.* Cephalalgiphobia: a possible specific phobia of illness. **The Journal of Headache and Pain**, v. 8, n. 1, p. 56–59, 1 fev. 2007.

POMPILI, M. *et al.* Psychiatric comorbidity in patients with chronic daily headache and migraine: a selective overview including personality traits and suicide risk. **The Journal of Headache and Pain**, v. 10, n. 4, p. 283–290, 25 jun. 2009.

PREUSS, C.; KALAVA, A.; KING, K. **Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks**. In: StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

PRIORI, A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. **Clinical Neurophysiology**, v. 114, n. 4, p. 589–595, abr. 2003.

PUTTAGUNTA, M.; RAVI, S. Medical image analysis based on deep learning approach. **Multimedia Tools and Applications**, v. 80, p. 24365–24398, 6 abr. 2021.

RAHIMI, M. D. *et al.* Effectiveness of cathodal tDCS of the primary motor or sensory cortex in migraine: A randomized controlled trial. **Brain Stimulation**, v. 13, n. 3, p. 675–682, maio 2020.

RAJA, S. N. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. Articles in Press, n. 9, 5 ago. 2020.

RUOHONEN, J.; KARHU, J. tDCS possibly stimulates glial cells. **Clinical Neurophysiology**, v. 123, n. 10, p. 2006–2009, out. 2012.

SARMIENTO, C. I.; SAN-JUAN, D.; PRASATH, V. B. S. Brief history of transcranial direct current stimulation (tDCS): from electric fishes to microcontrollers. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 15, p. 3259–3261, 30 ago. 2016.

SILBERSTEIN, S. D. Migraine Symptoms: Results of a Survey of Self-Reported Migraineurs. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 35, n. 7, p. 387–396, jul. 1995.

SOLER, M. D. *et al.* Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. **Brain**, v. 133, n. 9, p. 2565–2577, 4 ago. 2010.

SPECIALI, J. G. Cefaleias. **Ciência e Cultura**, v. 63, n. 2, p. 38–42, 1 abr. 2011.

STAAB, J. P.; RUCKENSTEIN, M. J. Expanding the Differential Diagnosis of Chronic Dizziness. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 133, n. 2, p. 170, 1 fev. 2007.

STAGG, C. J. *et al.* Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 16, p. 5202–5206, 22 abr. 2009.

STEINER, T. J. *et al.* Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition). **The Journal of Headache and Pain**, v. 20, n. 1, 21 maio 2019.

STEPNIEWSKA, I. *et al.* Somatosensory input to the ventrolateral thalamic region in the macaque monkey: A potential substrate for parkinsonian tremor. **Journal of Comparative Neurology**, v. 455, n. 3, p. 378–395, 13 dez. 2002.

STOVNER, L. J. *et al.* The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. **The Journal of Headache and Pain**, v. 23, n. 1, 12 abr. 2022.

SWERDLOW, B.; DIETER, J. N. The Vascular “Cold Patch” is Not a Prognostic Index for Headache. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 29, n. 9, p. 562–568, out. 1989.

TEPPER, S. J. A Pivotal Moment in 50 Years of Headache History: The First American Migraine Study. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 48, n. 5, p. 730–731, maio 2008.

VADALOUCA, A. *et al.* Therapeutic Management of Chronic Neuropathic Pain: An Examination of Pharmacologic Treatment. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1088, n. 1, p. 164–186, 1 nov. 2006.

VINCENT, M. B. Fisiopatologia da enxaqueca. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 4, p. 841–851, dez. 1998.

WINSOR, T.; WINSOR, D. The Noninvasive Laboratory — History and Future of Thermography. **Angiology**, v. 36, n. 6, p. 341–353, jun. 1985.

XIONG, H.-Y.; ZHENG, J.-J.; WANG, X.-Q. Non-invasive Brain Stimulation for Chronic Pain: State of the Art and Future Directions. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 15, 26 maio 2022.

ZAPROUDINA, N. *et al.* Asynchronicity of Facial Blood Perfusion in Migraine. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e80189, 4 dez. 2013.

ZAPROUDINA, N. *et al.* Acral coldness in migraineurs. **Autonomic Neuroscience**, v. 180, p. 70–73, 1 fev. 2014.