

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO – NÍVEL MESTRADO**

ELDER MACHADO LEITE

**ALODINIA EM PACIENTES COM CEFALEIA EM SALVAS E
MIGRÂNEA**

**RECIFE/ PE
2012**

ELDER MACHADO LEITE

**ALODINIA EM PACIENTES COM CEFALÉIA EM SALVAS E
MIGRÂNEA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Colegiado da Pós-Graduação em Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como exigência final para obtenção do grau de Mestre em Neuropsiquiatria.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença - UFPE

RECIFE/ PE
2012

L533a Leite, Elder Machado.
Alodínia em pacientes com cefaleia em salvas e migrânea / Elder Machado Leite. – Recife: O autor, 2012.
60 folhas: il. ; 30 cm.

Orientador: Marcelo Moraes Valença.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2012.
Inclui bibliografia e anexos.

1. Cefaleia. 2. Dor Crônica. 3. Cefaleia Histamínica. 4. Exame Neurológico. I. Valença, Marcelo Moraes (Orientador). II. Título.

616.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2012-183)

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO
DO MESTRANDO ELDER MACHADO LEITE**

No dia 24 de agosto de 2012, às 9h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco os Professores: Valdenilson Ribeiro Ribas, Doutor Professor da Faculdade dos Guararapes, Hugo André de Lima Martins, Doutor do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e Sandra Lopes de Souza, Doutora Professora do Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram o Mestrando ELDER MACHADO LEITE, sobre a sua Dissertação intitulada **“ALODINIA EM PACIENTES COM CEFALÉIA EM SALVAS E MIGRÂNEA”**, orientado pelo professor Marcelo Moraes Valença. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Mestrando as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. Valdenilson Ribeiro Ribas	-----
Prof. Dr. Hugo André de Lima Martins	-----
Profª. Drª. Sandra Lopes de Souza	-----

Prof. Valdenilson Ribeiro Ribas

Prof. Dr. Hugo André de Lima Martins

Profª. Drª. Sandra Lopes de Souza
Presidente da Banca

Dedico esta dissertação a minha irmã,
Erika Machado Leite, que sempre
esteve ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Ana Paula De Ros, pela ternura e tranquilidade

Aos Estudantes do Grupo William Osler de Neurociências:

Aécio Geovane Cavalcanti Alves

Aline de Almeida Arruda

Ana Clara Carvalho de Oliveira

Anderson Menezes Cavalcante

Arlley Araujo Dedier Barbosa

Arthur Augusto de Araujo Pita

À Minha chefe:

Dona Bena

Ao guia:

Roberto Alcântara

Aos Professores:

Marcelo Viana

Hugo André de Lima Martins

Marcelo Moraes Valença

Valdenilson Ribeiro Ribas

E principalmente aos pacientes

“Sedare dolorem opus divinum est”.

(Hipócrates)

RESUMO

A dor é entendida como a manifestação de um dano real ou potencial que ameaça a integridade do indivíduo na dimensão física e na emocional. O seu significado e relevância são dados pela ressonância emocional que aquilata a graduação do sofrimento, em indivíduos diferentes, ou no mesmo em diferentes momentos. Atrelada a essa compreensão subjetiva da dor, existe ainda um fenômeno de sensação de dor causada por estímulos indolores, denominado alodinia, que é bastante prevalente em pacientes com migrânea. A cefalalgia é provavelmente a face mais comum da dor, de modo que sua prevalência foi de 95,3% em mulheres e de 90,8% em homens em um estudo epidemiológico de 1989 de Linet e Stewart. Neste grupo de cefalalgias são encontradas duas entidades que chamam a atenção: a migrânea por ser a segunda cefalalgia mais prevalente, e a primeira maior responsável por levar o paciente ao consultório, e a cefaleia em salvas, por sua intensidade tamanha. O objetivo deste estudo foi avaliar se a alodinia é um fenômeno relevante, prevalente nas cefaleias primárias. Esta pesquisa foi dividida em duas etapas: a primeira consistiu em uma revisão de literatura que possibilitou a realização de dois artigos de revisão, intitulados: *Pathophysiology of allodynia and primary headaches, a review* e *Allodynia in cluster headache patients: a review* e um artigo original com o título de: *Allodynia in migraine patients during inter critical period*. No artigo original, foram avaliados 31 pacientes pelo mesmo neurologista de janeiro a março de 2012, com idades entre 19 e 46 anos, sendo 8 com migrânea sem aura (MSA), 1 homem e 7 mulheres, e 23 com migrânea com aura (MCA), sendo 1 homem e 22 mulheres, de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Cefaleia, publicados em 2004. Foram utilizados os questionários PROCEFALEIA e o de avaliação de Alodínia. Cada paciente foi submetido a um completo exame físico e neurológico. Utilizou-se ainda na avaliação de alodínia um monofilamento SEMMES (10 g/cm²), e de tubos de ensaio com água a 10°C e a 50°C aos dermatômos V1, V2 e V3 do nervo trigêmeo, direito e esquerdo, e C5, C6, L3 e L5, direitos e esquerdos. Utilizou-se o Teste Exato de Fisher. Os artigos de revisão apresentaram uma prevalência relevante de alodinia em migranosos, e indeterminada em pacientes com cefaleia em salvas. No artigo original, observou-se uma associação relevante de alodínia aos pacientes com migrânea (38%) e também uma maior associação aos pacientes MSA (75%) comparados aos MCA (26,09%), $p = 0,0316$. Considerando todos os dados analisados, é possível concluir que a alodinia seja uma entidade clínica relevante e prevalente em migranosos e que, muitos dos seus mecanismos sejam compartilhados pela cefaleia em salvas e pela migrânea e, especificamente, mais prevalente na migrânea sem aura.

PALAVRAS-CHAVE: CEFALEIA, ALODINIA, MIGRÂNEA.

ABSTRACT

Pain is understood as the potential or real damage which threatens one's integrity in emotional or physical dimension. Its meaning or relevance is dictated by the emotional repercussions, which measures the grade of suffering in different individuals, or even in the same person at different moments. Bidden to this subjective comprehension, there is the phenomenon of pain due to non-painful stimuli. Named allodynia, which is rather prevalent in migraine patients. Cephalalgia is possibly the most common face of pain, in such a way that its prevalence was 95.3% in females and 90.8% in males, according to an epidemiological study by Linet and Stewart, published in 1989. Inside this group of headaches there are two entities that claim attention: migraine, as the second most prevalence cause of headache, and the first responsible to take the patient to the clinic, and cluster headache, because of its intensity. This study had as purpose to evaluate if allodynia was a relevant, a prevalent happening in such primary headaches. The research was built in two stages: the first as a literature review, which made possible the making of two review articles, namely: *Pathophysiology of allodynia and primary headaches, a review* and *Allodynia in cluster headache patients: a review*. Also it was made another original one entitled: Allodynia in migraine patients during inter critical period. The original article had 31 patients evaluated by the same neurologist from January to March, 2012. They were aged from 19 to 46 years old, 8 presenting migraine without aura (MNA), namely one man and seven women and 23 presenting migraine with aura (MWA), namely one man and 22 women, ACCORDING TO THE International Headaches Society criteria, published 2004. The Allodynia and the PROCEFALEIA questionnaires were used. Every one of the patients was evaluated in full physical and neurological examination. Also, those patients were evaluated to detect allodynia through the application of a SEMMES filament (10 g/cm²), a glass tube containing water at 10°C and at 50°C to the dermatomes V1,V2 and V3 of trigeminal nerve, right and left, and C5, C6, L3 and L5, also right and left. Fisher's Exact Test was the chosen statistical method. Those review articles had shown a relevant allodynia prevalence in migraineurs, but uncertain in cluster headache patients. The original article revealed a rather relevant association to migraineurs (38%), and a more important one in MNA (75%) compared to MWA (26.09%), $p = 0.0316$. In view of all those data, it is possible to conclude that allodynia is a relevant and prevalent entity in migraineurs, also much of its mechanisms are shared by migraine and cluster headache and it is explicitly more prevalent in MNA.

KEY-WORDS: HEADACHE, ALLODYNIA, MIGRAINE.

LISTA DE GRÁFICOS

Graphic 1- Allodynia complaint in migraine patients- it was evaluated by the Allodynia Evaluating Questionnaire in MWA and MNA patients at the headache clinic 53

Graphic 1- Allodynia physical test-it was performed with the SEMMES filament (10g/cm²), glass tubes with water at 10° Celsius and 50° Celsius 54

LISTA DE TABELAS

Table - Allodynia complaints, tested allodynia and photophobia in 31 migraineurs.	56
---	----

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1 INTRODUÇÃO	11
--------------	----

2 HIPÓTESES	20
-------------	----

3 OBJETIVOS	21
-------------	----

3.1 GERAL	21
-----------	----

3.2 ESPECÍFICOS	21
-----------------	----

4 METODOLOGIA	22
---------------	----

4.1 SUJEITOS & LOCAL:	22
-----------------------	----

4.2 CRITÉRIOS METODOLÓGICOS:	22
------------------------------	----

4.3 GRUPOS:	23
-------------	----

4.4 AVALIAÇÕES:	23
-----------------	----

4.4.1 ANAMNESE	23
----------------	----

4.4.2 EXAME FÍSICO GERAL E NEUROLÓGICO	24
--	----

4.3.2 AVALIAÇÃO DA ALODINIA	24
-----------------------------	----

4.4.4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO:	25
-------------------------------	----

5 APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS	26
----------------------------	----

REFERÊNCIAS	27
-------------	----

6 ARTIGO DE REVISÃO	31
---------------------	----

Pathophysiology of allodynia and primary headaches, a review	31
--	----

Abstract	32
----------	----

Resumo	32
--------	----

Introduction	32
--------------	----

Method	34
--------	----

Review	34
--------	----

Conclusion	37
------------	----

References	38
------------	----

7 ARTIGO DE REVISÃO PUBLICADO	40
-------------------------------	----

Allodynia in cluster headache patients: a review	41
Abstract	41
Resumo	41
Introduction	42
Method	42
Review	43
Relations among Allodynia and Cluster Headache	44
Conclusion	46
References	47

8 ARTIGO ORIGINAL 48

Allodynia in migraine patients during inter critical period 49

Abstract	49
Resumo	49
Introduction	50
Method	51
Results	53
Discussion	56
Conclusion	58
References	59

ANEXOS: A = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
B = Critérios diagnósticos de migrânea sem aura
C = Critérios diagnósticos de migrânea com aura
D= Questionário PRCEFALEIA
E= Questionário para avaliação de alodinia

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1 INTRODUÇÃO

A temática exige a definição clara dos fenômenos, cefaleia em salvas, cefaleia do tipo tensional, migrânea e alodínia, e o relacionamento dos mesmos. Cefalalgia primária de comportamento peculiar, a cefaleia em salvas se caracteriza por dores orbitárias, supraorbitárias e temporais, frequentemente insultando obsessivamente um único lado do crânio, durando de 15 a 180 minutos se não tratada. Comumente, associa-se a sinais de disfunção autonômica trigeminal, como lacrimejamento, miose, edema e ptose tarsal, apresentando-se em verdadeiras “salvas” de até oito ictus diários (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2004).

O caráter sazonal da cefaleia, com salvas meticulosamente insurgentes em determinadas épocas do ano, inclusive num mesmo horário do dia, denunciam seu possível envolvimento com os temporizadores do sistema nervoso, tornando a participação hipotalâmica bastante plausível. Em adendo, e rivalizando com a multiplicidade de teorias fisiopatológicas, encontra-se uma vastidão de sinonímia, sendo também chamada de cefaleia histamínica, enxaqueca vermelha, eritroprosopalgia de Bing, neuralgia ciliar de Harris, neuralgia enxaquecosa, neuralgia de Sluder, neuralgia petrosa, síndrome de Charlin, vasodilatação hemicefálica de Vallery-Radot, cefalalgia orbitária paroxística noturna, cefaleia agrupada ou “em cacho” (SANVITO, 1997). Representa aproximadamente 6% de todos os casos de cefaleia (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). Sua prevalência na população geral pode ser da ordem de 279 casos para 100.000 pessoas (TORELLI, BEGHI e MANZONI, 2005).

A cefaleia tensional, a mais comum cefalalgia entre todas, pode ser definida como a cefalalgia primária, geralmente em aperto, bilateral, sem náuseas ou vômitos, durando 30 minutos a 7 dias, com acusofobia ou fotofobia, mas não os dois últimos associadamente, que não piora com os esforços (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2004). E é dita episódica quando o doente apresenta menos que 180 dias ao ano ou menos que 15 dias ao mês com a dor, sendo crônica se apresentar 180 dias ou mais ao ano, ou 15 dias ou mais ao mês com dor (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2004).

A migrânea ou enxaqueca se define como cefalalgia primária, geralmente pulsátil, unilateral, moderada a grave, associada a acusofobia, fotofobia, agravada por esforços, frequentemente causando náuseas ou vômitos, durando entre 4 a 72 horas (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2004). Quando há disfunção cortical focal durando menos que sessenta minutos ocorrendo em até sessenta minutos a cefalalgia, então se designa de migrânea com aura (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2004). Quando tais disfunções corticais não ocorrem, se designa a migrânea sem aura (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2004).

Como a associação menos explorada na literatura é a de alodínia em cefaleia em salvas, este será o tipo de dor de cabeça mais estudado na revisão bibliográfica.

A alodínia pode ser descrita como dor que ocorre em resposta a um estímulo não doloroso (CAMPBELL, 2007). Segundo os relatos de Marmura, Abbas e Ashkenazi (2009), há uma significativa prevalência de alodínia em pacientes com cefaleia em salvas (49%).

Retornando à caracterização da cefaleia em salvas, esta tem início geralmente a partir dos 20 anos (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). Contudo, há relatos de início aos 8 e 11 anos, e mesmo aos 72 anos (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). A predominância no sexo masculino é outro traço marcante desta entidade patológica, com séries mostrando uma razão entre homens e mulheres de 5:1 (KUDROW, 1979). Kunkel (1982) descreveu uma razão de 9:1. Manzoni (1998) observou que tal razão vem diminuindo por motivos ainda desconhecidos.

Ainda na temática do gênero e, considerando as influências hormonais, é importante mencionar o caso de uma gestante de 32 anos com salvas, na qual a terapia com oxigênio foi ineficaz e houve melhora com lidocaína intranasal (GIRAUD e CHAUVET, 2008). Este caso traz questões de gênero e terapêutica relevantes, assim como sugere a lidocaína tópica como orientação nas gestantes com salvas, pois a droga não apresenta toxicidade significativa (GIRAUD e CHAUVET, 2008). Ao se encontrar diferença na predisposição genética, de acordo com o gênero, surge a possibilidade de uma herança mitocondrial para alguns tipos de cefaleia em salvas (TORELLI e MANZONI, 2003).

Referente aos casos familiares, existe o relato de dois novos casos de cefaleia em salvas em uma mesma família (LEONE, RIGAMONTI e BUSSONE, 2002). Torelli e Manzoni (2003) mostram que naquelas mulheres com casos familiares de cefaleia em salvas, a idade de início da mesma é significativamente menor, em relação àquelas sem casos familiares.

Quanto ao caráter, Silva e Joaquim-Neto (2003) relatam que na sua casuística apenas 19,35% dos pacientes a descrevem como pulsátil, sendo dita terebrante em 80,64% dos casos. A lateralidade é constante em 90,3% da casuística destes autores. Em um estudo realizado por Lance, o caráter em punhalada é relatado em um terço dos casos, sendo a alternância da lateralidade observada em 8,33% dos pacientes (*apud* SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003).

A localização da dor é descrita pela quase totalidade dos autores como retro-orbitária, supraorbitária e temporal (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). Entretanto, há relatos de dor em região posterior do crânio (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). Há também casos descritos com dor limitada ao maxilar e gengiva superior (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). Seria de interesse mencionar que mesmo a duração das crises ocorrendo entre 15 e 180 minutos de modo geral, existem descrições de salvas de 8 ou mais horas (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003).

Riederer *et al.* (2009) observaram alodínia como para-fenômeno em dois casos: uma primeira paciente de sexo feminino, de 42 anos, com alodínia em escalpo, hemotórax e membro superior direitos e, nos ataques mais severos, em todo o dimídio direito; uma segunda paciente de 47 anos, também de sexo feminino, com quadro clínico semelhante ao anterior. Tais autores sugerem que estes casos apontam para uma disfunção nas vias descendentes de modulação da dor. Estes dois casos apresentam fenomenologia semelhante aos pacientes que, após acidente vascular encefálico, quer isquêmico, quer hemorrágico, desenvolvem crises de dor fulgurante no dimídio parético. É chamada de Síndrome de Déjerine-Roussy ou “anestesia dolente”. De modo geral, a lesão se localiza no tálamo, em sua região ventro-pósterio-lateral (BASBAUM e JESSEL, 2003).

A falha na modulação central da dor e no sistema descendente de controle da dor pode ser decorrente de uma lesão das vias leminiscais mediais, ou de outras estruturas apontadas como moduladoras centrais da dor, como: a substância cinzenta periarquedutal, córtex somatossensorial, hipotálamo lateral, núcleo pré-tectal anterior e área tegmental lateral, núcleo magno da rafe, núcleo para-braquial,

locus coeruleus e os núcleos reticulares gigantocelular e para-gigantocelular (PRADO, 2001; TEIXEIRA, 2001). Estas estruturas enviam fibras nervosas às lâminas I, II e V de Rexed da medula espinhal, inibindo a dor (PRADO, 2001; TEIXEIRA, 2001). Há relato na literatura de um caso em que a dor, durante as crises mais intensas, se disseminava para o hemicrânio, pescoço, ombro e braço ipsilaterais, sendo sugerido que o caso representaria, pela duração e frequência, um novo tipo de cefaleia, diferente da cefaleia em salvas (KRABBE, 1986).

No mesmo tema da perversão dos sentidos, é oportuno lembrar que pode haver alodínia após lesões radiculares, no conjunto da dor neuropática e após anestesia peridural (RAMOS e GOMES, 2008). Pode a alodínia também ser provocada por injeção de fosfolipase A2 miotóxicas contida, por exemplo, no veneno da “*Bothrops asper*”, ou mesmo, no conjunto da neuralgia pós-herpética, esclerose múltipla, lesão medular e neuralgia do trigêmeo (CHACUR, 2004). Ladda *et al.* (2006) observaram, em uma série pequena de 16 pacientes com salvas, que tais pacientes apresentaram perversão da sensibilidade numa frequência significativa.

No tangente à frequência de crises, Silva e Joaquim-Neto (2003) descreveram que habitualmente o número de crises varia de 1 a 3 crises ao dia (59,28% dos casos) e que 34,33% dos pacientes do seu estudo apresentaram mais de três crises diárias. Entretanto, a frequência das crises pode ser variada, sendo descrito por Bogucki e Niewodniczy (1984) um caso com até 30 crises ao dia.

Ao avaliar os fatores atenuantes, é notório que alguns pacientes relatam melhora com a compressão da artéria temporal superficial ipsilateral, outros relatando alívio por exercícios rigorosos e pelo uso do oxigênio a 100% (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). Os pacientes com cefaleia em salvas se mostram ansiosos, hipercinéticos, irritáveis durante as crises, chegando alguns a bater com a cabeça contra a parede. Isto esclarece o porquê de já ter sido denominada de “cefaleia suicida” (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003).

Quanto aos fatores desencadeantes, a sensibilidade periódica ao etanol, restrita às salvas, conhecida como efeito “on-off” do álcool é o que mais chama a atenção. Na casuística de Silva e Joaquim-Neto (2003), 69,9% dos etilistas relatavam este fenômeno, inclusive com crises mais intensas. Há relatos de que vasodilatadores como a nitroglicerina, podem agravar as crises, sendo até mesmo usados para teste diagnóstico por alguns cefaliatras (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003).

Outros fatores desencadeantes são citados na literatura como o exercício físico, de acordo com Blau e Engel, o banho quente, a hipóxia em grandes altitudes e a elevação da temperatura ambiental (*apud* SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). Observando-se que os exercícios físicos são citados como deflagradores e como atenuantes (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). Novamente, o calor é reconhecidamente um agente vasodilatador, assim como há vasodilatação eletiva durante os exercícios (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003).

O Comitê de Bethesda já classificou tal cefaleia como “vascular”, e poderíamos supor então que ora os exercícios inicialmente aumentariam as dores por vasodilatação, na fase de aumento de débito cardíaco em crescente do exercício. Posteriormente os exercícios vigorosos funcionariam como indutores de vasoconstricção por hiperventilação, e assim atenuando as crises com a instalação da alcalose respiratória e vasoconstricção.

Neste ponto é interessante salientar a participação do hipotálamo na regulação da temperatura (GELFAND e DINARELLO, 1998). Deste modo, é o hipotálamo agente nos fenômenos periódicos e no controle térmico. Quanto aos casos com fatores inusitados associados causal ou incidentalmente à cefaleia em salvas, há o relato feito por Valença *et al.* (2007) de uma mulher que, 6 anos após sofrer eletrocussão por raio, desenvolvera crises com padrão de cefaleia em salvas.

E em relação à ocorrência de auras na cefaleia em salvas, 23% dos pacientes do estudo de Shürks *et al.* (2006) relataram aura com cefaleia em salvas. O mesmo ocorreu em 6% dos pacientes estudados por Silberstein *et al.* (2000) e em 14% daqueles da série de Bahra, May e Goadsby (2002). É relevante mencionar que alguns autores não têm encontrado esta associação de cefaleia em salvas e aura em suas pesquisas (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003).

Ao lançar novamente os olhares sobre a fisiopatologia de tal cefalalgia nota-se que muitas razões sugerem uma participação dos vasos neste processo. É fato que os vasoconstrictores, como derivados do ergot, triptanos, e mesmo o oxigênio em grandes concentrações, podem atenuar ou abolir uma salva, enquanto que vasodilatadores, como a nitroglicerina, podem causar salvas (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). Foram relatos interessantes os de Ekbom e Greitz, os quais descrevem estreitamentos vistos à angiografia no território carotídeo, após a emergência do vaso no crânio, concomitante à dilatação da artéria oftálmica (*apud* SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003).

Trabalhos como os de Horven *et al.* (*apud* SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003), demonstrando aumento do fluxo sanguíneo corneano, assim como elevação da temperatura da córnea, vêm trazer vulto aos dados pró-vasculares. Em adição ao relato, favorecendo a existência de “salvas sintomáticas” e fortalecendo as teorias pró-vasculares, um trabalho de Mjaset e Bjorn Russell (2010) cita um paciente cujas salvas foram aliviadas por descompressão vascular do nervo trigêmeo.

Na contracorrente, há os trabalhos de Brocke *et al.* (*apud* SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003), que não revelam alteração do fluxo sanguíneo no território carotídeo de pacientes com cefaleia em salvas. E numa tendência apaziguadora há a teoria de Lance (1993), na qual haveria inicialmente uma inversão do fluxo da artéria oftálmica ou constrição de seus ramos, havendo com o avançar da salva, um aumento do aporte sanguíneo e elevação da temperatura.

Variações sobre o tema fisiopatológico foram trazidas por teorias como aquela da origem álgica no seio cavernoso proposta por Sjaastad (1978), assim como por Hannerz (1989). Este último autor relata um caso que evoluiu para cura após remoção de um meningioma parasselar. Tal paciente iniciara aos 23 anos dores à esquerda da cabeça, duas vezes ao mês, com duração de 30 minutos, surgindo aos 28 anos injeção conjuntival, rinorreia, lacrimejamento, durando a salva 2 a 3 horas. Aos 40 anos surge a oftalmoplegia, levando ao diagnóstico do meningioma e remoção do mesmo. Este caso sugere que o “padrão” de cefaleia em salvas não é apanágio da cefaleia em salvas, assim como um número razoável de pacientes com tumores encefálicos apresentam cefaleias com padrão de migrânea ou cefaleia tensional.

Concernente aos possíveis “gatilhos” fisiopatológicos ou ao tema das salvas secundárias, Volcy e Tepper (2006) relatam a história de um paciente com 40 anos que iniciou um quadro de “nova” cefaleia com padrão em salvas. Este paciente viria a revelar papiledema, elevação da pressão liquórica na punção lombar e tomografias normais, compatíveis com hipertensão intracraniana idiopática ou doença de Nonne (SANVITO, 1997). Neste caso, pode-se questionar o papel da pressão intracraniana na fisiopatologia das salvas ou, pelo contrário, questionar mais uma vez a exclusividade do “padrão” de salvas para cefaleias primárias. Summ *et al.* (2009) identificaram uma maior frequência de salvas em portadores de alelos S ou Z para o gene SERPINA-1 da alfa anti-tripsina.

Quanto à participação como “origem” do sistema simpático, é prudente lembrar o relato de Lance (1993) de que após o bloqueio do gânglio estrelado, mesmo com uma síndrome de Horner, não ocorreu salva de dor. Entretanto, há o relato de Matharu e Goadsby (*apud* SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003) de que a secção completa do trigêmeo, do lado doloroso, em um paciente não teve impacto sobre as salvas.

Observa-se, do mesmo modo, quanto à participação simpática, nos estudos de Goadsby e Edvinsson (1993), o relato de elevação no sangue do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, colhido da jugular externa ipsilateral à dor, apenas durante as crises. Não foi observada, entretanto, esta elevação no período interictal. Este caso leva a suposição de que, apesar de haver uma relevante participação autonômica trigeminal, não haveria papel trigeminal como deflagrador da dor.

Ao refletir sobre a possibilidade de disfunções neurocognitivas em pacientes com salvas, inicialmente percebe-se que a maior parte dos trabalhos neste tema foi realizada em pacientes migranosos e com cefaleia tensional. Há estudos com o Inventário Multifásico da Personalidade de Minnesota em pacientes com salvas sem diferenças apreciáveis (MATHEW, 1992). Contudo, uma das áreas envolvidas provavelmente na fisiopatologia das salvas é o hipotálamo, que tem participação cada vez mais evidente nas disfunções neuropsiquiátricas. Isto se torna notório em trabalhos como os de Münte *et al.* (2008) que apontam o hipotálamo posterior como um dos alvos da estimulação encefálica profunda na terapêutica neuropsiquiátrica atual. Mais especificamente poderia ser mencionado o tratamento de cefaleia em salvas refratária com a estimulação encefálica profunda, no hipotálamo, em um paciente cujos sintomas foram aliviados por longo período e sem relevantes efeitos colaterais (MAY e LEONE, 2003). A tais trabalhos soma-se o de Caminero e Mateos (2009), no qual discorrem sobre SUNCT (“short-lasting unilateral neuralgiform cephalalgia with conjunctival injection and tearing” ou cefaleia unilateral, neuralgiforme, de curta duração com injeção conjuntival e lacrimejamento) e hipotálamo.

Evers (2005) relata declínio de memória durante as salvas, o qual é revertido na fase intercrítica. Identifica ainda maior propensão desses pacientes à ansiedade. Jorge *et al.* (1999) descrevem uma série em que há significativa perda na memória verbal, assim como elevados níveis de ansiedade nos pacientes com cefaleia em

salvas. Adamiak e Ferensztajn (1981) demonstram deficiência de memória e de velocidade de aprendizado e atenção, assim como níveis intelectuais discretamente superiores nestes pacientes.

Abarcando agora a terapêutica, o papel abortivo do oxigênio a 100% é enfático, destacando-se o sumatriptano e a ergotamina, assim como o uso tópico de lidocaína intranasal como outras alternativas (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). Na profilaxia, vêm sendo utilizados o verapamil, a prednisona e o lítio (SILVA e JOAQUIM-NETO, 2003). Ahmed (2000) descreve um caso de resposta favorável em salva na forma crônica com gabapentina. Já na série de casos de Caviness e O'Brien (1980), constituída de 13 pacientes, houve boa resposta em 93% dos pacientes à clorpromazina. Em adendo, observou-se em uma pequena série de 5 pacientes de Rozen (2001), uma boa resposta à olanzapina (80%). Respostas a terapêuticas não alopáticas como o kudzu, derivados do gênero *Pueraria*, foram relatadas por Sewell (2009).

A cefaleia em salvas tem uma característica particular que a fraterniza com a alodínia, a refratariedade à terapêutica. Tal observação associada aos relatos de comorbidade entre as duas condições, salvas e alodínia, assim como as semelhanças das teorias fisiopatológicas de modulação da dor, sugerem que pode haver realmente um partilhamento de mecanismos patogénéticos entre as duas entidades. Na alodinia associada às neuropatias, como na neuralgia pós-herpética, Schestatsky e Nascimento (2009) discutem que a refratariedade à terapêutica da dor neuropática está relacionada à ignorância sobre sua natureza. Deste modo, é enfática a necessidade de se demonstrar com relevância estatística a presença ou ausência de alodinia nos pacientes com cefaleia em salvas.

Algumas explicações são sugeridas para o fenômeno da alodinia. É sabido que lesões graves alteram em longo prazo o funcionamento dos nociceptores (BASBAUM e JESSEL, 2003). Após a repetição de estímulos táteis nocivos, os mesmos nociceptores passam a ser ativados por estímulos táteis, os quais eram inócuos inicialmente (BASBAUM e JESSEL, 2003). Este fenômeno, denominado de sensibilização, é mediado pela liberação de substâncias como a bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos, substância P, serotonina e acetilcolina. Essas substâncias atuam em populações diferentes de neurônios, mas de modo geral reduzem o limiar de ativação dos nociceptores (BASBAUM e JESSEL, 2003).

Algumas dessas substâncias, inclusive, ativam os nociceptores (BASBAUM e JESSEL, 2003).

Caminhando mais centripetamente na fisiopatologia da alodinia, os neurônios do corno dorsal têm suas respostas aumentadas, após estimulação repetida de fibras C (BASBAUM e JESSEL, 2003). Essas fibras liberam glutamato e estimulam os receptores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) nestes mesmos neurônios (BASBAUM e JESSEL, 2003). É a chamada sensibilização central, distinta daquela periférica descrita anteriormente. As alterações nesse caso também são em longo prazo (BASBAUM e JESSEL, 2003). Atingindo agora o tálamo, sabe-se que os circuitos centrais de processamento da dor, em pacientes com dor crônica, são diferentes daquelas em pessoas normais (BASBAUM e JESSEL, 2003). Experimentos em pacientes com dores crônicas mostram que a estimulação elétrica do tálamo pode causar intensa dor (BASBAUM e JESSEL, 2003). Esse dado corrobora este distúrbio de processamento talâmico (BASBAUM e JESSEL, 2003).

2 HIPÓTESES:

A associação de alodinia em pacientes com cefaleia em salvas e migrânea é relevante;

A associação de alodinia em pacientes com cefaleia em salvas e migrânea não é relevante.

3 OBJETIVOS:

3.1 GERAL:

Avaliar a associação de alodinia em pacientes com cefaleia em salvas e migrânea.

3.2 ESPECÍFICOS:

3.2.1 Identificar:

- 3.2.1.1 a associação de alodinia mecânica cefálica em pacientes com cefaleia em salvas e migrânea;
- 3.2.1.2 a associação de alodinia mecânica extra-cefálica em pacientes com cefaleia em salvas e migrânea;
- 3.2.1.3 a associação de alodinia térmica cefálica em pacientes com cefaleia em salvas e migrânea;
- 3.2.1.4 a associação de alodinia térmica extra-cefálica em pacientes com cefaleia em salvas e migrânea.

4 METODOLOGIA

4.1 SUJEITOS & LOCAL:

Foi realizado um estudo transversal, observacional, analítico e descritivo dos pacientes do ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) durante o período de janeiro a março de 2012. Os pacientes incluídos foram aqueles que preencheram critérios diagnósticos para os pacientes com migrânea com ou sem aura, segundo os critérios da Classificação Internacional de Cefaleias (Anexos B e C). Todos foram analisados quanto à presença ou ausência de alodinia.

4.2 CRITÉRIOS METODOLÓGICOS:

4.2.1 Quanto à abordagem: quantitativa e qualitativa. Houve transformação das variáveis categóricas em variáveis mudas ou numéricas (valores atribuídos: 1 e 0).

4.2.2 Quanto ao nível de investigação: até o momento, básica, podendo servir de base para trabalhos futuros com pesquisas aplicadas e trabalhos interventivos.

4.2.3 Quantos aos objetivos: exploratória, porque há poucos achados na literatura, envolvendo avaliação de alodinia em indivíduos com diferentes tipos de cefaleias; descritiva porque há necessidade de se descrever características dos sujeitos estudados para facilitar a representação, entendimento e futuramente, viabilizar estudos mais aprofundados na busca de tratamentos adequados para as cefaleias.

4.2.4 Quanto aos procedimentos de coleta: experimental – estudo de caso: experimental, pois possui a postura de controle de variáveis intervenientes, como gênero, idade, temperatura ambiente, etc.; estudo de caso, porque a amostra é muito pequena, não se permitindo fazer uma inferência à população de todos os pacientes com cefaleia.

4.2.5 Quanto às fontes: de campo e bibliográficas.

4.3 GRUPOS:

Esta pesquisa foi dividida em duas etapas: a primeira consistiu em uma revisão de literatura que possibilitou a realização de dois artigos de revisão, intitulados: *Pathophysiology of allodynia and primary headaches, a review* e *Allodynia in cluster headache patients: a review* e um artigo original com o título de: *Allodynia in migraine patients during inter critical period*. No artigo original, foram avaliados 31 pacientes pelo mesmo neurologista de janeiro a março de 2012, com idades entre 19 e 46 anos, sendo 8 com migrânea sem aura (MSA) , 1 homem e 7 mulheres, e 23 com migrânea com aura (MCA), sendo 1 homem e 22 mulheres, de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Cefaleia, publicados em 2004. Foram utilizados os questionários PROCEFALEIA (ANEXOS D) e o de avaliação de Alodínia (ANEXO E). Cada paciente foi submetido a um completo exame físico e neurológico. Utilizou-se ainda na avaliação de alodínia um monofilamento SEMMES (10 g/cm²), e de tubos de ensaio com água a 10°C e a 50°C aos dermatômos V1, V2 e V3 do nervo trigêmeo, direito e esquerdo, e C5, C6, L3 e L5, direitos e esquerdos. Utilizou-se o Teste Exato de Fisher.

4.4 AVALIAÇÕES:

Antes das coletas de dados, todos os sujeitos avaliados preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo A).

4.4.1 ANAMNESE

Cada paciente foi avaliado por meio de anamnese, composta por identificação, queixa principal e duração, história da doença atual, interrogatório sintomatológico, antecedentes pessoais fisiológicos e mórbidos, antecedentes familiares e condições socioculturais. Foi ainda aplicado o questionário de atendimento de pacientes com cefaleia, disponibilizado pelo projeto PROCEFALEIA, o qual se compõe de 23 perguntas relevantes na avaliação de uma cefaleia (ANEXO B).

4.4.2 EXAME FÍSICO GERAL E NEUROLÓGICO

Cada paciente foi avaliado com exame físico geral e neurológico. O exame neurológico foi composto de avaliação do nível de consciência, estado mental, nervos cranianos, força muscular, equilíbrio e marcha, reflexos e avaliação da sensibilidade. Para realizar o exame neurológico foram usados martelo de reflexos do tipo Babinski, estesiômetro, roda de Wartenberg, oftalmoscópio, diapasão de 128 Hz, figuras de Ishihara de avaliação de discromatopsias.

4.3.2 AVALIAÇÃO DA ALODINIA

4.4.3.1 A avaliação da alodinia foi realizada de duas formas: com Monofilamento de 10 gramas (SEMMES) por centímetros quadrados e com estímulos térmicos (tubos de ensaio contendo água a 10°C e à 50°C, cuja temperatura foi medida no momento do teste com termômetro de coluna de mercúrio de amplitudes que vão de -10°C a +50°C) nos territórios da primeira (V1), segunda (V2) e terceira (V3) divisões do nervo trigêmeo direito e esquerdo (1 centímetro acima do supercílio e cinco centímetros lateralmente à linha média da face para V1, 0,5 centímetros acima da borda superior do lábio superior e 5 centímetros lateralmente à linha média da face para V2, 3 centímetros abaixo da borda inferior do lábio inferior e 5 centímetros lateralmente à linha média da face para V3). Também serão avaliados os territórios de C5 (superfície lateral do ombro), C6 na superfície dorsal da mão, próximo à base do 1º quirodáctilo (tabaqueira anatômica), L3 (superfície ventral da coxa, 10 centímetros acima da borda superior da rótula, na linha média da coxa) e L5 (superfície ventral do terço distal da perna, 3 cm lateralmente à linha média da perna). Por meio deste exame foi avaliada a ausência ou presença de sensação de dor nos pacientes, de modo a identificar a presença ou ausência de alodinia em cada grupo.

4.4.3.1.1 com o monofilamento e com o questionário de avaliação de alodinia – identificou-se a prevalência de alodinia mecânica cefálica em pacientes com migrânea;

4.4.3.1.2 com o monofilamento e com o questionário de avaliação de alodinia – avaliou-se a prevalência de alodinia mecânica extra-cefálica em pacientes com migrânea;

4.4.3.1.3 com o estímulo térmico e com o questionário de avaliação de alodinia – identificou-se a prevalência de alodinia térmica cefálica em pacientes com migrânea;

4.4.3.1.4 com o estímulo térmico e com o questionário de avaliação de alodinia - a prevalência de alodinia térmica extra-cefálica em pacientes com migrânea.

Os pacientes responderam ao questionário para avaliação de alodinia (ANEXO C) relativo ao período em que estavam com crises de cefaleia (migrânea), que lhes foi fornecido no ambulatório na primeira consulta e devolvido no mesmo ambulatório após o primeiro episódio de cefaleia. Considerou-se alodinia qualquer resposta positiva ao questionário.

Na anamnese, o exame físico geral e o exame neurológico com avaliação da presença de alodinia foram realizados pelo mesmo médico examinador e com os mesmos instrumentos em todos os pacientes. Os pacientes que apresentaram passado de diagnóstico de acidente vascular encefálico, herpes zoster, queimaduras de terceiro grau, diabetes *melitus*, amputação de membros e hérnia de disco serão excluídos do estudo. Os três grupos de pacientes (migrânea com aura e migrânea sem aura) foram comparados entre si, em relação a todas as variáveis incluídas na avaliação da alodinia.

4.4.4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO:

Os dados foram analisados pelo teste Exato de Fisher, com $p < 0,05$, expressos em percentuais e o programa utilizado foi o BIOSTAT.

5 APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS

A elaboração desta dissertação foi na forma de artigos científicos, conforme “Proposta para apresentação de Dissertação/Tese nos Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE”, baseada em Souza MSL. Guia para redação e apresentação de teses. Editora Coopmed, 2ª Ed., 2002. Dessa forma, ela foi estruturada em quatro seções: Considerações iniciais; Artigo de Revisão 1; Artigo de Revisão 2 e Artigo Original.

O Artigo de Revisão, intitulado “Pathophysiology of allodynia and primary headaches, a review”, foi escrito em formato de artigo de atualização, uma revisão da literatura brasileira e estrangeira sobre os estudos fisiopatológicos em pacientes com presença de alodínia e cefaleias primárias. Foram também revisados os estudos sobre a fisiopatologia da alodinia, para analisar a relevância da dor crônica e alodinia na prática clínica, principalmente dores de cabeça.

O **Artigo de Revisão Publicado**, intitulado “*Allodynia in cluster headache patients: a review*”, é o estudo da revisão da literatura nacional e internacional sobre alodinia em pacientes com cefaleia em salvas para estabelecer o valor da quantidade de dados e sua relevância. Também foi realizado uma revisão utilizando os termos “alodínia” e “cefaleia em salvas” através dos periódicos da CAPES, abordando os estudos mais relevantes e relativos à esta associação.

O **Artigo de Original**, intitulado “Allodynia in migraine patients during inter critical period”, é o estudo sobre a comparação do desempenho na avaliação neurológica, da alodinia em pacientes com migrânea no período intercrítico. Também foi estudado a prevalência de queixas de alodinia e de alodinia no exame físico em pacientes com migrânea com e sem aura para inferir a relação entre ambos com o questionário de avaliação da alodínia e o PROCEFALEIA.

Este estudo faz parte da linha de pesquisa em Neurologia do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE – Níveis de Mestrado e Doutorado.

REFERÊNCIAS

- Adamiak G, Ferensztajn J. Selected psychological studies in Horton's headache. *Neurol Neurochir Pol.* 1981; 15(2): 161-166.
- Ahmed F. Chronic cluster headache responding to gabapentin: a case report. *Cephalalgia* 2000; 20: 252-253.
- Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 58: 354-361.
- Basbaum AI, Jessell TM. A percepção da dor. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Princípios da Neurociência*. 4 ed. São Paulo: Manole; 2003. p. 472-491.
- Bogucki A, Niewodniczy A. Case report: chronic cluster headache with unusual high frequency of attacks. Differential diagnosis with CPH. *Headache* 1984; 24(3): 150-151.
- Caminero AB, Mateos V. The hypothalamus in SUNCT syndrome: similarities and differences with the other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Rev. Neurol.* 2009; 49(6): 313-320.
- Campbell WW. O sistema sensorial. In: Campbell WW. DeJong O *Exame Neurológico*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 357-362.
- Caviness VS, O'brien P. Cluster headache: Response to Chlorpromazine. *Headache* 1980; 20: 128-131.
- Chacur M. Efeito nociceptivo induzido por fosfolipases A2 (FLA2 variantes Lys 49 e Asp 49) isoladas do veneno de serpentes *Bothrops asper*: caracterização dos mecanismos centrais e determinantes moleculares. São Paulo, 2004. 195p. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2004.
- Evers S. Cognitive processing in cluster headache. *Curr Pain Headache Resp.* 2005; 9(2): 109-112.
- Gelfand JA, Dinarello CA. Febre e Hipertermia. In: Fauci AS, et al. *HARRISON MEDICINA INTERNA*. 14. ed. Rio de Janeiro: McGraw- Hill; 1998. p. 94-98.
- Giraud P, Chauvet S. Cluster headache during pregnancy: case report and literature review. *Headache* 2008; 49(1): 136-139.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. Evidence of trigeminovascular activation in man during acute cluster headache. *Cephalalgia* 1993; 13 (suppl. 13): 30.

Hannerz J. A case parasellar meningioma mimicking cluster headache. *Cephalalgia* 1989; 9: 265-269.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. International Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Second edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl. 1): 1-160.

Jorge RE, *et al.* Cluster headache: association with anxiety disorders and memory deficits. *Neurology* 1999; 53(3): 543-547.

Krabbe AA. Cluster headache: a review. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 1–9.

Kudrow L. Cluster headache: diagnostic management. *Headache* 1979; 19(3): 142-150.

Kunkel RS. Classification of cluster headache. Clinical features of episodic cluster headache. In: *Cluster Headache. A comprehensive Course*. New Orleans: American Association for the Study of Headache; 1982; 8p.

Ladda J, *et al.* Quantitative sensory testing in cluster headache: increased sensory thresholds. *Cephalalgia* 2006; 26: 1043-1050.

Lance JW. Mechanism and management of headache. 5. ed. London: Butterworths, Heinemann; 1993. pp. 133 e 188.

Leone M, *et al.* Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: a 3-year follow-up. *Neurol Sci.* 2003; 24(suppl 2): 143-145.

Leone M, Rigamonti A, Bussone G. Cluster headache sine headache: two new cases in one family. *Cephalalgia* 2002; 22: 12-14.

May A, Leone M. Update on cluster headache. *Curr Opin Neurol.* 2003; 16: 333-340.

Marmura MJ, Abbas M, Ashkenazi A. Dynamic mechanical (brush) allodynia in cluster headache: a prevalence study in a tertiary headache clinic. *J Headache Pain* 2009; 10: 255–258.

Mathew NT. Cluster headache. *Neurology* 1992; 42: 22-30.

Mjaset C, Bjorn Russell M. Secondary chronic cluster headache due to trigeminal nerve root compression. *Acta Neurol Scand.* 2010.

Munte TF, *et al.* Contribution of subcortical structures to cognition assessed with invasive electrophysiology in humans. *Front Neurosci* 2008; 2(1): 72-78.

Prado WA. Neurofisiologia e Neuroquímica da Dor Aguda e Crônica. In: Camargo-Filho A. DOR DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. São Paulo: Roca; 2001. p.1-5.

Ramos GC, Gomes ECO. Dolor neuropático después del trauma com aguja de epidural. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2008; 58(4): 380-386.

Riederer F, *et al.* Cutaneous allodynia during cluster headache attacks. *Cephalalgia* 2009; 29: 796-798.

Rozen TD. Olanzapine as an Abortive Agent for Cluster Headache. *Headache* 2001; 41: 813-816.

Sanvito WL. Síndromes Neurológicas. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 1997. p. 238-241.

Schestatsky P, Nascimento OJM. What do general neurologists need to know about neuropathic pain? *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2009; 67(4): 1175-1176 .

Schürks M, *et al.* Cluster headache: Clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache* 2006; 46(8): 1246-1254.

Sewell RA. Response of cluster headache to kudzu. *Headache* 2009; 49: 98-105.

Sjaastad O. Pathogenesis of the cluster headache syndrome. *Study Headache* 1978; 6: 53-64.

Silberstein SD, *et al.* Cluster headache with aura. *Neurolog* 2000; 54: 219-221.

Silva WF, Joaquim-Neto C. Cefaléia em Salvas. In: Silva WF. Diagnóstico das Cefaléias. São Paulo: Lemos; 2003. p. 141-205.

Summ O, *et al.* Cluster headache and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Cephalalgia* 2009; 1-5.

Teixeira MJ. Fisiopatologia da Dor Neuropática. In: Camargo-Filho A. DOR DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. São Paulo: Roca; 2001. p.7-42.

Torelli P, Beghi E, Manzoni GC. Cluster headache prevalence in the Italian general population. *Neurology*. 2005; 64(3):469-474.

Torelli P, Manzoni GC. Clinical observations on familial cluster headache. *Neurol Sci.* 2003; 24: 61-64.

Valença MM, *et al.* Cefaléia em salvas em uma mulher que foi previamente atingida por raio: fisiopatologia do período latente. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2007; 65(2A): 352-354.

Volcy M, Tepper SJ. Cluster-like headache secondary to idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2006; 26: 883-886.

ARTIGO DE REVISÃO

Pathophysiology of allodynia and primary headaches, a review

Elder Machado Leite^{1}; Hugo André de Lima Martins²; Marcelo Moraes Valença³.*

Abstract – The presence of allodynia in many important syndromes, such as neuropathic pain, cluster headache, tensional headache and migraine suggests some degree similarity in terms of pathophysiology. Literature is bursting with many pathophysiology studies which unite allodynia, cluster headache and migraine, as the inflammatory mechanisms, the neurovascular phenomenon, the peripheral and central sensitization of pain perceptive areas. There is a relevant prevalence of allodynia in migraine patients, and possibly also in cluster headache. Lastly, those data suggest the need for more understanding of allodynia mechanisms to improve the therapeutics for those primary headaches.

Key Words: allodynia, nociceptors, chronic pain, headache, cluster and migraine.

Fisiopatologia da alodínia e das cefaleias primárias, uma revisão

Resumo – A presença da alodinia em muitas síndromes importantes como a dor neuropática, cefaleia em salvas, cefaleia tensional e migrânea sugere algum grau de similaridade em termos de patofisiologia. A literatura está repleta de estudos fisiopatológicos que unem alodinia, cefaleia em salvas e migrânea, como mecanismos inflamatórios, o fenômeno neurovascular, a sensibilização periférica e central das áreas de percepção da dor. Há uma grande prevalência de alodinia em migrânicos, e possivelmente em pacientes com cefaleia em salvas. Finalmente, estes dados sugerem a necessidade de maior compreensão dos mecanismos da alodinia para melhorar a terapêutica destas cefaleias primárias.

Palavras Chave: alodínia, nociceptores, dor crônica, cefaleia, salvas e migrânea.

Study conducted in the postgraduate degree in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil. ¹ Master student in Neuropsychiatry, UFPE, ² Doctor in Neuropsychiatry, UFPE, ³ Post-Doctor in Neurosurgery, National Institutes of Health (Visiting Fellow, 1983-1987; 1990), USA, University of London (Neurosurgery, 1995).

***Elder Machado Leite** – Rua Doutor Jardim, 270/ Ap. 1-A - Bairro: Santo Antônio - CEP: 55.290-000. Garanhuns/PE - E-mail: elderneuropsiquiatria@hotmail.com

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Introduction

Chronic pain is a more than significant matter to present medicine, and it is becoming rather prevalent for many reasons, such as the aging of population, the modern sedentary men's way of life. There are studies referring a prevalence of 7% to 40% for chronic pain, and with 8% characterized as intense and tenacious¹. And one third of Brazilians, in epidemiological researches consider themselves to have daily activities compromised by it¹.

In our history, pain has been a very common companion, and its figure remains as a natural or even deserved and earned penalty for anything we have done wrong. For instance, in English the word "pain" is a corrupt from Latin "poena", which means punishment².

Acute pain has a very important role in preventing and lessening somatic damages. On the other hand, chronic pain, defined as a six months or more lasting pain, has no biological value, and becomes the disease itself³. This last entity can bring much suffering and losses to the individual, and its intensity has no relation with the primary cause³. The constant painful feeling in chronic forms is as harmful as the absence of the feeling itself. For illustration, in congenital insensitiveness to pain, as in s Hereditary Autonomic Sensitive Neuropathy type V, the patient may suffer serious injuries without seeking for proper medical care. And the outcome may be disastrous⁴.

Amid the various definitions in algology, allodynia is defined as the painful sensation due to non-painful stimuli⁵. It may be due to mechanical stimuli and to thermal stimuli⁶. The presence of allodynia in many important syndromes, such as neuropathic pain, cluster headache, tensional headache and migraine suggests some degree of similarity in terms of pathophysiology.

Method

In order to evaluate the theories and most relevant information on allodynia, a review was made using the terms “allodynia”, “pain”, “chronic pain”, “nociceptors” and “headache” through the CAPES periodics, accessing the most relevant studies regarding to this matter, until July, 2012. The scrutiny used in this review developed a methodological assessment as follows: 1- to observe studies on the pathophysiology of allodynia; 2- to analyze the relevance in of chronic pain and allodynia in clinical fields, principally headaches.

Review

In general terms, the acute harm to tissues activate nociceptors (fibers Type C or A-delta), and the inflammatory agents released by lesion activate the silent nociceptors, causing hyperalgesia⁷. When pain is persistent enough, the mechanisms of neurogenic inflammation commonly is present, and there is an up regulated number of receptors in nociceptors. It generates an increased sensitivity to painful stimuli⁷. As allodynia is considered a special case of hyperalgesia, this mechanism is in the gist of its pathophysiology⁷.

There are many studies on specific neurotransmitters associated to allodynia. The facilitator role in central perception of pain displayed by serotonin receptors is also relevant to understand the phenomenon. For illustration, in experimental mice lacking serotonin transporter, the allodynia is attenuated⁸. According to one study, the presence of serotonin in peripheral tissues is relevant to the maintenance of allodynia⁹. Other suggests that spinal Gama Aminobutyric Acid (GABA) mediate the suppressive effect on thermal and tactile allodynia¹⁰. And that GABA agonists may be useful on the treatment of neuropathic pain¹⁰.

Turning to an inflammatory point of view, it is known that proinflammatory cytokines that participate in the harmful process may originate from immune, neuronal and even glial cells¹¹. Indeed, they do display triggering short and long-term effects, as chronic hyperexcitability and changes in phenotypic expression of nociceptors, abnormal processing of noxious signals and exacerbation of pain process¹¹.

Also, cytokines as Interleukin 1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor α (TNF α), amongst the first to be produced after a damage and stimulate sensorial neurons, cause production of cytokines, prostanoids, chemokines, neurotrophins, nitric oxide, lipids, adenosine triphosphate (ATP), and also members of the complement pathway¹¹. Those substances cause glial cell proliferation, and even a hypertrophy of those cells in the central nervous system¹¹. Furthermore, those very cells release relevant proinflammatory cytokines, TNF α , IL-1 β , and IL-6, forming a complex net of independent activation¹¹. Therefore, the inflammatory role is a most relevant one in chronic pain.

It is worth to refer that one author used transplant of chromaffins cells in animal models to enhance the opioid receptors and the adrenergic amino receptors activity, and doing so, preventing secondary allodynia¹². This effect was reverted by opioid antagonism by naltrexone and non-selective α -2 adrenoceptor antagonist rauwolscine¹².

Also, in the dorsal horn, the neurons repeatedly stimulated by C fibers through glutamate, which act on N-metil-D-aspartate (NMDA) receptors increase their response, effect named “wind up”¹³. And it is a long term modification, working as a “pain memory”¹³.

Some cortical areas are particularly meaningful to pain perception, such as the anterior cingulate gyrus, involved in emotional relevance of pain, and the insula, that integrates the sensitive and emotional aspects of pain¹³. Actually, a lesion to this last region may produce pain indifference, in which the individual feels pain, but shows no emotional response to it¹³. Chronic pain causes grey and white-matter alterations, such as grey-matter reductions in cingulate cortex, insula and orbitofrontal cortex¹⁴. It seems that the modulation of pain and its disturbs rise from the nociceptors to the cortex.

If one turns to the relation between allodynia, and primary common headaches, such as migraine, or even uncommon ones as cluster headache, it is relevant to mention the shared pathophysiology. Migraine defined as a primary and prevalent headache, according to the criteria of the International Headache Society (IHS), predominantly unilateral, moderate to intense pain, associated with

photophobia, osmophobia, acusophobia, nausea and vomiting in most patients. Cluster headache (CH) is defined as the primary cephalalgia which lasts 15 to 180 minutes, sited around the orbit (peri-orbital, temporal and in frontal areas), usually afflicting the same side of the head cluster after cluster, obsessively, with autonomic trigeminal dysfunction (tearing, conjunctival injection, rhinorrhea, localized sweating, eyelid edema, ptosis)¹⁵.

Migraine has a prevalence of 10%, thus, a relevant cause of headache¹⁶. Its incidence ranges from 1.37 per hundred thousand people in the United States of America, to 3.7 per thousand people in Denmark¹⁷.

In migraine there are increased excitatory amino acids (glutamate, aspartate), inorganic phosphorus, and adenosine 5'- diphosphate (suggestive of mitochondrial malfunction)¹⁸. Nevertheless, it has a decreased phosphocreatine and intra-cellular magnesium (during the crisis)¹⁸. In positrons emission tomography it is found an increased blood flow in cingulate cortex and mesencephalon in the opposite side of pain, suggesting the existence of an actual "generating migraine center" that affects the modulating mechanisms of nociception in the migraineur's brain¹⁹. Gathering those data, one finds a highly excitable brain, which presents an altered routine to deal with pain¹⁸.

It was found a relevant prevalence of allodynia in migraineurs, mostly in chronic and with aura types²⁰. It may suggest a degree of brotherhood between those entities in pathophysiology involving descending pathways which modulate the perception of pain.

The prevalence of allodynia in CH patients according to Marmura et al. was 49%, and 40% according to Ashkenazi et al^{21,22}. More realistically, one review points clearly the small number of prevalence studies devoted to this association, and the need for larger series to put this relation to test²³.

Then again, in migraine, another author found 53% of patients referring allodynia, emphasizing a relevant matter to make allodynia questions a routine for headache patients²⁴.

Concerning to type of allodynia in migraine, one study compared the prevalence of allodynia in migraineurs testing the static allodynia (due to pressure) and kinetic allodynia (brush allodynia, tested by brushing a gauze on skin areas), concluding that the static kind test to be more sensitive indicator of allodynia then the kinetic one²⁵.

Endothelin, a vasoconstrictor, is involved in migraine and cluster headache pathophysiology, and the neurogenic inflammation is also present in migraine and allodynia pathophysiology, according to a review study²⁶. The same study revises the role of serotonin in migraine²⁶. And it is also most important in allodynia pathophysiology⁸. One author states that in migraine and cluster headache the brain is the primary site of the pathophysiologic phenomena, and the neurovascular theory suppresses the vascular one, laying as epiphenomena the vessel changes²⁷.

Conclusion

Finally, the literature is pullulating with data that suggest a relation in pathophysiology among those primary headaches and allodynia. The serotonin role in allodynia has a parallel with the serotonin role in migraine, and the inflammatory aspect is also shared also by those entities. Thus, it is reasonable to suggest that the mechanisms underlying those clinical entities may be similar or shared, and that the understanding of those similarities may lead to a more effective therapeutic approach.

References

1. Teixeira MJ, Kraychete D, Guimarães C. Epidemiologia clínica da dor. In: Teixeira MJ. DOR MANUAL PARA O CLÍNICO. São Paulo: Editora Atheneu; 2006: 1-8.
2. Ferreira PEMS. Dor Crônica – Avaliação e Tratamento In: Camargo-Filho A. DOR DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. São Paulo: Roca; 2001: 43-52.
3. Costa CA, Santos C, Alves P, Costa A. Dor Oncológica. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2007; XIII (6): 855-867.
4. Nascimento SP, *et al.* Complicações Osteoarticulares da Analgesia Congênita. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde. 2008; 35 (1): 57-61.
5. Campbell WW. O sistema sensorial. In: Campbell WW. DeJong O Exame Neurológico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 357-362.
6. Oliveira RAA. Exame Neurológico do Paciente com dor. In: Camargo-Filho A. In: Teixeira MJ. DOR MANUAL PARA O CLÍNICO. São Paulo: Editora Atheneu; 2006: 53-58.
7. Teixeira MJ. Fisiopatologia da Dor Aguda e Crônica. In: Camargo-Filho A. In: Teixeira MJ. DOR MANUAL PARA O CLÍNICO. São Paulo: Editora Atheneu; 2006: 9-24.
8. Neils H, *et al.* Serotonin transporter deficiency protects mice from mechanical allodynia and heat hyperalgesia in vincristine neuropathy. Neuroscience Letters. 2011; 495 (2): 93-97.
9. Chaparro BG, Iglesias PB, Corral GC, González HR, Soto VG. Role of 5-HT 4, 5-HT 6, AND 5-HT7 receptors in developmental and maintenance of secondary mechanical allodynia and hyperalgesia. Pain. 2011; 152 (3): 687-697.
10. Malan TP, Mata HP, Porreca F. Spinal GABA (A) and GABA(B) receptors pharmacology in rat model neuropathic pain. Anesthesiology. 2002; 96 (5): 1161-1167.
11. Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citokynes and Pain. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2011; 61 (2): 255-265.
12. Tututi MA, González VS, Colín RD. Chromaffin cell transplant in spinal cord reduces secondary allodynia induced by formalin in the rat. Role of opioid receptors and α 2-adrenoceptors. European Journal of Pharmacology. 2011; 668 (1): 147-154.
13. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. A percepção da dor. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Princípios da Neurociência. São Paulo: Manole; 2003: 472-491.
14. Brodal P. Pain. In: Brodal P. The Central Nervous System – Structure and Function. New York: Oxford University Press; 2010: 204-214.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 8 (Suppl. 7): 1-96.
16. Silva WF, Joaquim-Neto C. Migrânea. In: Silva WF. Diagnóstico das Cefaleias. São Paulo: Lemos; 2003: 35-116.
17. Krymchantowski AV. Migrânea ou Enxaqueca. In: Krymchantowski AV. Condutas em Cefaléia - Avaliação e Tratamento. São Paulo: Lippincott Williams and Wilkins; 2008: 33-87.

18. Krymchantowski AV. Migrânea ou Enxaqueca. In: Krymchantowski AV. *Conduas em Cefaléia - Avaliação e Tratamento*. São Paulo: Lippincott Williams and Wilkins; 2008; 33-87.
19. Weiller C *et al*. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine*. 1995; 1: 658-660.
20. Lovati C, D'Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009; 9 (3): 395-408.
21. Marmura MJ, Abbas M, Ashkenazi A. Dynamic mechanical (brush) allodynia in cluster headache: a prevalence study in a tertiary headache clinic. *J. Headache Pain* 2009; 10: 255-258.
22. Ashkenazi A, Young WB. Dynamic mechanical Allodynia in Cluster Headache. *Headache*. 2004; 44: 1010-1012.
23. Leite EM, Martins HAL, Valença MM. Allodynia in Cluster Headache- A Review. *Headache Medicine*. 2011; 2: 33-35.
24. Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*. 2004; 63: 848-852.
25. Lopinto C, Young WB, Ashkenazi A. Migraine, allodynia, and implications for treatment. *Cephalalgia*. 2006; 26 (7): 852-857.
26. Vincent MB. Fisiopatologia da enxaqueca. *Arquivos em Neuropsiquiatria*. 1998; 56 (4): 841-851.
27. Aurora SK. Pathophysiology of migraine and cluster headache. *Seminars in Pain Medicine*. 2004; 2 (2): 62-71.

ARTIGO DE REVISÃO PUBLICADO

Publicado pelo Headache Medicine Journal em 2011.

Allodynia in cluster headache patients: a review

Elder Machado Leite^{1}; Hugo André de Lima Martins²; Marcelo Moraes Valença³.*

Abstract – Allodynia is defined as the experience of pain due to non-painful stimuli, and occurs in several clinical contexts, including primary headaches. Cluster headache is a primary cephalalgia which is more common in males, characterized by excruciating pain, and autonomic trigeminal dysfunction. The prevalence of allodynia in cluster headache patients is a relevant matter with few studies devoted to. Thus, the need for more information demanded a review of most important studies to value the amount of data and its relevance. To bring light to this yet blurry matter, was made a review using the terms “allodynia” and “cluster headache” through the CAPES periodics, accessing the most relevant studies regarding to this association. It was made clear in this review that there are few data, and more studies are needed to ensure the importance of allodynia in cluster headache.

Key Words: allodynia, cluster headache.

ALODINIA EM PACIENTES COM CEFALÉIA EM SALVAS: UMA REVISÃO

Resumo – Alodinia é definida como a experiência de dor por estímulos não dolorosos, e ocorre em vários contextos clínicos, incluindo aquele das cefaleias primárias. A cefaleia em salvas é uma cefalalgia primária que é mais comum em homens, caracterizada por dor excruciante, e disfunção autonômica trigeminal. A prevalência da alodínia em pacientes com cefaleia em salvas é um assunto relevante ao qual há poucos estudos devotados. Assim, a necessidade de mais informação demandou a revisão dos mais relevantes estudos, para estabelecer o valor da quantidade de dados e sua relevância. Para trazer luz a este ainda nebuloso assunto, foi feita uma revisão usando os termos “alodínia” e “cefaleia em salvas” através dos periódicos CAPES, abordando os estudos mais relevantes relativos à esta associação. Ficou claro que nesta revisão que há poucos dados, e mais estudos são necessários para assegurar a importância da alodínia na cefaleia em salvas.

Palavras Chave: Alodínia, cefaleia em salvas.

Study conducted in the postgraduate degree in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil. Published by Headache Medicine Journal in 2011.¹ Master student in Neuropsychiatry, UFPE, ²Doctor in Neuropsychiatry, UFPE, ³Post-Doctor in Neurosurgery, National Institutes of Health (Visiting Fellow, 1983-1987; 1990), USA, University of London (Neurosurgery, 1995).

***Elder Machado Leite** – Rua Doutor Jardim, 270/ Ap. 1-A - Bairro: Santo Antônio - CEP: 55.290-000. Garanhuns/PE - E-mail: elderneuropsiquiatria@hotmail.com

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Introduction

Cluster headache (CH) is defined as the primary cephalalgia which lasts 15 to 180 minutes, sited around the orbit (periorbital, temporal and in frontal areas), usually afflicting the same side of the head cluster after cluster, obsessively, with autonomic trigeminal dysfunction (tearing, conjunctival injection, rhinorrhea, localized sweating, eyelid edema, ptosis) ¹. These symptoms and signs occur commonly up to eight times a day. In episodic forms of CH the patients may experience periods of weeks, months or even years without symptoms¹. The clusters recur periodically, usually on the same season of year, or yet at the same time of day¹. These characteristics are gathered by the classification proposed by the International Headache Society¹.

Allodynia is the phenomenon which the subject feels pain due to non-painful stimulus². Thus, it is possible that the descending pain modulating paths are involved, as the hypothalamus, trigeminal paths and autonomic structures. According to several authors, the prevalence of allodynia in cluster headache patients is still a theme for debate. A particular study shows a relevant prevalence, up to 49%, and others consider this association a rare entity³.

Method

To bring light to this yet blurry matter, a review was made using the terms “allodynia” and “cluster headache” through the CAPES periodics, accessing the most relevant studies regarding to this association. The scrutiny used in this review developed a methodological assessment as follows: 1 - to observe the number of patients involved in each of the studies; 2 - to analyze the method of allodynia detection; 3 - to describe the skin areas put to test; 4 - to analyze the gender distribution of patients for each study; 5 - to describe the type of cluster headache (episodic or chronic) in each study; 6 - to describe the mean duration of disease; 7- to analyze the prevalence results.

Review

This primary headache also might be divided in two major subtypes: episodic CH and chronic CH¹. The criteria for this separation are well established, and when the attacks occur for more than one year without remission, or with remissions that last less than 14 days, then it fulfills the features for the chronic form¹. Otherwise, when the remissions last 14 days or more, and the attacks last seven days to one year, it is defined as the episodic form¹.

In addition to these major subtypes, there is another subdivision applied to the chronic cluster headache, which defines the ones having a temporal pattern typical of chronic forms since the onset as chronic CH unremitting form. And the others that evolve from an initial episodic pattern into the chronic features are named secondary chronic forms⁴. There is also the CH which has a chronic pattern by the onset, and then evolves into an episodic one, namely secondary episodic pattern, even though it is the rarest form, it seems relevant to mention⁴.

Concerning to the clinical characteristics of this primary headache, it is imperative to mention that unlikely most headaches, CH are far more common in males^{5, 6}. There are studies from 1979 and 1982 describing a ratio of 5 to one, and even 9 to one men to female^{5, 6}. In more recent works the authors describe a decline in this male to female preponderance, with ratios of 2.4:1 and 3.2:1 male to female in chronic CH in episodic forms and chronic CH in unremitting forms respectively⁷.

Regarding to treatment, it is also necessary to fractionate into abortive and prophylactic treatment. In acute situations the abortive methods encompass the oxygen inhalation at 100%, the use of subcutaneous sumatriptan, dihydroergotamine in injectable and intranasal forms, intranasal lidocaine, and as a resource for oral treatment it has been mentioned the zolmitriptan⁴. The prophylaxis commonly involves verapamil as the main alternative, and other drugs as lithium carbonate, methysergide, valproic acid, topiramate, melatonin, capsaicin, indometacin, prednisone, gabapentin and some antipsychotic drugs, namely olanzapin and

clorpromazin⁴. Other studies, small and open-labeled ones, mention methylphenidate, tizanidine, histamine, somatostatin and pizotifen⁴.

It is worth to point out, related to therapeutics, a case of a 32 years old pregnant woman, who suffered from CH, and whose response to oxygen treatment was none, who had a relief with intranasal lidocaine⁸. As lidocaine has minimal risk for the pregnant woman and fetus, due to its low toxicity, it may be useful as a primary step in acute treatment for CH pregnant patients⁸. And there is also a case report describing remission of refractory chronic CH after warfarin administration⁹.

Relations among Allodynia and Cluster Headache

Regarding to the number of patients involved in each of the main studies, accessing the association between allodynia and CH, it is remarkable that there is no study with a great number of patients. It is understandable when one considers the low prevalence of cluster headache in general population, affecting 0.01% to 0.9% of general population, and representing 8% to 10% of headache patients^{10, 11}. The number of patients with cluster headache tested for allodynia in all studies analyzed vary from as few as two¹² to as much as 41³.

Considering the method of allodynia detection, one study used a pin prick testing in two patients¹². Another study by Ashkenazi *et al.* used a test for brush allodynia (BA) in ten male patients, which was performed using a 4 x 4 – inch gauze pad, applied repetitively at a rate of two per second, to six skin areas bilaterally in trigeminal and cervical distributions (frontal (V1), maxillary (V2), mandibular (V3), posterior neck (C2,C3), shoulder (C5), and inner forearm(C8)). (13) Ladda *et al.* used a quantitative sensory test performed in 16 cluster headache patients and ten healthy ones. This method aimed to determine the subjects perception and pain thresholds for thermal (use of thermode) and mechanical (vibrations, pressure pain thresholds, pin prick, von Frey hairs) stimuli¹⁴. Marmura *et al.* used also the same test for BA described above³.

The skin areas put to test by Ladda *et al.* were the right and left cheeks and the back of right and left hands¹⁴. Marmura *et al.* nevertheless, tested the forehead

(V1), posterior neck (C2/C3) and inner forearm (C8) on both sides³. Ashkenazi *et al.* approached six skin areas bilaterally in trigeminal and cervical distributions (frontal (V1), maxillary (V2), mandibular (V3), posterior neck (C2,C3), shoulder (C5), and inner forearm (C8)).(13) In one study, a series of cases, Riederer *et al.* did not mention the skin areas put to test¹².

When an analysis approaches the gender distribution through the studies, the males are the majority. Marmura *et al.* encompass 22 males and 19 females in the study³. Ashkenazi *et al.* interestingly includes 10 males and no females¹³. In the shortest study by Riederer *et al.* males and females comprise equal parts, but this particular study presents only one man and one woman, making any assumptions regarding gender unreliable¹².

Taking into account the types of cluster headache, whether episodic or chronic, the literature includes a short series of cases with two episodic cluster headache (ECH) patients¹⁴. Another study made by Ashkenazi *et al.* included seven ECH and three chronic cluster headache (CCH) patients¹³. And Marmura *et al.* describes 22 CCH and 19 ECH patients³. The study made by Ladda *et al.* comprises 8 CCH and 8 ECH patients¹⁴.

Moving towards the mean duration of disease, Marmura *et al.* exhibits a 14.1 years duration (12.3 for CCH group and 15.7 for ECH group), Ashkenazi *et al.* reports a duration from 18 months to 38 years^{3, 13}. Riederer *et al.* in his series contemplates one patient with a 13 year history of ECH and another patient with a 20 years history also of ECH¹².

As a final regard, the prevalence of allodynia in CH patients according to Marmura *et al.* was 49%, and 40% (28.6% for ECH patients, and 66.7% for CCH patients) according to Ashkenazi *et al.*^{3,13}. Although reporting allodynia during the attacks, both patients included by Riederer *et al.* tested negative for allodynia¹². Ladda *et al.* found no allodynia in three patients examined during the attacks, but a significant difference in pain thresholds¹⁴.

Conclusion

Cluster Headache patients do not represent an insignificant part of all headache patients, and thus this clinical entity cannot go on being considered as a worthless rare headache. The few authors devoted to this relevant matter are mentioned repeatedly, making it evident the need for more research and interest. The prevalence of allodynia in CH is a theme which was neglected until recent times, and the small number of studies demands more attention, and finally more prevalence studies.

References

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl. 7): 1-96.
2. Campbell WW. O sistema sensorial. In: Campbell WW, DeJong O. *Exame Neurológico*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 357-362.
3. Marmura MJ, Abbas M, Ashkenazi A. Dynamic mechanical (brush) allodynia in cluster headache: a prevalence study in a tertiary headache clinic. *J. Headache Pain* 2009; 10: 255-258.
4. Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PJ, Silberstein, SD. Cluster Headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 787-803.
5. Kudrow L. Cluster headache: diagnostic management. *Headache* 1979; 19 (3): 142-150.
6. Kunkel RS. Classification of cluster headache. Clinical features of episodic cluster headache. In: *Cluster Headache. A comprehensive Course*. New Orleans: American Association for the Study of Headache; 1982: 8.
7. Torelli P, Cologno D, Cademartiri C, Manzoni GC. Primary and Secondary Chronic Cluster Headache: Two Separate Entities? *Cephalalgia* 2000; 20: 826-829.
8. Giraud P, Chauvet S. Cluster headache during pregnancy: case report and literature review. *Headache* 2008; 49 (1): 136-139.
9. Souza JA, Filho PFM, Jevoux CC, Martins GF, Pitombo AB. Remission of refractory chronic cluster headache after warfarin administrations: case report. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2004; 62 (4): 1090-1091.
10. Volcy M, Tepper SJ. Cluster-like headache secondary to idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2006; 26: 883-886.
11. Galvão ACR, Fortini I. Outras Cefaléias Primárias e Cefaléias Secundárias. In: Teixeira MJ. *DOR Manual para o Clínico*. São Paulo: Atheneu; 2006: 343-356.
12. Riederer F, Slekler HM, Sándor PS, Wöber C. Cutaneous allodynia during cluster headache attacks. *Cephalalgia* 2009; 29: 796-798.
13. Ashkenazi A, Young WB. Dynamic mechanical Allodynia in Cluster Headache. *Headache* 2004; 44: 1010-1012.
14. Ladda J, Straube A, Förderreuther S, Krause P, Eggert T. *Cephalalgia* 2006; 26: 1043-1050.

ARTIGO ORIGINAL

Allodynia in migraine patients during inter critical period

Elder Machado Leite^{1*}; Hugo André de Lima Martins²; Marcelo Moraes Valença³.

Abstract – Allodynia can be defined as the painful sensation due to non-painful stimuli, and is highly prevalent between primary headache patients. The migraine patients represent the second larger group of headache patients, second only to tension type headache ones, and the understanding of the pathophysiologic links between allodynia and this primary headache displays a more than relevant matter for clinical purposes. Objective: The objective of this study was to evaluate the association between allodynia complaints and allodynia in physical tests in migraine patients. Methodology: 31 patients were evaluated by the same neurologist from January to March 2012, in the 19-46 age group, 8 migraine with no aura (MNA) patients (7 females and 1 male), and 23 migraine with aura (MWA) patients (22 female and 1 male), according to the International Headache Society (IHS) criteria, published in 2004. PROCEFALEIA and allodynia questionnaires were used to evaluate prevalence of allodynia complaints in 31 migraine patients. Each patient underwent a complete physical and neurological examination. a SEMMES monofilament (10 g/cm²), a glass tube containing water at 10°C and at 50°C to the dermatomes V1,V2 and V3 of trigeminal nerve, right and left, and C5, C6, L3 and L5, also right and left. We used the Fisher exact test were still used to evaluate allodynia. There was a significant prevalence of allodynia in migraine patients (38%). Association was higher in MNA patients (75%) than in those with MWA (26.09%), with $p = 0.0316$. Patients with MSA (75%) complain about not more than those with MCA (91.3%), being a $p = 0.268$. Thus, those data suggest that between the attacks MNA show more allodynia than MWA, mostly to heat. To evaluate this assertion more studies are necessary.

Key Words: allodynia and migraine.

Alodinia em pacientes com migrânea no período intercrítico.

Resumo – Alodinia pode ser definida como a sensação dolorosa causada por estímulos não dolorosos, e é de grande prevalência em pacientes com cefaleias primárias. Migranosos representam um grupo relevante de cefalálgicos, inferior apenas aos pacientes com cefaleia do tipo tensional, e o entendimento do elo fisiopatológico entre alodínia e esta cefaleia primária é relevante para propósitos clínicos. *Objetivo:* Avaliou-se a alodinia de duas formas; através do questionário de alodinia e do exame físico em pacientes com migrânea com e sem aura. *Metodologia:* Foram avaliados 31 pacientes pelo mesmo neurologista de janeiro a março de 2012, com idades entre 19 e 46 anos, sendo 8 com migrânea sem aura (MSA) , 1 homem e 7 mulheres, e 23 com migrânea com aura (MCA), sendo 1 homem e 22 mulheres, de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Cefaleia, publicados em 2004. Foram utilizados os questionários PROCEFALEIA e o de avaliação de Alodínia. Cada paciente foi submetido a um completo exame físico e neurológico. Utilizou-se ainda na avaliação de alodinia um monofilamento SEMMES (10 g/cm²), e de tubos de ensaio com água a 10°C e a 50°C aos dermatômos V1,V2 e V3 do nervo trigêmeo, direito e esquerdo, e C5, C6, L3 e L5, direitos e esquerdos. Utilizou-se o Teste Exato de Fisher. Observou-se uma frequência relevante de alodinia nos pacientes com migrânea (38%). Houve maior associação nos pacientes MSA (75%) que naqueles com MCA (26,09%), com o $p = 0,0316$. Aqueles pacientes com MSA (75%) não se queixaram mais do que aqueles com MCA (91,3%), encontrando-se um $p = 0.268$. Assim, é possível que pacientes com MSA sejam mais alodínicos entre os ataques de migrânea que aqueles com MCA, sobremaneira ao calor. Para avaliar esta afirmativa são necessários maiores estudos.

Palavras Chave: alodínia e migrânea.

Study conducted in the postgraduate degree in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil. ¹ Master student in Neuropsychiatry, UFPE, ² Doctor in Neuropsychiatry, UFPE, ³ Post-Doctor in Neurosurgery, National Institutes of Health (Visiting Fellow, 1983-1987; 1990), USA, University of London (Neurosurgery, 1995).

***Elder Machado Leite** – Rua Doutor Jardim, 270/ Ap. 1-A - Bairro: Santo Antônio - CEP: 55.290-000. Garanhuns/PE - E-mail: elderneuropsiquiatria@hotmail.com

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Introduction

Pain is an antique companion of men, and in immemorial times, as far as three thousand years before Christ, an old Sumerian poem already referred to migraine and said "...the sick eyed says not "I am sick-eyed", the sick headed (says) not "I am sick-headed..."¹. There is also a reference in Eber's papyrus to a certain pharaoh's courtesan in ancient Egypt who suffered from unilateral headaches and vomiting². And in the same Egypt was used a singular treatment for headaches, using electric shocks from Nile's torpedo-fish³.

Allodynia, as a clinical finding is defined as the painful sensation due to non-painful stimuli⁴. This phenomenon can occur due to mechanical stimuli, such as the simple touch of shirts on skin, and can also be due to thermal stimuli, such as cold objects on skin⁵. And its presence in many important syndromes, such as neuropathic pain, cluster headache, tensional headache and migraine, points to an ineluctable need: the one to understand its pathophysiology.

Migraine is defined as a primary and prevalent headache, characterized according to the criteria of the International Headache Society (IHS) ⁶. Those would encompass a predominantly unilateral, moderate to intense pain, associated with photophobia, osmophobia, acusophobia, nausea and vomiting in most patients. For purposes of comparison one must know that tension type headache (TH) as defined by the IHS, is the most frequent kind of headaches, and its prevalence varies among studies between 30% to 78%⁶. Migraine has a prevalence of 10%, thus, a relevant cause of headache⁷. Photophobia may be present in both migraine and tensional headache patients⁶. The incidence of migraine ranges from 1.37 per hundred thousand people in the United States of America, to 3.7 per thousand people in Denmark⁸.

If one turns to evaluate the current understanding of migraine in pathophysiologic terms, it is mentioned that the migraineur's brain has increased excitatory amino acids (glutamate, aspartate), inorganic phosphorus, and adenosine 5'-diphosphate (suggestive of mitochondrial malfunction) ⁸. On the other hand, it has a decreased phosphocreatine and intra-cellular magnesium (during the crisis)⁸. One author has found through positrons emission tomography an increased blood flow in cingulate cortex and mesencephalon in the opposite side of pain, suggesting a

“generating migraine center” that affects the modulating mechanisms of nociception in the migraineur’s brain⁹. All those data suggest a highly excitable brain, which presents a different routine to deal with pain⁸. The modulating pain descending streams allow periodically the individual to experience an aversion, repugnance for the surrounding stimuli, such as light, sound, flavors and smells. It is worth to mention that during this very study, one female patient mentioned that all other voices were unbearable, except her own. The migraineurs experience an actual divorce of the surrounding environment. It is a divorce of the world itself, and as such the term “cosmophobia” would be fairly suitable.

The association between those entities, allodynia and migraine, also suggests some degree of relation in pathophysiology. In addition the descending pathways which modulate the perception of pain are most likely the unavoidable pathophysiologic string that laces up those clinical phenomena: migraine and allodynia¹⁰.

This study aims to analyze this link, as it describes and relates the occurrence of allodynia in migraine patients during the inter-critical period. Finally it suggests alternative views about the possible shared mechanisms in pain modulation, valuable to become objects of new and larger studies.

Method

In order to infer the relations between allodynia and both MWA and MNA, it was made a review using the terms “allodynia” and ‘migraine” throughout the CAPES periodics. The most relevant studies were considered eligible, according to the number of patients involved, methodology of study and method of allodynia detection.

It was also made a research in our headache clinic, during the period from January of 2012 to March of 2012. The sample of patients was a convenience one, choosing one headache clinic during those three months. As far as known, there are no months with less headache patients in the clinic. All patients were considered eligible if they had 18 or more years old, no past history of stroke, herpes zoster, diabetes, third degree burns, disc hernia or amputation of limbs. In addition, no women in post-menopausal epoch, nor menstrual period, nor even in those 5 days

after this same period, neither during those five days before the predicted day were included. Those female patients were ruled out to avoid the intrusion of hormonal influences. Those criteria were chosen to avoid patients with other causes of allodynia, but the headache itself. Also they had to be diagnosed according to the International Headache Society criteria as Migraine with aura (MWA) or migraine with no aura (MNA). Following those criteria, it was embraced a number of 31 patients. Three other patients were excluded from this study, namely: two diabetic patients, and one with previous history of zoster. Those patients eligible were asked to sign the informed consent, and also were submitted to the PROCEFALEIA questionnaire and the Allodynia Evaluating Questionnaire.

Every one of the patients was evaluated by the same neurologist, using the anamnesis method, complete physical examination and neurological examination. Each one was evaluated to detect the presence of allodynia through the application of a SEMMES filament (10 g/cm²), a glass tube containing water at 10°C and at 50°C to the following areas of the body: V1 branch of the trigeminal dermatome (5 cm lateral to midline and 1 cm above the eyebrow), V2 branch of the trigeminal dermatome (0,5 cm above the superior edge of the superior lip and 5 lateral to midline), V3 branch of the trigeminal dermatome (3 cm under the inferior edge of the inferior lip and 5 lateral to midline), C5 dermatome (lateral surface of shoulder), C6 dermatome (dorsal surface of hand, at the basis of the first chirodactile), L3 (ventral surface of thigh, 10 cm above de superior edge of the patella, at the midline of thigh) and L5 dermatome (ventral and lateral surface of leg, 3 cm lateral to the tibiae crest).

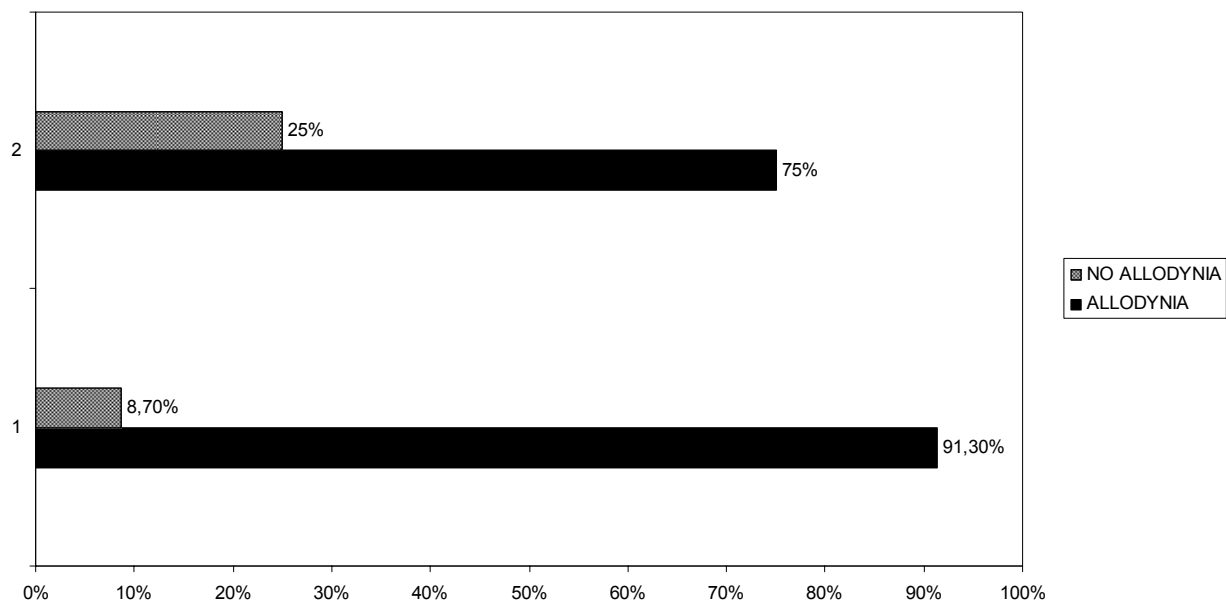
The statistical analyzes were made considering two independent groups (MWA versus MNA), which represented the independent variables, and the presence or absence of allodynia, the dependent variable. Some of the groups had more than 20% of cells in statistical boards with less than 5 individuals. Hence, it was used the Fisher's exact test to understand the relation between the type of headache and the presence of allodynia in those 31 individuals.

Considering the short number of the sample (31 patients), there is a significant risk of statistical error type 2 (false negative). In conclusion, this is an analytic study, with transversal approach, aiming to relate the type of headache to the presence of allodynia.

Results

The total number of patients evaluated in this study was 31 (23 MWA patients and 8 MNA patients) with ages ranging from 19 and 46 years old. No patient was in pain during the tests. Twenty three diagnosed as migraine with aura, and 8 without aura. The mean age was 30.17 for MWA, and 26.5 for MNA.

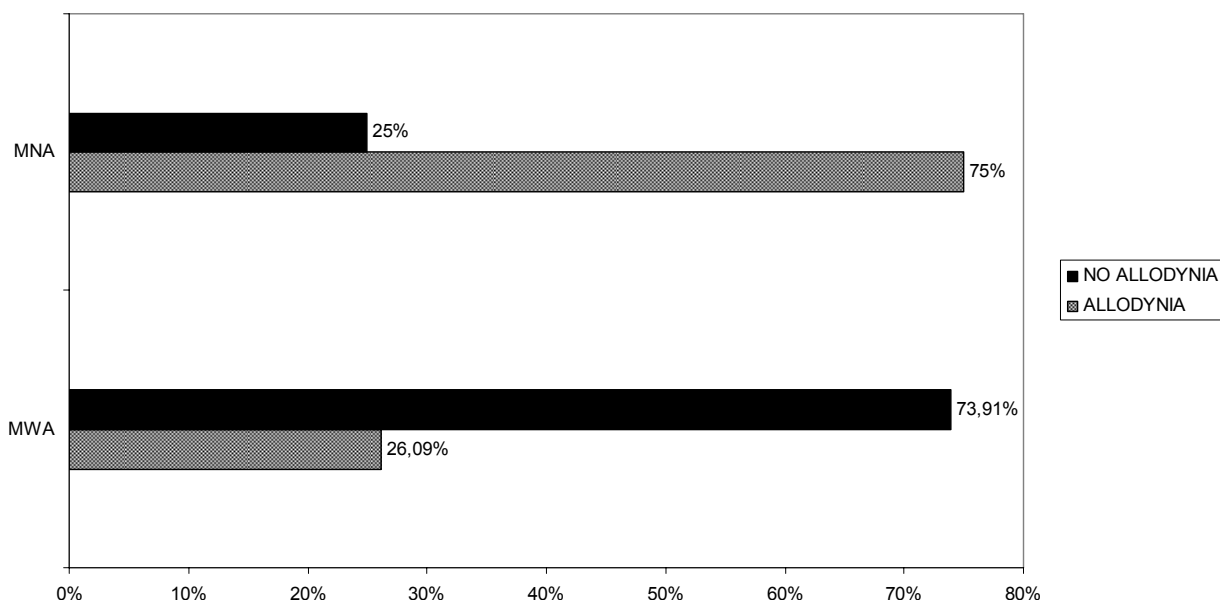
Concerning to the migraine group as a whole, 9 patients referred allodynia according to the Allodynia Evaluating Questionnaire. Among MWA patients, 6 referred allodynia (91.3%). Among patients in MNA group, 2 referred allodynia (25%) (Graphic 1).



Graphic. 1. Allodynia complaint in migraine patients- it was evaluated by the Allodynia Evaluating Questionnaire in MWA (1) and MNA (2) patients at the headache clinic. Data were showed in graph and expressed as percentage.

In physical tests 12 of all patients revealed allodynia. Six in seventeen MWA revealed themselves with allodynia in tests (26,09%), and six in eight MNA patients did the same (75%). Five MWA presented allodynia to cold (C5, L2, V1, V2 and V3 in dermatomes), 6 with allodynia to heat (V1,V2 and V3 dermatomes), 4 with tactile allodynia (V1,V2 and V3 dermatomes). Two MNA presented allodynia to cold (V1,V2

and V3 dermatomes), 6 with allodynia to heat (C5, C6, V1 and V2 dermatomes), 2 with tactile allodynia (V1 dermatomes) (Graphic 2).



Graphic. 2. Allodynia physical test-it was performed with the SEMMES filament (10g/cm^2), glass tubes with water at 10° Celsius and 50° Celsius. There was a statistical analysis as exemplified. Data were showed in graph and expressed as percentage.

Analyzing the relation of allodynia and the type of migraine, there was a difference between MWA and MNA. The p was 0.0316 in evaluating this possible relation (Fisher test). Thus, in this group of individuals, the MNA patients more frequently presented allodynia in the test, compared to the MWA.

The MWA patients were not more prone to refer allodynia than the MNA patients in Allodynia Evaluating Questionnaire. When analyzed statistically, the Fisher test did not show relation between headache type and frequency of complaint ($p=0.268$).

The MWA patients were as prone as MNA patients to refer photophobia in PROCEFALEIA Questionnaire. When analyzed statistically, according to the Fisher test $p=0.67$.

Table - Allodynia complaints, tested allodynia and photophobia in 31 migraineurs.
Thirty one migraineurs, in the 19-46 age group, 23 MWA and 8 MNA.

Statistics: Fisher's exact test.

Amid the 23 MWA patients with aura, 21 referred allodynia, and 6 revealed to be allodynic in physical examination. Four to tactile stimulus, 5 to cold, 6 to heat. In the middle of 8 WNA patients, 2 dis show to be allodynic to tactile stimulus, 3 to cold and 6 to heat. In both groups the heat was the most frequent stimulus related to

	Complaints	No complaints	Allodynic	Non allodynic	Photophobic	Non photophobic
MWA	21	2	6	17	14	9
MNA	6	2	6	2	6	2
P value	p=0.268		p=0.0316		p=0.67	

allodynia.

Six in 23 of MWA patients were allodynic to heat, and six in eight of MNA did too. The MNA were more prone to present heat allodynia then MWA, with a $p= 0.03$ according to Fisher's exact test. There was no difference in tactile allodynia between those groups ($p=0.63$). There was no difference in cold allodynia between those groups ($p= 0.99$).

Discussion

Among primary headaches patients, the allodynia is a common finding, as it is photophobia. Other studies found a great prevalence of allodynia in migraineurs, mostly in chronic and with aura types¹⁰. In the present study, MWA patients did not show themselves more predisposed to complain than the MNA group ($p<0.26$). Peculiarly when put to test, in inter-critical period, there was a greater presence of allodynia in MNA than in MWA ($p<0.03$). Even considering the relatively small number of patients in this present study, it claims for a wider approach, with a greater number of patients, on the matter of the relevance about testing in or out of critical period. Accordingly, the present data suggests that the MNA patients may be more prone to present allodynia without the crises when compared to MWA patients. If this

is accurate, the presence of allodynia during the inter-critic period would be dependent on the type of headache.

Concerning to this same matter, an alternative and quite interesting explanation would be that the MWA patients, suffering from allodynia all over the critic period, and in a more than unbearable form, would develop a sort of tolerance. Thus, rendering less value to allodynia, or even becoming unaware of it during the inter-critical epoch. In such terms, the MWA would develop an “inter-critical heedless of allodynia”.

One author has put to proof the frequency of complaints during attacks, and found that the presence of aura and the frequency of crises were related to more allodynia in migraine patients¹¹. This same author communicates a frequency of 41.2% and 65% of allodynia complaints in MNA and MWA patients respectively¹¹.

Nonetheless, it is relevant to state that one study has tested the prevalence of allodynia in migraineurs comparing the static allodynia (due to pressure, as in the present study), and kinetic allodynia (brush allodynia, tested by brushing a gauze on skin areas)¹². This same study suggested that the static kind test to be more sensitive indicator of allodynia then the kinetic one¹². This was the main reason to use static allodynia test in this present study.

It is also worth to mention the possible reduction of efficacy of triptans in allodynic migraineurs, making the relations among the migraine and the allodynia pathology a more then relevant matter to be clarified in such studies¹³. Some authors even report the association between allodynia and primary headaches as relatively beneficial in some points, as in preventing prolonged apneas during sleep¹⁴. Although, in the same way, the deep sleep time is diminished¹⁴.

Since allodynia was more detected with thermal then mechanical stimuli in this study, it is likely that the temperature path ways shared with pain pathways, namely the lateral spinothalamic tracts, are more easily triggering allodynia. And it leads one to understand the possible preference for the temperature stimuli as a matter of neuronal path ways similarity. One author states that in most migraineurs pain thresholds to cold, hot and mechanical stimuli diminishes during the migraine attacks¹⁵. The same author in another study describes the centripetal sensitization of first, second and third order neurons during the migraine attack, and its parallel spatial spread and clinical manifestations¹⁵. And the thermal preference is more related to cold then heat in those studies, differently from this current study¹⁶. Even

though this difference, the thermal path ways are yet rather more preferred than the tactile, leading to the same assertion.

It was found a particular study which has approached the prevalence of allodynia in primary headaches, and found higher prevalence amid migraineurs and TH patients¹⁷. In this same article the relation between cutaneous allodynia and primary headaches is also extended to other factors as female gender, increased body mass index, headache frequency, depression and disability¹⁷.

In the same field, one author found 53% of patients referring allodynia among migraineurs, emphasizing a relevant matter to make allodynia questions a routine for headache patients¹⁸.

Likewise, the present study also found a great association between allodynia and primary headache patients. Indeed, 38% of migraineurs tested positive for allodynia. Therefore, allodynia was highly frequent among those individuals.

In addition there was also a high prevalence of photophobia in both groups, MNA and MWA. Concerning to this topic, it is known that “cold light” is capable of blinding experiment rodents, without causing pain or photophobia¹⁹. When analyzing the photophobia itself in this context, it is known that there are no nociceptors to light¹⁹. Those facts may suggest that the photophobia is caused by the heat receptors in the retina. Consequently, the photophobia would actually be also a heat allodynia, in physiological terms. Accordingly, it would be interesting to investigate if the photophobia is diminished in cold weathers, as the heat carried with light would dissipate in cold air, or if the environment temperature affects the allodynia thresholds in controlled laboratory tests. Also, one could put to test if photophobia is more frequent in non-febrile states, considering that during fever the hypothalamus sets a higher point of normal body temperature.

In conclusion the present study suggests that heat allodynia is possibly more related to MNA than to MWA ($p = 0.03$). Nonetheless, this finding must be submitted to further analysis in a larger number of individuals.

Conclusion

Lastly, after considering those data in literature and the present findings in this field approach, it is more than probable that allodynia is a prevalent phenomenon in primary headache patients. As well as it is probably more associated to MNA than MWA patients, when tested between attacks. It is probable that the heat tests for allodynia would be more sensitive. Hence, it is relevant to make larger studies to evaluate the difference between allodynia prevalence in migraine attacks and out of attacks, for future pathological understandings. Moreover, as an alternative inference, it is possible that MWA patients suffer from a heedless of allodynia, due to tolerance mechanisms. In addition, it may be a true understanding that photophobia is a form of heat allodynia.

References

1. Filho PAM, Costa AL. Cefaleia. In: Filho PAM, Costa AL. Neurologia Pingos e Respingos. Rio de Janeiro: Revinter; 2000: 261-270.
2. Filho PAM, Costa AL. Cefaleias e Dores em Geral. In: Filho PAM, Costa AL. Neurologia Dúvidas e Acertos. Rio de Janeiro: Revinter; 2006: 349-404.
3. Teixeira MJ, Okada M. Dor no Mundo Antigo. In: Teixeira MJ, Okada M. História da Dor. São Paulo: Casa Leitura Médica; 2010: 9-46.
4. Campbell WW. O sistema sensorial. In: Campbell WW. DeJong O Exame Neurológico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 357-362.
5. Oliveira RAA. Exame Neurológico do Paciente com dor. In: Camargo-Filho A. In: Teixeira MJ. DOR MANUAL PARA O CLÍNICO. São Paulo: Editora Atheneu; 2006: 53-58.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. International Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Second edition. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl. 1): 1-160.
7. Silva WF, Joaquim-Neto C. Migrânia. In: Silva WF. Diagnóstico das Cefaleias. São Paulo: Lemos; 2003: 35-116.
8. Krymchantowski AV. Migrânia ou Enxaqueca. In: Krymchantowski AV. Condutas em Cefaléia - Avaliação e Tratamento. São Paulo: Lippincott Williams and Wilkins; 2008: 33-87.
9. Weiller C *et al.* Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nature Medicine. 1995; 1: 658-660.
10. Lovati C, D'Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? Expert Review of Neurotherapeutics. 2009; 9 (3): 395-408.
11. Lovati C, *et al.* Allodynia in different forms of headache. Neurological Sciences. 2007; 28 (2): 220-221.
12. Lopinto C, Young WB, Ashkenazi A. Migraine, allodynia, and implications for treatment. Cephalalgia. 2006; 26 (7): 852-857.
13. Schürks M, Diener HC. Migraine, allodynia, and implications for treatment. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2008; 15 (12): 1279-85.
14. Lovati C, *et al.* Possible relationships between headache-allodynia and nocturnal sleep breathing. Neurological Sciences. 2011; 32 (1): 145.
15. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2000; 47: 614-624.
16. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack - Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain. 2000; 123: 1703-1709.
17. Bigal ME, *et al.* Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: A population study. Neurology. 2008; 70: 1525-1533.
18. Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. Neurology. 2004; 63: 848-852.

19. Lent R. Os Sentidos do Corpo. Estrutura e função do Sistema Somestésico. In: Lent R. Cem Bilhões de Neurônios. Conceitos fundamentais em Neurociências. São Paulo: Atheneu; 2001: 209-240.