

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**ESCOLA DE ENFERMAGEM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE**

Jéssica Sales Ribeiro

**ELEVADO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO EM MULHERES COM  
MIGRÂNEA EPISÓDICA: O USO DE FÓRMULAS PREDITIVAS**

Belo Horizonte

2022

Jéssica Sales Ribeiro

**ELEVADO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO EM MULHERES COM  
MIGRÂNEA EPISÓDICA: O USO DE FÓRMULAS PREDITIVAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.

**Linha de Pesquisa:** Nutrição Clínica e Experimental

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adaliene Versiani Matos Ferreira

**Coorientadora:** Dr<sup>a</sup>. Laís Bhering Martins

Belo Horizonte

2022

R484e Ribeiro, Jéssica Sales.  
Elevado gasto energético de repouso em mulheres com Migrânea Episódica [recursos eletrônicos]: o uso de fórmulas preditivas. / Jéssica Sales Ribeiro. -- Belo Horizonte: 2022.  
62f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Adaliene Versiani Matos Ferreira.  
Coorientador (a): Laís Bhering Martins.  
Área de concentração: Nome da Área.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Metabolismo Energético. 2. Cefaleia. 3. Adipocinas. 4. Dissertação Acadêmica. I. Ferreira, Adaliene Versiani Matos. II. Martins, Laís Bhering. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. IV. Título.

NLM: QU 125

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESCOLA DE ENFERMAGEM  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

**ATA DE NÚMERO 81 (OITENTA E UM) DA SESSÃO DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELA CANDIDATA JÉSSICA SALES RIBEIRO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM NUTRIÇÃO E SAÚDE.**

Aos 27 (dezesete) dias do mês de outubro de dois mil e vinte e dois, às 09:00 horas, realizou-se por videoconferência, a sessão pública para apresentação e defesa da dissertação "ELEVADO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO EM MULHERES COM MIGRÂNEA EPISÓDICA: O USO DE FÓRMULAS PREDITIVAS", da aluna *Jéssica Sales Ribeiro*, candidata ao título de "Mestre em Nutrição e Saúde", linha de pesquisa "Nutrição Clínica e Experimental". A Comissão Examinadora foi constituída pelas professoras doutoras Adaliene Versiani Matos Ferreira, Laís Bhering Martins, Luana Meller Manosso e Aline Silva de Miranda, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

APROVADO;

APROVADO COM AS MODIFICAÇÕES CONTIDAS NA FOLHA EM ANEXO;

REPROVADO.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Mateus Gomes Pedrosa, Secretário do Colegiado de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

**Belo Horizonte, 27 de outubro de 2022.**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adaliene Versiani Matos Ferreira  
Orientadora (UFMG)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Laís Bhering Martins  
Coorientadora (UTHealth Houston)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luana Meller Manosso  
Membro Titular (Esucri)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Aline Silva de Miranda  
Membro Titular (UFMG)

Mateus Gomes Pedrosa  
Secretário do Colegiado de Pós-Graduação



Documento assinado eletronicamente por **Aline Silva de Miranda, Servidor(a)**, em 07/11/2022, às 14:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luana Meller Manosso, Usuária Externa**, em 07/11/2022, às 22:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Laís Bhering Martins, Usuário Externo**, em 08/11/2022, às 21:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adaliene Versiani Matos Ferreira, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 10/11/2022, às 17:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mateus Gomes Pedrosa, Assistente em Administração**, em 28/11/2022, às 09:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1881869** e o código CRC **A1EA62EC**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por guiar meus caminhos, me capacitar e pela oportunidade de estar realizando mais um sonho.

À minha orientadora, Prof. Adaliene Versiani por me receber no seu grupo de pesquisa, Imunometabolismo, por ser minha inspiração e por me motivar durante esse percurso, contribuindo com meu amadurecimento pessoal, acadêmico e profissional.

À minha coorientadora, Dr. Laís Bhering agradeço por todo seu carinho, paciência, disponibilidade para inúmeras chamadas de vídeos e por todas as ricas contribuições dadas para a realização deste estudo. Seu apoio foi essencial para a conclusão deste trabalho!

À Ana Maria, por não medir esforços para me ajudar com as análises estatísticas e por tantos aprendizados adquiridos ao longo desta caminhada.

À Prof. Luana Santos, por ser tão gentil e especial, contribuindo com meu conhecimento desde minha graduação em Nutrição e por estar presente na realização de mais uma etapa importante.

Às minhas colegas de grupo, principalmente Gabriela Barbosa e Mariele Lino, agradeço por me auxiliarem durante todo o processo e por estarem sempre disponíveis para trocarmos experiências.

Aos meus pais, Mônica e Odilon, pelo apoio incondicional, amor, por serem minha base e sempre acreditarem na minha capacidade. Essa conquista é nossa!

Ao Rubens, agradeço por estar comigo na conclusão de mais uma etapa importante. Seu cuidado, carinho e paciência tornam essa caminhada mais leve.

A todos, que de alguma forma, auxiliaram para a realização e conclusão deste trabalho, muito obrigada.

## RESUMO

A migrânea é uma cefaleia primária comum e incapacitante. Sua fisiopatologia não é totalmente compreendida, mas a hipótese mais comum para o desenvolvimento de suas crises é a ativação de fibras aferentes do nervo trigêmeo, levando a um estado de inflamação neurogênica. Estudos anteriores sugerem o efeito da dor no gasto energético de humanos. A investigação do gasto energético dos pacientes com migrânea é relevante para a adequação das intervenções dietéticas. O objetivo deste estudo é avaliar se o gasto energético em repouso de mulheres com enxaqueca difere do de mulheres sem enxaqueca (controles). Trata-se de um estudo transversal envolvendo mulheres adultas entre 18 e 65 anos com ou sem diagnóstico de enxaqueca, realizado no Ambulatório de Enxaquecas do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte, MG, Brasil). Coletamos dados clínicos e demográficos utilizando um questionário semi-estruturado. A gravidade da enxaqueca foi mensurada por meio dos testes *Migraine Disability Test* e *Headache Impact Test*, versão 6. O peso corporal e a altura foram aferidos. A composição corporal foi avaliada por bioimpedância elétrica e o gasto energético de repouso foi medido por Calorimetria Indireta e comparado com o gasto energético de repouso preditivo, calculado através de fórmulas preditivas selecionadas com base na frequência de uso e relevância clínica. Foram recolhidas amostras de sangue de um subgrupo após jejum noturno. Mulheres com enxaqueca tiveram um gasto energético de repouso mais elevado quando comparado com os controles ( $P < 0,01$ ). Além disso, o gasto energético de repouso correlacionou positivamente com o número de crises de enxaqueca ( $Rho = 0,226$ ;  $P = 0,044$ ). Mulheres com enxaqueca tinham níveis séricos mais elevados de adiponectina contudo, isso não se correlacionou com o gasto energético de repouso ( $Rho = 0,140$ ;  $P = 0,343$ ). Não houve diferença dos níveis séricos de leptina entre os grupos ( $P = 0,968$ ). Quanto às fórmulas preditivas, observamos que as fórmulas de Mifflin-St Jeor e Henry e Rees eram as que tinham mais precisão para prever o gasto energético de repouso em mulheres com migrânea. Os resultados deste estudo sugerem que mulheres com enxaqueca têm um maior gasto energético de repouso quando comparadas com mulheres controles, e isso pode ser relacionado com o número de crises de enxaqueca. As fórmulas de Mifflin-St. Jeor e Henry e Rees são as mais precisas para prever o gasto energético de repouso em mulheres com enxaqueca. Além disso, este estudo também sugere a participação da adiponectina na fisiopatologia da enxaqueca.

**Palavras-chaves:** Metabolismo Energético. Cefaleia. Adipocinas.

## **ABSTRACT**

Migraine is a common and disabling primary headache and its pathophysiology is not fully understood. The most common hypothesis for the migraine attacks development is the activation of trigeminal afferent fibers, leading to a state of neurogenic inflammation. Previous studies suggest the effect of pain on energy expenditure in humans. The investigation of the energy expenditure of patients with migraine is relevant to provide an adequate dietary intervention to the patients. The objective of this study is to assess whether the resting energy expenditure of women with migraine differs from that of women without migraine. This is a cross-sectional study involving adult women aged between 18 and 65 years with or without (controls) migraine. This study took place at the Headache Outpatient Clinic of Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte, MG, Brazil). We collected clinical and demographic data using a semi-structured questionnaire. Migraine severity was measured using the Migraine Disability Test and Headache Impact Test, version 6. Body weight and height were measured. Body composition was evaluated by electric bioimpedance. Resting energy expenditure was measured by Indirect Calorimetry and compared with the predicted resting energy expenditure calculated using predictive formulas, selected by frequency of use and clinical relevance. Blood samples were collected of a subsample after an overnight fasting. Patients with migraine had higher resting energy expenditure when compared to controls ( $P < 0.01$ ). Moreover, the resting energy expenditure positively correlated with the number of migraine attacks ( $Rho = 0.226$ ;  $P = 0.044$ ). Patients with migraine had higher serum levels of adiponectin, however, it did not correlate with the resting energy expenditure ( $Rho = 0.140$ ,  $P = 0.343$ ). There was no difference in serum leptin levels between the groups ( $P = 0.968$ ). Regarding the predictive formulas, we observed that Mifflin-St Jeor and Henry and Rees were those that have more accuracy to predict resting energy expenditure in women with migraine. The findings of this study suggest that patients with migraine have higher resting energy expenditure when compared to individuals without migraine, and it can be correlated with the number of migraine attacks. The Mifflin-St. Jeor and Henry and Rees formulas are the most accurate to predict resting energy expenditure in women with migraine. In addition, this study also suggests that adiponectin play a role in the pathophysiology of migraine.

**Key-words:** Energy Metabolism. Headache. Adipokines.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Comparison of REE per kilogram of fat-free mass (mREE/FFM) between women with and without migraine.....   | 34 |
| <b>Figura 2.</b> Correlation between REE corrected per kg of fat-free mass (mREE/FFM) and serum leptin concentration corrected per kg of fat mass in the eutrophic patients with migraine.....                           | 35 |
| <b>Figura 3.</b> Percentage of individual agreement between REE obtained by IC, and the different predictive equations, by quartile in women with migraine.....  | 37 |
| <b>Figure 4.</b> Concordance by the Bland and Altman method, the REE of IC and the values estimated through anthropic calculations (pre-anthropometrics based on indirect study parameters) in women with migraine ..... | 38 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Fórmulas preditivas usadas para estimar o GER em mulheres com migrânea.....                                       | 24 |
| <b>Tabela 2.</b> Predictive equations used to estimate Resting Energy Expenditure (pREE) in women with migraine (Table 1).....     | 31 |
| <b>Tabela 3.</b> Body composition of women with and without migraine (Table 2).....  | 33 |
| <b>Tabela 4.</b> Plasma levels of adipokines and neurotrophic factors of women with and without migraine (Table 3).....            | 35 |
| <b>Tabela 5.</b> Comparison between REE measured by IC and calculated by predictive formulas in women with migraine (Table 4)..... | 36 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

Adiponectin/FM – *Adiponectin Corrected by kilograms of Body Fat Mass*

BDI – Inventário de Depressão de Beck

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo

BMI – *Body Mass Index*

CI – Calorimetria Indireta

GDNF – Fator Neurotrófico Derivado da Glia

GEB – Gasto Energético Basal

GER – Gasto Energético de Repouso

GER/MLG – Gasto Energético de Repouso Corrigido por Massa Livre de Gordura

CGRP – Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina

HIT – *Headache Impact Test*

IC – *Indirect Calorimetry*

IMC – Índice de Massa Corporal

Kg – Quilogramas

Leptin/FM – *Leptin Corrected by kilograms of Body Fat Mass*

MIDAS – *Migraine Disability Test*

mGER – Gasto Energético de Repouso Mensurado

mREE – *Resting Energy Expenditure Measured*

NGF – Fator de Crescimento Neural

NKA – Neurocinina A

pGER – Gasto Energético de Repouso Previsto

pREE – *Resting Energy Expenditure Predicted*

REE – *Resting Energy Expenditure*

REE/FFM – *Resting Energy Expenditure Corrected by Kilograms of Fat-free Mass*

SP – Substância P

TG – Gânglio Trigêmeo

TRPV1 – Receptor de Potencial Transiente Vanilóide do Subtipo 1

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

VO<sub>2</sub> – Volume de Oxigênio Consumido

VCO<sub>2</sub> – Volume de Dióxido de Carbono Produzido

## **ANEXOS**

|  |    |
|--|----|
| <b>Anexo A</b> – Migraine Disability Test – MIDAS.....       | 58 |
| <b>Anexo B</b> – Headache Impact Test, versão 6 – HIT-6..... | 59 |
| <b>Anexo C</b> – Inventário de Depressão de Beck – BDI.....  | 60 |
| <b>Anexo D</b> – Carta de Aprovação COEP da UFMG.....        | 62 |

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>   | <b>13</b> |
| 1.1 Migrânea: definição, prevalência e fisiopatologia .....         | 14        |
| 1.2 Gasto Energético de Repouso (GER) e dor .....                   | 15        |
| 1.3 Papel das adipocitocinas Adpnectina e Leptina na migrânea ..... | 16        |
| 1.4 Papel dos fatores neurotróficos na migrânea .....               | 18        |
| <b>2 OBJETIVOS .....</b>  | <b>20</b> |
| 2.1 Objetivo Geral.....   | 20        |
| 2.2 Objetivos Específicos .....                                     | 20        |
| <b>3 MÉTODOS.....</b>   | <b>21</b> |
| 3.1 Caracterização do estudo .....                                  | 21        |
| 3.2 População do estudo .....                                       | 21        |
| 3.3 Questões éticas.....  | 21        |
| 3.4 Coleta de dados .....   | 21        |
| 3.4.1 Dados demográficos e clínicos.....                            | 21        |
| 3.4.2 Análises de adipocinas e fatores neurotróficos .....          | 22        |
| 3.4.3 Dados antropométricos.....                                    | 23        |
| 3.4.4 Avaliação do gasto energético de repouso .....                | 23        |
| <b>4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....</b>                                | <b>25</b> |
| <b>5 RESULTADOS .....</b>   | <b>26</b> |
| <b>6 CONCLUSÃO.....</b>   | <b>47</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>  | <b>50</b> |
| <b>ANEXOS .....</b>   | <b>58</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A migrânea (enxaqueca) é definida como uma cefaleia primária comum e incapacitante com a ocorrência de crises que duram de 4 a 72 horas e são tipicamente caracterizadas por localização unilateral de caráter pulsátil, intensidade moderada ou grave, associada a náuseas, fotofobia e fonofobia, e agravada por atividades físicas de rotina (1).

A fisiopatologia da migrânea não é totalmente compreendida. A hipótese mais comum para o desenvolvimento de suas crises é que fatores endógenos ou exógenos podem promover a ativação de fibras aferentes do nervo trigêmeo, as quais inervam os tecidos cranianos, em particular, as meninges e os seus vasos sanguíneos. A ativação do trigêmeo induz a liberação de neuropeptídeos vasoativos por fibras sensoriais, desencadeando uma cascata de eventos inflamatórios caracterizados por extravasamento de proteínas plasmáticas, degranulação dos mastócitos, e liberação de mediadores inflamatórios tais como bradicinina e prostaglandinas, levando a um estado de inflamação neurogênica (2–4). Além disso, foram observadas alterações nos níveis séricos de biomarcadores inflamatórios em pacientes com enxaqueca, sugerindo uma suposta participação destes marcadores na ativação das fibras do trigêmeo (5,6). Estudos anteriores também demonstraram que os níveis séricos de adipocinas podem estar relacionados com a ocorrência de enxaqueca. Além disso, os fatores neurotróficos foram implicados no desenvolvimento e modulação das vias nociceptivas, relacionados com a dor e perturbações neuropsiquiátricas (6–11).

A percepção da dor em pessoas com enxaqueca é um processo multifatorial, envolvendo fibras periféricas aferentes com ligações corticais, autonômicas e vasculares (3). Estudos anteriores sugeriram que a estimulação da dor pode aumentar o gasto energético de repouso (GER) em humanos (12–15). Por exemplo, Holland-Fischer et al. (2009) avaliaram o efeito da dor não-traumática através da estimulação elétrica dolorosa transcutânea no GER e utilização de substrato energético em 10 voluntários saudáveis. A estimulação da dor aumentou o GER em 62% de forma aguda e reversível, provavelmente mediada por atividade adrenérgica e devido ao aumento do tônus muscular (12). Estudos anteriores que avaliaram doentes críticos mostraram também que o movimento do paciente, a presença de desconforto respiratório, dor, ansiedade e agitação são fatores que podem aumentar o GER, enquanto a analgesia e a sedação podem diminuir o gasto de energia (14–16). Apesar desses achados que sugerem o efeito da dor no GER, nenhum estudo anterior investigou se o GER de indivíduos com enxaqueca difere da população em geral. Dado que as crises de enxaqueca ativam vias nociceptivas, a investigação do GER dos pacientes com enxaqueca é relevante para a adequação das intervenções dietéticas,

uma vez que os benefícios da intervenção nutricional nesta população já foram demonstrados na literatura (17–19).

Portanto, o principal objetivo deste estudo é avaliar se o GER das mulheres com enxaqueca difere do das mulheres sem enxaqueca. Os objetivos secundários são: (i) comparar entre os grupos e avaliar a associação de biomarcadores inflamatórios e fatores neurotróficos com o GER e (ii) investigar a validade das fórmulas preditivas que determinam o GER quando aplicadas às mulheres com enxaqueca.

### **1.1 Migrânea: definição, prevalência e fisiopatologia**

A enxaqueca é uma doença neurológica de caráter latejante, tipicamente caracterizada por crises recorrentes e incapacitantes. Geralmente é unilateral, exacerbada pela atividade física e associada à fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos (1,2). A migrânea pode ser classificada como episódica, quando a duração é menor que 15 dias por mês, ou crônica, quando ocorre em 15 ou mais dias por mês por mais de três meses. Além disso, pode ser dividida em dois tipos principais: a enxaqueca sem aura ou a enxaqueca com aura, que por sua vez, é caracterizada pela presença de sintomas neurológicos focais transitórios que normalmente precedem ou, por vezes, acompanham a dor de cabeça (1). Essa doença é classificada como o segundo distúrbio neurológico mais prevalente em todo o mundo e o mais incapacitante entre todos os outros distúrbios neurológicos combinados (20).

Estima-se que mais de um bilhão de pessoas sofrem de enxaqueca em todo o mundo (20). A prevalência global da enxaqueca é de 15% da população, sendo a prevalência anual superior em mulheres (18%) do que em homens (6%). A enxaqueca não é apenas mais comum em mulheres, mas também é mais severa nessa população. Por exemplo, em comparação com homens, as mulheres relatam maior intensidade de dor, incapacidade gerada pela dor de cabeça e mais sintomas associados (21). Indivíduos obesos e com sintomas depressivos apresentam maior prevalência e gravidade da doença (22,23).

A fisiopatologia da migrânea não está completamente esclarecida na literatura, mas atualmente, a hipótese mais estudada é que o desenvolvimento das crises decorre de fatores endógenos ou exógenos que promovem a ativação de fibras aferentes trigeminais, as quais inervam tecidos cranianos. Os responsáveis pela ativação das fibras trigeminais ainda não são claros na literatura, provavelmente, diferentes fatores podem contribuir para o desenvolvimento

de crises, como: fatores genéticos, endógenos (hormonais, faixa etária, sexo, composição corporal e outros) e exógenos (alimentação, alterações no padrão de sono, humor e outros) (24).

A ativação trigeminal induz a liberação de neuropeptídeos vasoativos pelas fibras sensoriais, tais como Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), a Neurocinina A (NKA) e a Substância P (SP). A liberação desses neuropeptídeos desencadeia uma cascata de eventos inflamatórios caracterizados por extravasamento de proteínas plasmáticas, degranulação de mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios, tais como bradicinina e prostaglandinas levando a um estado de inflamação neurogênica (2–4).

## 1.2 Gasto Energético de Repouso (GER) e dor

O GER é a energia necessária para o corpo realizar as suas funções fisiológicas essenciais e involuntárias durante um período de 24 horas como a regulação da temperatura corporal, função muscular, batimentos cardíacos e respiração (25,26). O GER varia de acordo com o tamanho e composição corporal, sendo que a contribuição da massa magra é maior do que o tecido adiposo (27).

A calorimetria indireta (CI) é um método não invasivo para medir o GER, considerado padrão ouro pela boa precisão e exatidão de seus resultados (26). É baseado na medição de trocas gasosas pulmonares, considerando o volume de oxigênio consumido ( $VO_2$ ) e o volume de dióxido de carbono produzido ( $VCO_2$ ) (25,28,29). O gasto energético é calculado a partir da equação simplificada desenvolvida por Weir (1949), o  $VO_2$  e o  $CO_2$  são convertidos em litros por minuto:  $GER \text{ (kcal/min)} = [(3,9 \times VO_2) + (1,1 \times VCO_2)]$  (30). A equação simplificada dispensa a mensuração do nitrogênio urinário uma vez que o mesmo representa uma pequena diferença no resultado final (25,29,31).

Estudos anteriores sugeriram que a estimulação da dor pode aumentar o GER em humanos (12–15). Holland-Fischer et al. (2009) em um estudo cruzado avaliaram o efeito da dor não-traumática através da estimulação elétrica dolorosa transcutânea GER e na utilização de substrato energético em 10 voluntários do sexo masculinos saudáveis e não medicados de idades entre 20 e 27 anos e IMC de 21 a 26  $kg/m^2$ . Cada voluntário passou por três situações experimentais diferentes na sequência indicada: experiência 1 foi a estimulação elétrica (dor); experiência 2, estimulação elétrica e analgesia local da pele (bloqueio da dor); e experiência 3, situação de controle. As situações experimentais foram separadas por pelo menos 1 mês. Durante o estímulo da dor, o GER aumentou em 62% de forma aguda e reversível, a taxa de

oxidação de glicose duplicou e a frequência cardíaca aumentou em 48%. As alterações no GER foram estreitamente relacionadas as concentrações de epinefrina e, num grau ligeiramente inferior, a norepinefrina. A hipótese mais provável é que o estímulo nociceptivo aumentou o tônus simpático (12).

Condições clínicas e cirúrgicas, em geral, aumentam o GER como parte da resposta metabólica ao estresse desencadeado. Estudos com pacientes críticos também mostraram que o movimento do paciente, a presença de desconforto respiratório, dor, ansiedade e agitação são fatores que podem aumentar o GER, enquanto a analgesia e a sedação podem diminuir o gasto de energia(14–16,32).

A percepção da dor em pessoas com enxaqueca é um processo multifatorial e complexo, envolvendo fibras periféricas aferentes com ligações corticais, autonômicas e vasculares. Fibras periféricas aferentes incluem fibras C nociceptivas não mielinizadas do gânglio trigêmeo (TG) que exprimem CGRP e fibras duras finamente mielinizadas que exprimem o receptor CGRP inervam a vasculatura craniana e as meninges, contribuindo para a sensação de dor (3).

Em um estudo realizado anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa com mulheres com migrânea, Costa et al. (2013) investigou a associação da composição corporal, gasto energético de repouso e consumo alimentar com a gravidade das crises. Os autores observaram correlação positiva entre o escore do *Migraine Disability Test* (MIDAS), que mede a incapacidade gerada pela migrânea nos últimos três meses, e o GER corrigido por massa magra em mulheres com migrânea ( $R=0,36$ ;  $p=0,05$ ). O GER corrigido por massa muscular foi maior em mulheres com migrânea crônica do que nas portadoras de migrânea episódica ( $p=0,008$ ). Esse resultado sugere que a exposição a dor crônica, experimentada por essas pacientes, pode contribuir para aumento do GER (33). No entanto, até o momento, não identificamos na literatura nenhum outro estudo que avaliou se pacientes com migrânea apresentam aumento no GER quando comparados com a população geral. Portanto, este é o primeiro trabalho a avaliar o GER em mulheres com migrânea episódica comparado com mulheres sem migrânea.

### **1.3 Papel das adipocitocinas Adponectina e Leptina na migrânea**

Na migrânea, com a ativação de fibras trigeminais e a liberação de neuropeptídeos vasoativos é desencadeado um estado de inflamação neurogênica (34). Estes eventos aumentam a liberação de mediadores inflamatórios, por sua vez, envolvidos na sensibilização nociceptiva

(35,36). A adiponectina e a leptina são as citocinas mais estudadas na fisiopatologia da enxaqueca. A adiponectina possui propriedades anti-inflamatórias e os seus níveis plasmáticos são reduzidos em condições pró-inflamatórias tais como obesidade e resistência à insulina (37). Além disso, alterações nas concentrações desse marcador também têm sido relatadas em outros distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo depressão e transtorno bipolar (10,38,39).

Estudos envolvendo pacientes com enxaqueca sugeriram a participação da adiponectina na fisiopatologia da doença. No entanto, a função específica desse marcador no desenvolvimento das crises de migrânea ainda não é bem compreendida (7). Em um estudo realizado por Duarte et al. (2014) que incluiu 68 pacientes com enxaqueca e 65 controles sem dor de cabeça, foi demonstrado que as concentrações de adiponectina foram significativamente mais elevadas em pacientes com enxaqueca, quando comparados a indivíduos sem a doença (40). Entretanto, os autores não observaram correlação entre as concentrações de adiponectina e os escores de gravidade da doença, bem como com a presença de sintomas depressivos e ansiosos. Ademais, uma revisão sistemática realizada por Peterlin et al. (2016) com o objetivo de avaliar os níveis circulantes de adipocinas em pacientes com enxaqueca apontou que embora existam dados sugerindo uma associação entre as adipocinas e a enxaqueca, as diferenças entre os estudos e os resultados conflitantes limitam as conclusões definitivas (41).

A leptina, por sua vez, apresenta o papel bem descrito no controle do peso corporal por meio da regulação da ingestão de alimentos. Este hormônio é secretado pelo tecido adiposo e fornece ao sistema nervoso central informações sobre o estado das reservas energéticas corporais periféricas (42–46). Evidências presentes na literatura relacionam a leptina com o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, resultando em um aumento do gasto energético nos tecidos periféricos por meio dos seus efeitos no sistema cardiovascular influenciando a frequência cardíaca, a pressão arterial e termogênese no tecido adiposo marrom através de sua ação no hipotálamo. No entanto, a maioria dos resultados foram identificados em modelo animal (46–50).

Os resultados de estudos anteriores que avaliaram as concentrações de leptina em pacientes com migrânea são conflitantes. A revisão de Peterlin et al. (2016) concluiu que não houve diferença entre os níveis de séricos de leptina de indivíduos com enxaqueca e controles, entretanto, mencionaram a dificuldade existente em comparar os dados disponíveis na literatura devido às diferenças metodológicas existentes. Por exemplo: a inclusão de migrânea episódica e crônica juntas, diferenças entre sexo e faixa etária das populações(41).

No estudo transversal realizado por Ligong et al. (2015) com 52 indivíduos saudáveis pareados por idade, sexo e Índice de Massa Corporal (IMC) como controles, os pacientes com enxaqueca não apresentaram alteração significativa nas concentrações de leptina quando comparados com o grupo controle (51). Da mesma forma, em um estudo observacional prospectivo realizado por Dearborn et al. (2014) com o objetivo de avaliar os níveis de adiponectina e leptina em homens e mulheres mais velhos com enxaqueca, foram incluídos 981 participantes com uma idade média de 52,8 anos. Os autores não identificaram diferenças nas concentrações plasmáticas de leptina entre os pacientes com enxaqueca e os controles, sem enxaqueca (52).

No entanto, Guldiken et al. (2008) observaram que em uma população mista (composta de indivíduos do sexo masculino e feminino), sendo 61 participantes com migrânea e 61 indivíduos controles, as concentrações séricas de leptina estavam diminuídas naqueles que apresentavam enxaqueca quando comparado a controles sem a doença. Contudo, após o ajuste pela massa gorda dos indivíduos, essa diferença desapareceu (53).

Em contraste, em uma amostra de 111 indivíduos diagnosticados com enxaqueca episódica e crônica, com e sem aura e 24 sujeitos saudáveis, livres de qualquer tipo de dor de cabeça, composta por mais de 90% dos indivíduos do sexo feminino em ambos grupos, Domínguez et al. (2018) observaram aumento nas concentrações séricas de leptina em pacientes com enxaqueca quando comparados a controles sem a doença. Não foram observadas diferenças nas concentrações de leptina entre enxaqueca com ou sem aura. Os autores ainda identificaram correlações positivas entre a leptina e o IMC, e a frequência de ataques de enxaqueca e com concentrações séricas de outros marcadores como interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa (54). Goulart, et al. (2020) com os dados do estudo ELSA-Brasil, corroboraram com esse achado, identificando níveis mais elevados de leptina em pacientes com enxaqueca do que os controles, especialmente em mulheres de meia-idade com enxaqueca com aura. Portanto, é possível que a variação nas concentrações de leptina sejam dependentes de sexo e composição corporal (55).

#### **1.4 Papel dos fatores neurotróficos na migrânea**

Os fatores neurotróficos possuem um papel importante no desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso central (56). O Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF), Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF) e Fator de Crescimento Neural (NGF), principalmente, estão sendo relacionados ao processo de dor por meio da ativação do Receptor

de Potencial Vanilóide Transitório do Receptor 1 (TRPV1) que induz a liberação de CGRP e SP, levando à dor.

O TRPV1 é um canal catiônico receptor da dor expresso por células do TG e por fibras nervosas de tecidos periféricos, possui um papel importante na condução de sinais nociceptivos para o sistema nervoso central. Evidências da literatura apontam que diferentes estímulos químicos, incluindo os fatores neurotróficos podem atuar sobre esse canal, aumentando sua suscetibilidade a estímulos dolorosos (5,57). Além disso, alguns estudos relacionam sua ativação com a regulação positiva da expressão de genes termogênicos e com a indução do “escurecimento” de adipócitos, podendo ocasionar em um aumento do gasto energético (50,58).

Em pacientes com migrânea já foram observadas alterações nas concentrações de fatores neurotróficos, provavelmente, envolvidos com a ativação de respostas nociceptivas (6). Estudos em modelos animais relacionam fatores neurotróficos com mecanismos de controle de apetite e na homeostase energética (59–61).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar se o GER de mulheres com migrânea episódica difere do GER de mulheres sem migrânea.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar a relação entre o número de crises e o GER em pacientes com migrânea episódica.
- Investigar a associação entre as concentrações séricas de adipocinas e fatores neurotróficos com o GER em mulheres com migrânea episódica.
- Verificar a validade de equações preditivas para determinar o GER quando aplicadas a mulheres com migrânea episódica.

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Caracterização do estudo**

Trata-se de estudo transversal realizado no Ambulatório de Cefaleias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil).

### **3.2 População do estudo**

Participaram do estudo mulheres com idades entre 18 e 65 anos com ou sem (controles) diagnóstico de migrânea episódica, recrutadas por meio de chamada pública. O diagnóstico de migrânea foi realizado de acordo com a Classificação Internacional de Distúrbios da Cefaleia - 2ª edição (62). Os critérios de exclusão foram: (i) dores de cabeça não caracterizadas como enxaqueca; (ii) quaisquer condições crônicas de saúde (por exemplo: diabetes mellitus, hipertensão arterial, insuficiência renal crônica e doenças endócrinas tais como hipo ou hipertireoidismo); (iii) gravidez e amamentação; (iv) tabagismo; e (v) abuso de álcool (> 2 doses/dia).

### **3.3 Questões éticas**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (CAAE: 28236814.3.0000.5149), todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **3.4 Coleta de dados**

#### *3.4.1 Dados demográficos e clínicos*

Os dados demográficos e clínicos (idade, estado civil, anos de estudo, minutos de atividade física por semana e número de crises de enxaqueca por mês) foram coletados por meio de questionário semiestruturado.

A gravidade da migrânea foi mensurada por meio dos questionários: *Migraine Disability Test* (MIDAS) e *Headache Impact Test*, versão 6 (HIT-6). O MIDAS é um questionário capaz de quantificar o impacto da cefaleia em número de dias perdidos nas atividades sociais, domésticas e laborais nos últimos três meses. O resultado é obtido por meio da soma dos dias perdidos em cada atividade e classificado conforme a limitação causada pela doença, sendo grau I (score até 5) – nenhuma ou pouca incapacidade; grau II (score de 6 a

10) – leve incapacidade; grau III (escore de 11 a 20) – moderada incapacidade e grau IV (escore acima de 21) – intensa incapacidade (63).

O HIT-6 também mede a incapacidade causada pelas dores de cabeça, porém referente ao mês anterior. Este questionário é composto por seis perguntas cujas alternativas de respostas são dadas em frequência, sendo elas: Nunca (soma seis pontos cada), raramente (soma oito pontos cada), às vezes (soma 10 pontos cada), com muita frequência (soma 11 pontos cada) e sempre (soma 13 pontos cada). O resultado é a soma dos pontos referentes a cada resposta, sendo que escore até 49 pontos representa pouco ou nenhum impacto; de 50 a 55 pontos representa algum impacto; de 56 a 59 pontos representa impacto substancial e acima de 60 pontos representa impacto muito severo (64).

Considerando que a depressão apresenta comorbidade com a migrânea, avaliou-se a presença de sintomas depressivos por meio da aplicação do Inventário de Depressão de Beck (BDI) (65). O BDI é um instrumento utilizado para medir a severidade de episódios depressivos e consiste em questionário de auto relato com 21 grupos de afirmativas que expressam níveis de gravidade de sintomas depressivos variando de 0 a 3 pontos. O resultado foi obtido por meio da soma das respostas, sendo que pontuação inferior a 10 classifica o indivíduo como “sem sintomas depressivos”; entre 10 e 18 como “sintomas leves a moderados”, entre 19 e 29 “sintomas moderados a grave” e acima de 30 “sintomas depressivos graves” (66).

### *3.4.2 Análises de adipocinas e fatores neurotróficos*

Foram recolhidas amostras de sangue de um subgrupo da amostra após um jejum noturno. Nas mulheres com enxaqueca, o sangue foi colhido durante o período sem dor. As amostras foram centrifugadas, e o soro extraído, que foi armazenado num congelador a -80 °C até ao momento da análise. Os níveis séricos de adiponectina, leptina, fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), fator de crescimento neural (NGF), e fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) foram determinados utilizando kits ELISA humanos DuoSet® de acordo com as instruções do fabricante (R&D Systems). Dado que a leptina e a adiponectina são produzidas por tecido adiposo, corrigimos os níveis destes marcadores através da divisão por kg de massa gorda corporal, tal como foi feito por autores anteriores (67–69).

### 3.4.3 Dados antropométricos

O peso corporal e a altura foram medidos, e o Índice de Massa Corporal ( $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$ ) foi calculado. A composição corporal foi avaliada por bioimpedância elétrica utilizando um dispositivo Biodynamics® (modelo 310e) após um jejum noturno. O teste foi realizado numa sala confortável e silenciosa. Os pacientes foram instruídos a: (i) não fazer exercício físico pelo menos 24 horas antes e abster-se de bebidas alcoólicas, café, ou chá preto (ii) permanecer deitados durante todo o teste. A porcentagem de massa gorda foi classificada de acordo com as categorias propostas por Shea et al., 2011 (70).

### 3.4.4 Avaliação do gasto energético de repouso

O GER foi definido por CI utilizando o dispositivo da marca MetaCheck™ (modelo 7100; Korr Medical Technologies, Salt Lake City, UT, EUA). Os pacientes realizaram a avaliação no período da manhã após 12 horas de jejum noturno, com o mínimo de esforço físico, e foram orientados a permanecerem em repouso durante 30 minutos antes da avaliação. Os pacientes ficaram sentados em uma posição confortável e respirando através de um bocal ou máscara descartáveis ligados ao dispositivo. Foram utilizados cliques nasais para garantir que todo o ar passava através do bocal ou da máscara. Os pacientes foram orientados a relaxar, respirar normalmente, evitar tossir e minimizar seus movimentos até que o teste estivesse completamente concluído, aproximadamente 10 minutos. O consumo de oxigênio foi mensurado e o GER foi calculado utilizando a equação proposta por Weir com um quociente respiratório assumido de 0,83 (30). Sabendo que a composição corporal tem um efeito sobre GER (71–74), o GER medido (mGER) foi corrigido para massa muscular (mGER/MLG) por meio da divisão do GER (kcal/dia) determinado pela CI pela massa livre de gordura (kg) determinada pela bioimpedância. O mGER foi comparado com o GER previsto (pGER) calculado por meio das fórmulas apresentadas na Tabela 1, que foram selecionadas através do rastreio de publicações anteriores com base na sua frequência de utilização e relevância clínica (75–78).

**Tabela 1 – Fórmulas preditivas usadas para estimar o GER em mulheres com migrânea.**

| Referências              | Fórmulas preditivas   |
|--------------------------|---|
| Harris and Benedict (79) | $655.1 + 9.56 \times W + 1.85 \times H + 4.67 \times A$   |
| Mifflin-St Jeor (80)     | $9.99 \times W + 6.25 \times H - 4.92 \times A - 161$   |
| WHO/FAO/UNU W (81)       | 18-30 anos = $14.7 \times W + 496$<br>31-60 anos = $8.7 \times W + 829$<br>>60 anos = $10.5 \times W + 596$   |
| WHO/FAO/UNU WH (82)      | 18-30 anos = $13.3 \times W + 334 \times H^* + 35$<br>31-60 anos = $8.7 \times W - 25 \times H^* + 865$<br>>60 anos = $9.2 \times W + 637 \times H^* - 302$ |
| Owen (83)                | $795 + 7.18 \times W$   |
| Schofield (84)           | 18-30 anos = $(0.062 \times W + 2.036) \times 239$<br>30-60 anos = $(0.034 \times W + 3.538) \times 239$<br>60 anos = $(0.038 \times W + 2.755) \times 239$ |
| Cunningham (85)          | $(22 \times \text{FFM}) + 500$  |
| Henry and Rees (86)      | 18-30 anos = $(0.048 \times W + 2.562) \times 239$<br>30-60 anos = $(0.048 \times W + 2.448) \times 239$  |

Abreviações: A, idade em anos; H, altura em centímetros (cm) ou H\*, altura em metros (m); W, peso em quilogramas; WHO/FAO/UNU W considerando apenas o peso; WHO/FAO/UNU WH considerando altura e peso; FFM, massa livre de gordura em quilogramas.

#### 4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As variáveis categóricas foram descritas como frequências (%) e comparadas utilizando o qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. A distribuição das variáveis quantitativas foi testada utilizando o Kolmogorov-Smirnov para análises de todos os grupos e os testes Shapiro-Wilk para análises apenas com os dados do grupo da enxaqueca; as variáveis com uma distribuição normal (paramétrica) foram apresentadas como médias ( $\pm$  desvio padrão), enquanto as variáveis não paramétricas foram apresentadas como medianas (mínimo-máximo). O teste t de amostra independente e Mann-Whitney foram utilizados para comparações de média e mediana entre grupos, respectivamente. Os coeficientes de Pearson ou Spearman foram calculados para avaliar a correlação entre as variáveis quantitativas paramétricas e não paramétricas, respectivamente, para testar a correlação entre dados antropométricos, marcadores inflamatórios, e mGER/MLG. As MIDAS e HIT foram avaliadas como variáveis dicotômicas. Foi realizado um teste de Regressão Logística Binária para ajustar a comparação dos valores mGER/MLG entre grupos por minutos semanais de atividade física. O teste t de Student pareado (variáveis paramétricas) e o teste de Wilcoxon (variáveis não paramétricas) foram utilizados para comparar mGER e pGER. Além disso, foi calculado o intervalo de confiança de 95% (95% CI) da diferença entre o pGER e o mGER. O pGER foi considerado exato quando estava entre 90% e 110% do mGER a nível individual. Valores de pGER inferiores a 90% ou superiores a 110% do mGER foram classificados como sub e superestimados, respectivamente (76,87–90). A diferença percentual média entre pGER e mGER (bias) foi considerada a medida de exatidão ao nível do grupo e a exatidão individual foi determinada em  $\geq 50\%$ . O nível de concordância entre mGER e pGER foi examinado utilizando frequências e semelhanças quartis e o método Bland e Altman (91) Utilizamos as análises de Regressão Linear para investigar o viés de proporcionalidade entre as fórmulas.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o SPSS, versão 19 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA) e  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Dada a nossa hipótese de trabalho e que mGER/MLG é o principal marcador de comparação nos grupos, poder amostral foi calculado baseado nos valores de mGER/MLG. O nosso tamanho amostral foi suficiente para obter um poder estatístico superior a 90% para mGER/MLG, considerando o tamanho amostral mínimo de 48 indivíduos por grupo, teste t de amostra independente, e erro alfa de 5%.

## 5 RESULTADOS

### Artigo Original

Title: High Resting Energy Expenditure in Women with Episodic Migraine: the use of predictive formulas

Authors: Jéssica Sales Ribeiro Msc<sup>a</sup>, Laís Bhering Martins Ph.D<sup>a,b</sup>, Luana Caroline dos Santos Ph.D<sup>a</sup>, Ana Maria dos Santos Rodrigues Ph.D<sup>a</sup>, Antônio Lúcio Teixeira<sup>b</sup> and Adaliene Versiani Matos Ferreira Ph.D<sup>a\*</sup>.

<sup>a</sup>Departamento de Nutrição, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. <sup>b</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Health Science Center, Houston, Texas, United States.

\*Corresponding Author:

Adaliene Versiani Matos Ferreira

Departamento de Nutrição, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Alfredo Balena, 190, 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Phone number: +55313409-8036.

E-mail: adaliene@gmail.com

No conflicts of interest.

### ABSTRACT

**Background:** Migraine is a common and disabling primary headache and its pathophysiology is not fully understood. The most common hypothesis for the migraine attacks development is the activation of trigeminal afferent fibers, leading to a state of neurogenic inflammation. The investigation of the energy expenditure of patients with migraine is relevant to provide an adequate dietary intervention to the patients. **Objective:** The objective of this study is to assess whether the resting energy expenditure of women with migraine differs from that of women

without migraine. **Methods:** This is a cross-sectional study involving adult women aged between 18 and 65 years with or without (controls) migraine. This study took place at the Headache Outpatient Clinic of Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte, MG, Brazil). We collected demographic data, using a semi-structured questionnaire. Migraine severity was measured using the Migraine Disability Test and Headache Impact Test, version 6. Body weight and height were measured. Body composition was evaluated by electric bioimpedance. Resting energy expenditure was measured by indirect calorimetry and compared with the predicted resting energy expenditure calculated using predictive formulas, selected by frequency of use and clinical relevance. Blood samples were collected of a subsample after an overnight fasting. **Results:** Patients with migraine had higher resting energy expenditure when compared to controls ( $P < 0.01$ ). Moreover, the resting energy expenditure positively correlated with the number of migraine attacks ( $Rho = 0.226$ ;  $P = 0.044$ ). Patients with migraine had higher serum levels of adiponectin, however, it did not correlate with the resting energy expenditure ( $Rho = 0.140$ ,  $P = 0.343$ ). There was no difference in serum leptin levels between the groups ( $P = 0.968$ ). Regarding the predictive formulas, we observed that Mifflin-St Jeor and Henry and Rees were those that have more accuracy to predict resting energy expenditure in women with migraine. **Conclusion:** The findings of this study suggest that patients with migraine have higher resting energy expenditure when compared to individuals without migraine, and it can be correlated with the number of migraine attacks. The Mifflin-St. Jeor and Henry and Rees formulas are the most accurate to predict resting energy expenditure in women with migraine. In addition, this study also suggests that adiponectin play a role in the pathophysiology of migraine.

**Key-words:** Energy Expenditure; Migraine; Adipokines; Predictive formulas; Neurotrophic factors.

## INTRODUCTION

Migraine is a common and disabling primary headache. Migraine attacks last from four to 72 hours and are typically characterized by unilateral location pulsating quality, moderate or severe intensity, associated with nausea, photophobia, and phonophobia, and aggravated by routine physical activity (IHS, 2018).

The migraine pathophysiology is not fully understood. However, the most accepted theory is that endogenous or exogenous factors can promote the activation of trigeminal afferent fibers, which innervate cranial tissues. Trigeminal activation induces the release of vasoactive

neuropeptides by sensory fibers triggering a cascade of inflammatory events characterized by plasma protein extravasation, mast cell degranulation, and release of inflammatory mediators such as bradykinin and prostaglandins, leading to a state of neurogenic inflammation (FERRARI, 2022; QUBTY, 2020; MARTINS, 2019). In addition, alterations in serum levels of inflammatory biomarkers have been observed in patients with migraine, suggesting the putative participation of these markers in the activation of trigeminal fibers (MARTINS, 2015; MARTINS, 2017). For instance, previous clinical studies have shown alteration in the levels of adipokines in patients with migraine. Furthermore, neurotrophic factors play a role in the modulation of nociceptive pathways, and its levels also seem to be altered in patients with migraines (MARTINS, 2017; GOULART, 2020; CHAI, 2014; FARIA, 2014; BARBOSA, 2013; GRASSI-OLIVEIRA, 2008).

Pain perception in people with migraine is a multifactorial process involving peripheral afferent fibers with cortical, autonomic, and vascular connections.

Previous studies have suggested that pain stimulation can increase the Resting Energy Expenditure (REE) in humans (HOLLAND-FISCHER, 2009; DIENER, 1997; WEISSMAN, 1984; WEISSMAN, 1986). For instance, Holland-Fischer et al. (2009) evaluated the effect of non-traumatic skin pain by transcutaneous painful electrical stimulation on resting energy expenditure and energy substrate utilization in 10 healthy volunteers. Pain causes an acute and reversible increase by 62% in resting energy expenditure, probably mediated by adrenergic activity and increased muscle tone. Previous studies involving critically ill patients have also shown that pain increases energy expenditure, while analgesia and sedation decrease energy expenditure (WEISSMAN, 1984; WEISSMAN, 1986; BRUDER, 1994).

Despite the evidence suggesting the effect of pain on energy expenditure, no previous study has investigated whether the energy expenditure of individuals with migraine differs from the general population. Given that the migraine attacks activate nociceptive pathways, the investigation of the energy expenditure of patients with migraine is relevant for the adequacy of dietary interventions since the benefits of nutritional intervention in this population have already been demonstrated in the literature (COSTA, 2019; GAZERANI, 2021; HINDIYEH, 2020).

Therefore, the primary objective of this study is to assess whether the resting energy expenditure of women with migraine differs from that of women without migraine. The secondary aims are: (i) to compare groups and evaluate the putative association of specific inflammatory biomarkers and neurotrophic factors with energy expenditure and (ii) to investigate the validity of

predictive formulas that determine resting energy expenditure when applied to women with migraine.

## **METHODS**

This is a cross-sectional study involving adult (aged between 18 and 65 years) female participants with or without a diagnosis of migraine, divided into a migraine group or control. A neurologist diagnosed patients with migraine according to the International Classification of Headache Disorders - 2nd edition (IHS, 2004). Exclusion criteria were: (i) Other Headaches (not characterized as migraine); (ii) Any chronic health conditions (e.g., diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic renal failure, and endocrine diseases such as hypo- or hyperthyroidism); (iii) Pregnancy and breastfeeding; (iv) Smoking, and (v) Alcohol abuse (> 2 doses/day).

This study took place at the Headache Outpatient Clinic of Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil). The study protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of UFMG (CAAE: 28236814.3.0000.5149), and all participants signed an informed consent form.

### *Demographic and clinical data*

Clinical and demographic data (age, sex, marital status, years of education, minutes of physical activity per week, and the number of migraine attacks per month) were collected using a semi-structured questionnaire. Migraine severity was measured using the Migraine Disability Test (MIDAS) and Headache Impact Test, version 6 (HIT-6). The MIDAS provides information about the impact of headaches on the number of days lost in social, domestic, and work activities in the last three months. The scores are classified into: degree I (score up to 5) - no or little disability; degree II (score from 6 to 10) - mild disability; degree III (score from 11 to 20) - moderate disability and degree IV (score above 21) - severe disability (FRAGOSO, 2002). The HIT-6 measures the incapacity caused by headaches in the previous month. Scores up to 49 points represent little or no impact; from 50 to 55 points represent some impact; from 56 to 59 points represent a substantial impact; above 60 points represent a very severe impact (MARTIN, 2004). Given that depression is a comorbidity of migraine, the severity of depressive symptoms was evaluated using Beck Depression Inventory (BDI) (BECK, 1988). A BDI score below 10 classifies the individual as "no depressive symptoms"; between 10 and 18 as "mild to moderate symptoms"; between 19 and 29 as "moderate to severe symptoms" and above 30 as "severe depressive symptoms" (GORESTEIN, 1998).

### *Blood analysis*

Blood samples were collected of a subgroup after an overnight fasting. In women with migraine, the blood was collected during the pain-free period. The samples were centrifuged, and the serum extracted, which was stored in a -80 °C freezer until the moment of the analysis. The serum levels of adiponectin, leptin, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Neural Growth Factor (NGF), and Glia-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) were determined using DuoSet® human ELISA kits according to the manufacturer instructions (R&D Systems). Given the fact that leptin and adiponectin are produced by adipose tissue, we corrected the levels of these markers by dividing by kg of body fat mass, as made by previous authors (FRIEDMAN, 2011; ARITA, 1999; WEYER, 2001).

### *Anthropometric evaluation*

The body weight and height were measured, and the Body Mass Index ( $BMI = \text{weight}/\text{height}^2$ ) was calculated. After an overnight fast, body composition was evaluated by electric bioimpedance using a Biodynamics® (model 310e) device. The test was performed in a comfortable and quiet room. The patients were instructed to: (i) not to exercise at least 24 hours before and to abstain from alcoholic beverages, coffee, or black tea (ii) to remain to lie still throughout the test. The percentage of fat mass was classified according to the categories proposed by Shea et al. (2011) (SHEA, 2011).

### *Assessment of resting energy expenditure*

As validated by previous studies, REE was defined by IC using the MetaCheck™ device (model 7100; Korr Medical Technologies, Salt Lake City, UT, USA). Patients performed the evaluation in the morning after 12 hours of overnight fasting, with minimal physical exertion, and were instructed to remain at rest for 30 minutes before the evaluation. Patients were seated in a comfortable position and breathing through a disposable mouthpiece or mask attached to the device. Nasal clips were used to ensure that all air passed through the mouthpiece or mask. Patients were instructed to relax, breathe normally, avoid coughing, and minimize their movements until the test was completely completed, approximately 10 minutes. Oxygen consumption was measured and the GER was calculated using the equation proposed by Weir with an assumed respiratory quotient of 0.83 (WEIR, 1949). Since body composition affects REE (NIELSEN, 2000; FERRARO, 1992; CUNNINGHAM, 1991; NELSON, 1992), the measure REE (mREE) was corrected for lean body mass (mREE/FFM). The correction was

made by dividing the mREE (in kcal/dia) by fat-free mass (in kilograms). Finally, mREE was compared with the predicted REE (pREE) calculated using the formulas presented in Table 1, which were selected by screening previous publications based on their frequency of use and clinical relevance (FRANKENFIELD, 2005; FRANKENFIELD, 2013; AMARO-GAHETE, 2018; AMARO-GAHETE, 2019; HARRIS AND BENEDICT, 1919; MIFFLIN, 1990; FAO/WHO/UNU, 1981; OWEN, 1986; SCHOFIELD, 1985; CUNNINGHAM, 1980; HENRY AND REES, 1991).

**Table 1 - Predictive equations used to estimate Resting Energy Expenditure (pREE) in women with migraine.**

| References          | Predictive equations   |
|---------------------|--|
| Harris and Benedict | $655.1 + 9.56 \times W + 1.85 \times H + 4.67 \times A$  |
| Mifflin-St Jeor     | $9.99 \times W + 6.25 \times H - 4.92 \times A - 161$  |
| WHO/FAO/UNU W       | 18-30 years = $14.7 \times W + 496$<br>31-60 years = $8.7 \times W + 829$<br>>60 years = $10.5 \times W + 596$   |
| WHO/FAO/UNU WH      | 18-30 years = $13.3 \times W + 334 \times H^* + 35$<br>31-60 years = $8.7 \times W - 25 \times H^* + 865$<br>>60 years = $9.2 \times W + 637 \times H^* - 302$ |
| Owen                | $795 + 7.18 \times W$  |
| Schofield           | 18-30 years = $(0.062 \times W + 2.036) \times 239$<br>30-60 years = $(0.034 \times W + 3.538) \times 239$<br>60 years = $(0.038 \times W + 2.755) \times 239$ |
| Cunningham          | $(22 \times \text{FFM}) + 500$   |
| Henry and Rees      | 18-30 years = $(0.048 \times W + 2.562) \times 239$<br>30-60 years = $(0.048 \times W + 2.448) \times 239$   |

Abbreviations: A, age in years; H, height in centimeter (cm) or H\*, height in meters (m); W, weight in kilograms; WHO/FAO/UNU W considering just weight in kilograms; WHO/FAO/UNU WH considering height and weight; FFM, fat-free mass in kilograms.

## STATISTICAL ANALYSES

Categorical variables were described as frequencies (%) and compared using Chi-square or Fisher's exact test. The distribution of quantitative variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov for analyses of all the groups and Shapiro-Wilk tests for analyses just with the data of

the migraine group; those variables with a normal distribution (parametric) were presented as means ( $\pm$ standard deviation), while non-parametric variables were presented as medians (minimum-maximum). Independent sample t-test and Mann-Whitney were used for comparisons of mean and median between groups, respectively. Pearson's or Spearman's coefficients were calculated to assess the correlation between parametric and non-parametric quantitative variables, respectively, to test the correlation between anthropometric data, inflammatory markers, and mREE/FFM. The MIDAS and HIT were evaluated as dichotomous variables. A Binary Logistic Regression test was performed to adjust the comparison of mREE/FFM values between groups by weekly minutes of physical activity. Paired Student's t-test (parametric variables) and Wilcoxon's test (non-parametric variables) were used to compare mREE and pREE. In addition, the 95% confidence interval (95% CI) of the difference between pREE and mREE was calculated. The pREE was considered accurate when it was between 90% and 110% of the mREE at the individual level. pREE values lower than 90% or higher than 110% of mREE were classified as underestimated and overestimated, respectively (FRANKENFIELD, 2005; WEIJS, 2008; HASSON, 2011; WEIJS, 2010; RODRIGUES, 2018). The mean percentage difference between pREE and mREE (bias) was considered the measure of accuracy at the group level and the individual accuracy was determined  $\geq 50\%$ . The level of agreement between mREE and pREE was examined using frequencies and quartile similarities and the Bland and Altman method (BLAND AND ALTMAN, 1986). We use the Linear Regression analyses for investigated the proportionality bias between the formulas. The statistical analyses were performed using SPSS, version 19 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). and  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

Given our working hypothesis and that mREE/FFM is the main marker of comparison into the groups, a statistical power calculation was based on the mREE/FFM. Our sample size was enough to obtain a statistical power greater than  $>90\%$  for mREE/FFM, considering the sample size minimum of 48 individuals per group, independent sample t-test, and alpha error of 5%.

## RESULTS

### *Clinical data*

Eighty-three (83) women diagnosed with episodic migraine and 48 controls were enrolled in the study. The presence of aura was identified in 59.0% ( $n=49$ ) of the patients with migraine. The mean age was 32.6 (19-65) and 32.0 (18-65) years for the migraine and control groups, respectively ( $P=0.101$ ). Most participants of both groups were married and had postgraduate degrees ( $P=0.477$  and  $P=0.445$  comparison between groups, respectively). Most of the control

group (73%, n=35) and migraine patients (54%, n=45) were classified as "No depressive symptoms" according to the BDI score ( $P= 0.170$ ). The groups were similar in body composition parameters (Table 2).

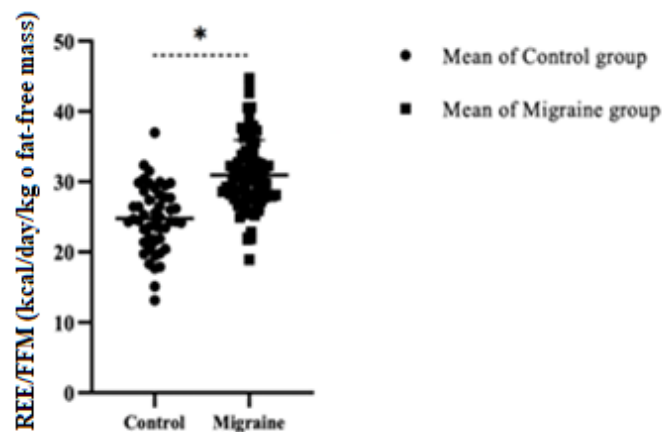
**Table 2 – Body composition of women with and without migraine.**

| Characteristics                            | Control Group<br>(n=48) | Migraine Group<br>(n=83) | P-value |
|--|-------------------------|--------------------------|---------|
| <b>Body Fat Mass (%)*</b>                  | 32.11 ( $\pm 5.74$ )    | 31.53 ( $\pm 5.63$ )     | 0.572   |
| <b>Classification of Body Fat Mass**</b>   |                         |                          |         |
| Low weight                                 | 0 (0.0)                 | 1 (1.2)                  | 0.856   |
| Normal                                     | 28 (58.3)               | 49 (59.0)                |         |
| Overweight                                 | 17 (35.4)               | 26 (31.3)                |         |
| Obesity                                    | 3 (6.3)                 | 6 (7.2)                  |         |
| <b>Classification of Body Mass Index**</b> |                         |                          |         |
| Eutrophy                                   | 25 (52.1)               | 50 (60.2)                | 0.639   |
| Overweight                                 | 16 (33.3)               | 24 (28.9)                |         |
| Obesity                                    | 7 (14.6)                | 9 (10.8)                 |         |
| <b>Activity physical (min/week)***</b>     | 170.0 (0-900)           | 47.50 (0-840)            | <0.001  |

\*Student t-Test \*\*Chi-squared test \*\*\*Mann-Whitney.

Patients with migraine had higher mREE/FFM when compared to controls ( $30.92 \pm 4.99$  vs.  $24.51 \pm 4.34$ , respectively;  $P < 0.01$ ) (Figure 1). Moreover, the mREE/FFM positively correlated with the number of migraine attacks ( $Rho = 0.226$ ;  $P = 0.044$ ).

**Figure 1 - Comparison of REE per kilogram of fat-free mass (REE/FFM) between women with and without migraine.**



Most patients with migraine (94.0%) were classified with "substantial or very severe impact" according to HIT and "moderate to severe disability" according to MIDAS (66.3%).

There was no correlation between mREE/FFM with scores of HIT ( $Rho=-0.005$ ,  $P=0.962$ ) and MIDAS ( $Rho=0.142$ ,  $P=0.202$ ). The physical activity was different between groups, however, the difference in mREE/FFM between the groups remains after adjustment for minutes of physical activity per week ( $P<0.01$ ).

#### *Blood Biomarkers*

Patients with migraine had higher serum levels of adiponectin (Table 3). However, adiponectin levels did not correlate with mREE/FFM ( $Rho=0.140$ ,  $P=0.343$ ). Akin, the serum level of leptin/FM did not correlate with mREE/FFM in the migraine group ( $Rho=0.138$ ;  $P=0.351$ ).

When we split the participants according to BMI classification, we found a positive correlation between mREE/FFM and serum level of leptin/FM ( $P=<0.05$ ) among eutrophic patients with migraine. The same was not observed in the control group.

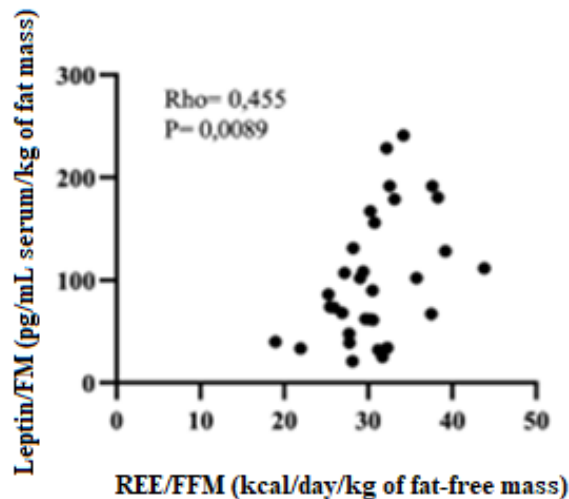
**Table 3 – Plasma levels of adipokines and neurotrophic factors of women with and without migraine.**

| Serum markers    | Control Group (n=16)    | Migraine Group (n=44)   | P-Value |
|------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| Adiponectin/FM** | 1306.69 ( $\pm$ 583.68) | 1719.68 ( $\pm$ 503.72) | 0.006   |
| Leptin/FM**      | 103.69 ( $\pm$ 95.04)   | 104.46 ( $\pm$ 58.09)   | 0.968   |
| BDNF*            | 261.14 (105.38-1029.90) | 251.58 (117.68-548.08)  | 0.843   |
| NGF **           | 239.75 ( $\pm$ 894.71)  | 221.39 ( $\pm$ 97.09)   | 0.598   |
| GDNF*            | 292.07 (83.98-3781.22)  | 262.25 (64.07-3856.78)  | 0.419   |

\*Mann-Whitney Test; \*\*Student t-Test.

Abbreviations: BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; FM: Body fat mass; NGF: Nerve growth factor; GDNF: Glial cell line-derived neurotrophic factor.

**Figure 2 - Correlation between REE corrected per kg of fat-free mass (mREE/FFM) and serum leptin concentration corrected per kg of fat mass in the eutrophic patients with migraine.**



#### *Predictive formulas to estimate REE*

Considering that the mREE of women with migraine differed from women without migraine, we evaluated the adequacy of energy expenditure predictive formulas for this population.

The mean mREE of female patients with migraine was 1326.22 ( $\pm$ 243.75) kcal/day. Only 25% of the formulas showed similarity with mREE. The Mifflin-St Jeor formula had the lowest mean difference ( $7.69 \pm 184.52$ ) kcal/day compared to mREE. Individual accuracy (precision) was  $>50\%$  for the Mifflin-St Jeor, Owen, Schofield, and Henry and Rees formulas.

The formula that most underestimated the REE was Owen's (30.1%), while Cunningham (54.2%), Harris & Benedict (47.0%), and FAO WH (45.8%) overestimated the REE as shown in Table 4.

**Table 4 – Comparison between REE measured by IC and calculated by predictive formulas in women with migraine.**

|                    | kcal/dia            | Value p | Difference          |                 | Prediction          |                          |                          | †(%)  |
|--------------------|---------------------|---------|---------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
|                    |                     |         | kcal/dia            | 95% IC          | Accuracy<br>* % (n) | Underestimat<br>on % (n) | Overestimatio<br>n % (n) |       |
| Calorimetry        | 1326.22<br>(243.75) | -       | -                   | -               | -                   | -                        | -                        | -     |
| Harris & Benedict  | 1425.36<br>(126.74) | <0.001  | -99.14<br>(183.06)  | -139.11; -59.17 | 44.6 (37)           | 8.4 (7)                  | 47.0 (39)                | -7.48 |
| Mifflin-St. Jeor   | 1333.90<br>(147.47) | 0.705   | -7.69<br>(184.52)   | -47.98; 32.60   | 60.2 (50)           | 18.1 (15)                | 21.7 (18)                | -0.58 |
| WHO/FAO/ON<br>U W  | 1413.86<br>(155.45) | <0.001  | -87.64<br>(183.25)  | -127.65; -47.63 | 48.2 (40)           | 7.2 (6)                  | 44.6 (37)                | -6.61 |
| WHO/FAO/ON<br>U WH | 1409.84<br>(151.68) | <0.001  | -83.62<br>(184.60)  | -123.93; -43.31 | 44.6 (37)           | 9.6 (8)                  | 45.8 (38)                | -6.31 |
| Owen               | 1256.32<br>(89.84)  | 0.002   | 69.88<br>(197.64)   | 26.73; 113.04   | 56.6 (47)           | 30.1 (25)                | 13.3 (11)                | 5.27  |
| Schofield          | 1402.98<br>(155.83) | <0.001  | -76.76<br>(184.23)  | -116.99; -36.53 | 51.8 (43)           | 7.2 (6)                  | 41.0 (34)                | -5.79 |
| Cunningham         | 1444.34<br>(144.85) | <0.001  | -118.80<br>(203.27) | -163.47; -74.14 | 34.9 (29)           | 10.8 (9)                 | 54.2 (45)                | -8.91 |
| Henry and Rees     | 1337.26<br>(143.68) | 0.585   | -11.05<br>(183.44)  | -51.10; 29.00   | 57.8 (48)           | 15.7 (13)                | 26.5 (22)                | -0.83 |

\*Prediction between 90% and 110% of mREE (individual level).

† (%) is the percentage mean of the difference between pREE and mREE (group level).

Test Wilcoxon.

Figure 3 shows the individual agreement between mREE and pREE by quartile similarity in women with migraine. All formulas presented individual accuracy higher than 60%. Four equations (50.0%) showed no agreement between the mREE lowest quartile. Cunningham showed the highest individual agreement for the highest values measured by IC (28.80%). The pREE by Mifflin-St. Jeor and Henry and Rees and Owen showed individual agreement for all quartiles of the mREE.

**Figure 3 - Percentage of individual agreement between REE obtained by IC, and the different predictive equations, by quartile in women with migraine.**

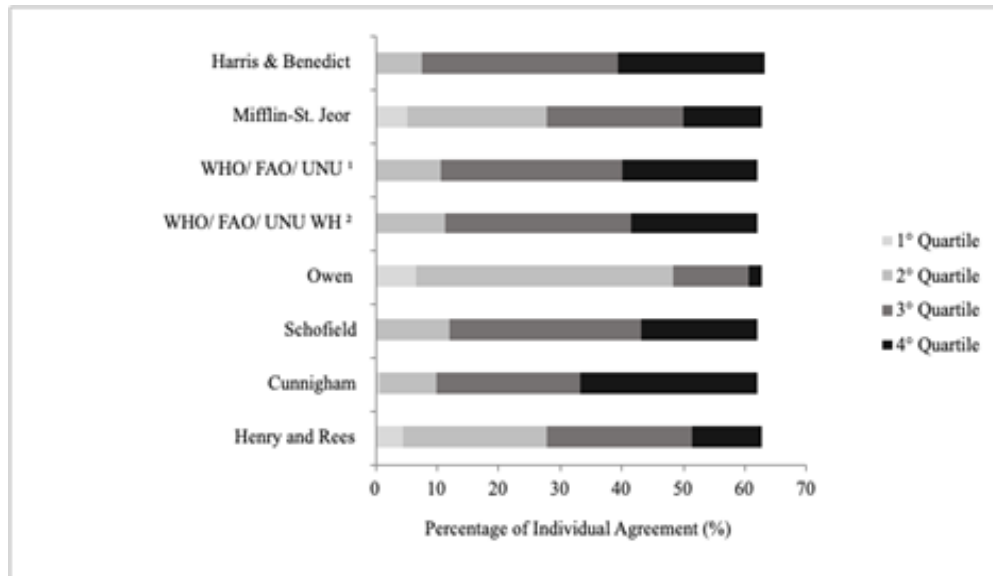
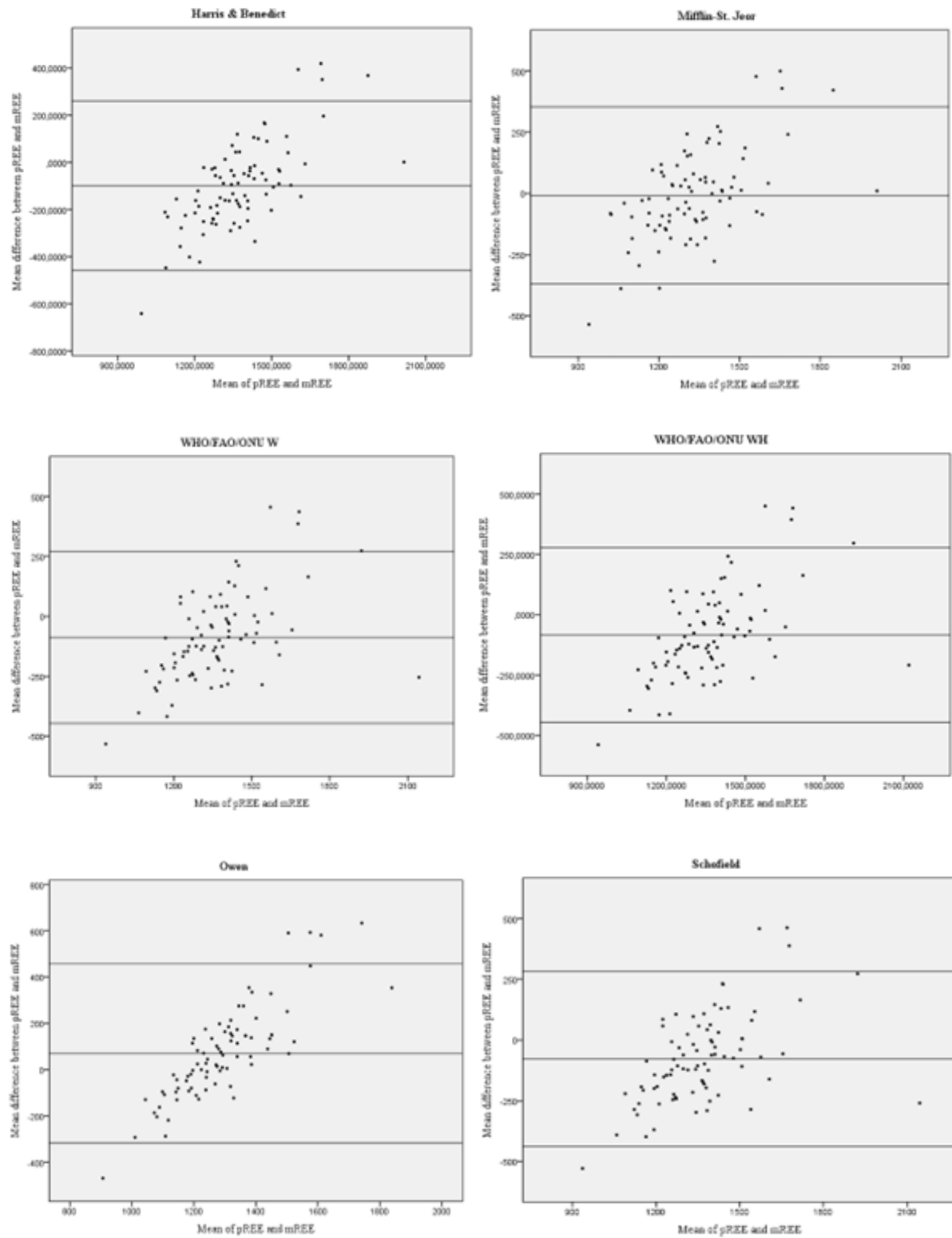
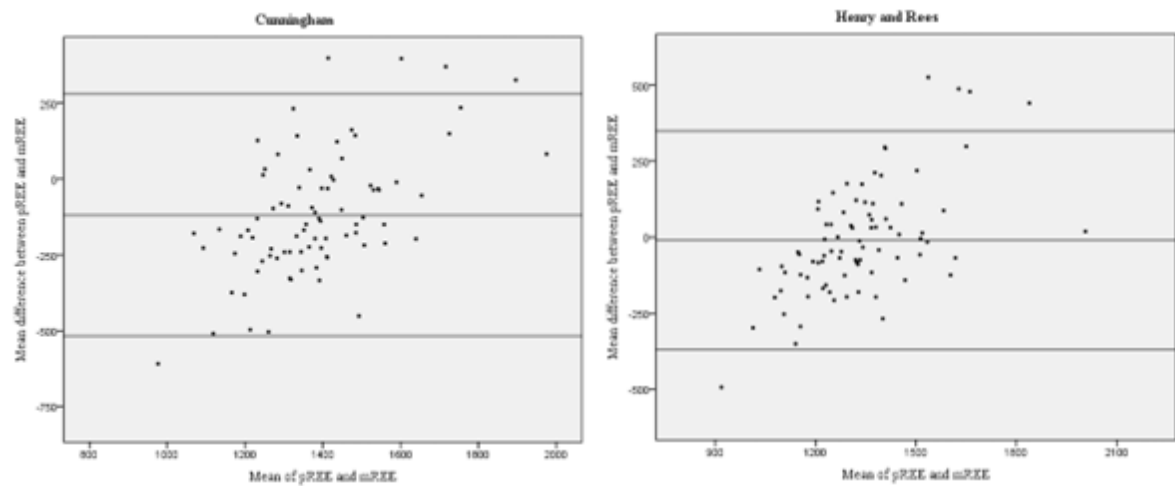


Figure 4 shows the agreement between the predictive formulas and the IC, as proposed by Bland and Altman (1986) in women with migraine. The formulas that had the highest agreement were those of Mifflin-St. Jeor and Henry and Rees. The Linear Regression analyses identified that all formulas showed significant proportionality bias ( $P \leq 0.05$ ).

**Figure 4 - Concordance by the Bland and Altman method, the REE of IC and the values estimated through anthropic calculations (pre-anthropometrics based on indirect study parameters) in women with migraine.**





## DISCUSSION

In this study, we found that patients with migraine had a higher resting energy expenditure when compared to individuals without migraine, as well as a higher serum levels of adiponectin. The mREE/FFM positively correlated with the number of attacks in the migraine group, indicating that the more episodes of migraine attacks, the higher the patient's resting energy expenditure. Patients with migraine have higher serum level of adiponectin than controls and the analyses showed that the serum level of leptin/FFM positively correlated with mREE/FFM in eutrophic women with migraine. Regarding the predictive formulas, we observed that Mifflin-St Jeor and Henry and Rees were those that have more accuracy to predict REE in patients with migraine.

Few studies have observed the association between pain and energy expenditure. The crossover study developed by Holland-Fischer and colleagues (2009), involving ten healthy volunteers showed that nontraumatic skin pain causes an acute, marked, and immediately reversible increase in resting energy expenditure, mainly due to an increase in glucose oxidation rate (HOLLAND-FISCHER, 2009). Studies involving critically ill patients have also shown that pain is one of the factors that increase energy expenditure, while analgesia and sedation reduce it (WEISSMAN, 1984; WEISSMAN, 1986; BRUDER, 1994).

In our study, mREE/FFM positively correlated with the number of migraine attacks, suggesting that the increased energy expenditure in migraine patients may be associated with the pain episodes experienced during migraine attacks. Our research group previously showed a positive correlation between MIDAS score and energy expenditure in patients with chronic migraine (COSTA, 2013). Herein, we have added important clues that confirm that the energy expenditure of patients with episodic migraine is higher than the general population.

Nutrition plays an important role in migraine pathophysiology since specific foods have already been identified as triggers of migraine attacks. Furthermore, being overweight, a factor influenced by diet, is associated with the severity of the disease (ASHINA, 2012). Therefore, the accurate prediction of the REE can help dietitians and nutritionists to better advise patients with migraine on the ideal diet for them. IC is considered the gold standard method to determine REE, but its use in clinical practice is limited because of its high cost, the time required, and the need for trained staff to conduct the examination. Therefore, predictive equations remain to be the main tool for obtaining REE (FRANKENFIELD, 2005; JESUS, 2015; WILMS, 2010). Indeed, the use of predictive formulas to estimate the REE is broadly used. Given the difference in mREE between the migraine and control groups, we evaluated the accuracy of predictive formulas to assess the REE in patients with migraine. Our data suggest that the Mifflin-St Jeor and the Henry and Rees formulas have the highest accuracy at the individual level, lower mean percentage differences at the group level, as well as better representativeness in the adequacy of the classification by quartile for the migraine group. To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate differences in the REE in patients with migraine and the adequacy of predictive formulas.

Cunningham's (1980) formula was included in the present study to assess whether the accuracy of the formula is better when using lean mass in the calculation rather than body weight (CUNNINGHAM, 1980). However, our results showed that Cunningham's (1980) formula had the highest percentage of overestimation of mREE for women with migraine.

Of note, the distinct characteristics of the reference population used to establish the predictive formulas may be a reason that justifies the discrepancy between them. For instance, ethnicity should be considered as one of the variables incorporated in the calculation of pREE (FRANKENFIELD, 2005; FRANKENFIELD 2013; RODRIGUES 2018). Therefore, miscegenation in Brazil can affect the results of predictive formulas of REE when applied for this population (RODRIGUES, 2018; FRANKENFIELD, 2005; WILMS, 2010; WEIJS AND VANSANT, 2010).

The mechanisms underlying the development of migraine are not fully understood. In the present study, we showed that patients with migraine have a higher serum level of adiponectin than controls. A systematic review by Peterlin and colleagues (2016) also identified that patients with migraine have higher adiponectin levels than controls (PETERLIN, 2016). Corroborating our findings, Duarte et al. (2014) also showed in a cross-sectional study including participants of both sexes that patients with migraine have higher levels of adiponectin than controls, and there was no difference between patients with episodic and chronic migraine. Furthermore, the

authors did not find a correlation between adiponectin levels and depression, anxiety, or migraine severity scores (DUARTE, 2014).

Clinical studies on migraine have shown that both leptin and adiponectin may be directly associated with the occurrence of migraine (PETERLIN, 2009; PETERLIN, 2016; GOULART, 2020; DEARBORN, 2014). In particular, the role of adiponectin in inflammation is complex and dependent on its isoform (CHOI, 2020).

No previous studies have investigated the association between adiponectin and mREE in patients with migraine. Ruige and colleagues (2005) previously suggested that adiponectin is negatively correlated with REE in a cross-sectional study involving overweight and obese individuals (RUIGE, 2005). However, in our study, there was no correlation between mREE/FFM or mREE and adiponectin levels.

In the present study, we did not observe a difference in serum leptin/FM levels between migraine and control groups, corroborating with previous studies (LIGONG, 2015; DEARBORN, 2014). On the other hand, studies that evaluated the raw level of leptin showed an increase in its serum levels in patients with migraine (DOMÍNGUEZ, 2018; GOULART, 2020). In the present study, we adjusted the levels of adipocytokines by body fat mass. Indeed, in the study developed by Guldiken and colleagues (2008) the authors found a difference in the raw leptin serum level between migraine and controls; however, the difference did not hold after adjustments for fat mass (GULDIKEN, 2008).

In the present study, we found a positive correlation between the serum level of leptin and mREE/FFM in eutrophic patients with migraine. Previous pre-clinical studies have shown the role of leptin in increasing sympathetic nervous system activity, leading to an increase in energy expenditure, heart rate, blood pressure, and thermogenesis in brown adipose tissue (BAT) via the hypothalamus (PANDIT, 2017; RIBEIRO 2007; HALAAS, 1995; LEE, 1996; PELLEYMOUNTER,1995). Furthermore, Pisanu and colleagues (2017), in a cross-sectional study involving patients with migraine, have suggested that the higher serum levels of leptin might play a role in the pathogenesis of migraine and migraine with aura (PISANU, 2017). However, the results of previous studies that evaluated the levels of leptin in patients with migraine are still controversial. Therefore, further studies are needed to better understand the role of this biomarker in the pathophysiology of migraine (GULDIKEN, 2008; DOMÍNGUEZ, 2018; GOULART, 2020).

Since the nutritional intervention helps to decrease migraine severity (COSTA, 2019), it is clear the importance of having a reliable tool to determine REE to elaborate an accurate dietetic plan. Thus, the use of the best REE predictive formulas for a specific population is an important part

of the nutritional approach. Therefore, the present study has a high clinical relevance, as it is the first to investigate the use of predictive formulas to determine pREE of women with migraine. According to our results, the Mifflin-St Jeor and Henry and Rees were those that had more accuracy in predicting REE in women with migraine.

The current study's limitations include its cross-sectional design, including just women, and we did not measure serum levels of triiodothyronine and thyroxine and other catecholamines that may affect REE in individuals. However, we were careful in the selection of patients and excluded those who had metabolic diseases and thyroid alterations. We only selected women in our sample because the overall prevalence of migraine is more recurrent in women, especially young women, and is more severe in this population (BURCH, 2019; IHS, 2018). Further longitudinal studies are needed to investigate the association of REE with pain mechanisms in patients with migraine and the role of adipokines in REE in this population.

The findings of this study suggested that patients with migraine have higher resting energy expenditure when compared to individuals without migraine, and it can be correlated with the number of migraine attacks. The Mifflin-St. Jeor and Henry and Rees formulas are the most accurate to predict REE in women with migraine.

In addition, this study also suggests the participation of the adipocytokines adiponectin and leptin in the pathophysiology of migraine and in the REE, respectively.

## **AUTORS' CONTRIBUTIONS**

Ferreira, A.V.M., Martins, L.B. and Ribeiro, J.S. designed research; Martins, L.B. conducted research; Ribeiro, J.S., Santos, L.C. and Rodrigues, A.M dos S. analyzed data; and Ferreira, A.V.M., Martins, L.B. and Ribeiro, J.S. wrote the paper. Ribeiro, J.S. had primary responsibility for final content. All authors read and approved the final manuscript.

## **REFERENCES**

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1-211.
- Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, Ashina M, van den Maagdenberg AMJM, Dodick DW. Migraine. Nat Rev Dis Primers. 2022 Jan 13;8(1):2.

- Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. *Pediatric Neurology*, volume 107, p1-6, June 01, 2020.
- Martins LB, Rodrigues AMDS, Rodrigues DF, Dos Santos LC, Teixeira AL, Ferreira AVM. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) addition in migraine acute treatment. *Cephalalgia*. 2019 Jan;39(1):68-76.
- Martins LB, Duarte H, Ferreira AV, Rocha NP, Teixeira AL, Domingues RB. Migraine is associated with altered levels of neurotrophins. *Neurosci Lett*. 2015 Feb 5;587:6-10.
- Martins LB, Teixeira AL, Domingues RB. Neurotrophins and Migraine. *Vitam Horm*. 2017;104:459-473.
- Goulart AC, de Almeida-Pititto B, Lotufo PA, Santos IS, Ferreira SR, Benseñor IM. Adiponectin and leptin levels in migraineurs: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cephalalgia Reports*. 2020;3.
- Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and headache: part I--a systematic review of the epidemiology of obesity and headache. *Headache*. 2014 Feb;54(2):219-34.
- Faria MC, Gonçalves GS, Rocha NP, Moraes EN, Bicalho MA, Gualberto Cintra MT, Jardim de Paula J, José Ravic de Miranda LF, Clayton de Souza Ferreira A, Teixeira AL, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*. 2014 Jun;53:166-72.
- Barbosa IG, Rocha NP, Miranda AS, Huguet RB, Bauer ME, Reis HJ, Teixeira AL. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Braz J Psychiatry*. 2013 Mar;35(1):67-9.
- Grassi-Oliveira R, Stein LM, Lopes RP, Teixeira AL, Bauer ME. Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression--a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2008 Aug 15;64(4):281-5.
- Holland-Fischer P, Greisen J, Grofte T, Jensen TS, Hansen PO, Vilstrup H. Increased energy expenditure and glucose oxidation during acute nontraumatic skin pain in humans. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Apr;26(4):311-7.
- Diener, J.R.C. Calorimetria indireta. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 1997; 43:3.

- Weissman C, Kemper M, Damask MC, Askanazi J, Hyman AI, Kinney JM. Effect of routine intensive care interactions on metabolic rate. *Chest*. 1984 Dec;86(6):815-8.
- Weissman C, Kemper M, Elwyn DH, Askanazi J, Hyman AI, Kinney JM. The energy expenditure of the mechanically ventilated critically ill patient. An analysis. *Chest*. 1986 Feb;89(2):254-9.
- Bruder N, Lassegue D, Pelissier D, Graziani N, François G. Energy expenditure and withdrawal of sedation in severe head-injured patients. *Crit Care Med*. 1994 Jul;22(7):1114-9.
- Costa, ABP; Rodrigues, AMS; Martins, LB; Santos LC; Gomez, RS; Teixeira, AL; Ferreira, AVM. Nutritional intervention may improve migraine severity: a pilot study. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 77 (10), Oct 2019.
- Gazerani P. A Bidirectional View of Migraine and Diet Relationship. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Feb 11;17:435-451.
- Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar, M; Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. “The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review.” *Headache* vol. 60,7 (2020): 1300-1316.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.
- Fragoso, Y. D. MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. *São Paulo Med J*, v. 120, n. 4, p. 118-21, Jul 4 2002.
- Martin M, Blaisdell B, Kwong JW, Bjorner JB. The Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. *J Clin Epidemiol*. 2004 Dec;57(12):1271-8.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988 Dec;56(6):893-7.
- Andrade LHSG de, Gorenstein C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 1998; 25(6): 285-290.
- Friedman JM. Leptin and the regulation of body weight. *Keio J Med*. 2011;60(1):1-9.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, et al. Paradoxical decrease of

an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Aug 31;425(3):560-4.

- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):1930-5.
- Shea JL, Randell EW, Sun G. et al. “The prevalence of metabolically healthy obese subjects defined by BMI and dual-energy X-ray absorptiometry.” *Obesity (Silver Spring, Md.)* vol. 19,3 (2011): 624-30.
- Ashcraft CM, and Frankenfield DC. “Validity Test of a New Open-Circuit Indirect Calorimeter.” *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* vol. 39,6 (2015): 738-42.
- Blond E, Maitrepierre C, Normand S, Sothier M, Roth H, Goudable J, Laville M. A new indirect calorimeter is accurate and reliable for measuring basal energy expenditure, thermic effect of food and substrate oxidation in obese and healthy subjects. *ESPEN, the European E-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2011;6:e7e15.
- Weir, JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol.* 1949;109(1-2):1-9.
- Nielsen S, Hensrud DD, Romanski S, Levine JA, Burguera B, Jensen MD. Body composition and resting energy expenditure in humans: role of fat, fat-free mass and extracellular fluid. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Sep;24(9):1153-7.
- Ferraro R, and Ravussin, E. Fat mass in predicting resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 1992;56:460-1.
- Cunningham, JJ. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr* 1991;54:963-9.
- Nelson, KM, Weinsier RL, Long CL, Schutz Y. Prediction of resting energy expenditure from fat-free mass and fat mass. *Am J Clin Nutr* 1992;56:848-56.
- Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2005 May;105(5):775-89.
- Frankenfield DC. Bias and accuracy of resting metabolic rate equations in non-obese and obese adults. *Clin Nutr.* 2013 Dec;32(6):976-82.

- Amaro-Gahete FJ, Jurado-Fasoli L, De-la-O A, Gutierrez Á, Castillo MJ, Ruiz JR. Accuracy and Validity of Resting Energy Expenditure Predictive Equations in Middle-Aged Adults. *Nutrients*. 2018; 10(11):1635.
- Amaro-Gahete FJ, Sanchez-Delgado G, Alcantara JMA, Martinez-Tellez B, Muñoz-Hernandez V, Merchan-Ramirez E, Löf M, Labayen I, Ruiz JR. Congruent Validity of Resting Energy Expenditure Predictive Equations in Young Adults. *Nutrients*. 2019 Jan 22;11(2):223.
- Harris JA and Benedict FG. A Biometric Study of the Basal Metabolism in Man. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington (1919).
- Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 1990 Feb;51(2):241-7.
- FAO/WHO/UNU Expert Consultation on Energy and Protein Requirements (1981: Rome, Italy), Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization & United Nations University. (1985). Energy and protein requirements: report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation [held in Rome from 5 to 17 October 1981]. World Health Organization.
- Owen OE, Kavle E, Owen RS, Polansky M, Caprio S, Mozzoli MA, Kendrick ZV, Bushman MC, Boden G. A reappraisal of caloric requirements in healthy women. *Am J Clin Nutr*. 1986 Jul;44(1):1-19.
- Schofield, W N. "Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work." *Human nutrition. Clinical nutrition* vol. 39 Suppl 1 (1985): 5-41.
- Cunningham, J J. "A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults." *The American journal of clinical nutrition* vol. 33,11(1980):2372-4.
- Henry, C J, and D G Rees. "New predictive equations for the estimation of basal metabolic rate in tropical peoples." *European journal of clinical nutrition* vol. 45,4 (1991): 177-85.
- Weijs PJ. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in US and Dutch overweight and obese class I and II adults aged 18-65 y. *Am J Clin Nutr*. 2008 Oct;88(4):959-70.
- Hasson RE, Howe CA, Jones BL, Freedson PS. Accuracy of four resting metabolic rate prediction equations: effects of sex, body mass index, age, and race/ethnicity. *J Sci Med Sport*. 2011 Jul;14(4):344-51.

- Weijs PJ, and Vansant GA. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in Belgian normal weight to morbid obese women. *Clin Nutr.* 2010 Jun;29(3):347-51.
- Rodrigues, AM dos S, Costa ABP, Campos DL, Silva MPS, Candido AL, Santos LC, Ferreira, AVM. Low validity of predictive equations for calculating resting energy expenditure in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 2018, vol. 31, p. 266-75.
- Bland JM, and Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* (1986) 8, 307–310.
- Costa ABP. Associação do consumo alimentar e composição corporal com a gravidade de migrânea, antes e após intervenção nutricional. Belo Horizonte, 2013.
- Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, Reed ML, Buse DC. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain.* 2012 Nov;13(8):615-24.
- Jésus P, Achamrah N, Grigioni S, Charles J, Rimbert A, Folope V, Petit A, Déchelotte P, Coëffier M. Validity of predictive equations for resting energy expenditure according to the body mass index in a population of 1726 patients followed in a Nutrition Unit. *Clin Nutr.* 2015 Jun;34(3):529-35.
- Wilms B, Schmid SM, Ernst B, Thurnheer M, Mueller MJ, Schultes B. Poor prediction of resting energy expenditure in obese women by established equations. *Metabolism.* 2010 Aug;59(8):1181-9.
- Peterlin BL, Sacco S, Bernecker C, Scher AI. Adipokines and Migraine: A Systematic Review. *Headache.* 2016 Apr;56(4):622-44.
- Duarte H, Teixeira AL, Rocha NP, Domingues RB. Increased serum levels of adiponectin in migraine. *J Neurol Sci.* 2014 Jul 15;342(1-2):186-8.
- Peterlin BL. The role of the adipocytokines adiponectin and leptin in migraine. *J Am Osteopath Assoc.* 2009 Aug;109(8):399.
- Dearborn JL, Schneider AL, Gottesman RF, Kurth T, Pankow JS, Couper DJ, Rose KM, Williams MA, Peterlin BL. Adiponectin and leptin levels in migraineurs in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*, 2014, 9;83(24):2211-8.
- Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 12;21(4):1219.
- Ruige JB, Ballaux DP, Funahashi T, Mertens IL, Matsuzawa Y, Van Gaal LF. Resting metabolic rate is an important predictor of serum adiponectin

concentrations: potential implications for obesity-related disorders. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jul;82(1):21-5.

- Ligong Z, Jinjin Q, Chunfu C, Congcong L, Xiaojun D. Effect of Obesity and Leptin Level on Migraineurs. *Med Sci Monit.* 2015 Oct 28;21:3270-4.
- Domínguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Sobrino T, Rodríguez-Osorio X, López A, Campos F, Martínez F, Castillo J, Leira R. Role of adipocytokines in the pathophysiology of migraine: A cross-sectional study. *Cephalalgia.* 2018 Apr;38(5):904-911.
- Guldiken B, Sibel Guldiken; Muzaffer D, Turgut N, Tugrul A. Low Leptin Levels in Migraine: A Case Control Study. *Headache The Journal of Head and Face Pain,* 2008. 48(7), 1103–1107.
- Pandit R, Beerens S, Adan RAH. Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017 Jun 1;312(6):R938-R947.
- Ribeiro SML, Santos ZA, Silva RJ, Louzada E, Junior JD, Tirapegui J. Leptina: aspectos sobre o balanço energético, exercício físico e amenorréia do esforço. *Arq Bras Endocrinol Metab,* São Paulo, 2007, v. 51, n. 1, p. 11-24.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995 Jul 28;269(5223):543-6.
- Lee, GH., Proenca, R., Montez, J. et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* (1996), 379, 632–635.

## **6 CONCLUSÃO**

Este é o primeiro trabalho a investigar o GER em pacientes com migrânea episódica comparado à pacientes sem migrânea. Os resultados obtidos no presente trabalho são relevantes para a elaboração de condutas dietéticas assertivas para mulheres adultas com enxaqueca, possibilitando avanços na terapia nutricional e melhor qualidade de vida para as pacientes. Mais estudos são necessários para compreender o papel das adipocinas na fisiopatologia da enxaqueca e no GER.

## REFERÊNCIAS

1. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan 1;38(1):1–211.
2. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, et al. Migraine. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Dec 1;8(1).
3. Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. *Pediatr Neurol*. 2020 Jun 1;107:1–6.
4. Bhering Martins L, Silva de Miranda A, Rodrigues AM dos S, Braga Tibaes JR, Gomez RS, Ferreira AVM, et al. Altered Serum Levels of Renin-Angiotensin System Markers in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020 Oct 2;60(9):1995–2002.
5. Martins LB, Duarte H, Ferreira AVM, Rocha NP, Teixeira AL, Domingues RB. Migraine is associated with altered levels of neurotrophins. *Neurosci Lett*. 2015 Feb 5;587:6–10.
6. Martins LB, Teixeira AL, Domingues RB. Neurotrophins and Migraine. In: *Vitamins and Hormones*. Academic Press Inc.; 2017. p. 459–73.
7. Goulart AC, de Almeida-Pititto B, Lotufo PA, Santos IS, Ferreira SRG, Benseñor IM. Adiponectin and leptin levels in migraineurs: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cephalalgia Rep*. 2020;3.
8. Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and headache: Part I- A systematic review of the epidemiology of obesity and headache. Vol. 54, *Headache*. 2014. p. 219–34.
9. Faria MC, Gonçalves GS, Rocha NP, Moraes EN, Bicalho MA, Gualberto Cintra MT, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*. 2014;53(1):166–72.
10. Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, Huguet RB, Bauer ME, Reis HJ, et al. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35(1):67–9.
11. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Lopes RP, Teixeira AL, Bauer ME. Low Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor and Childhood Physical Neglect Are Associated with Verbal Memory Impairment in Major Depression-A Preliminary Report. *Biol Psychiatry*. 2008 Aug 15;64(4):281–5.

12. Holland-Fischer P, Greisen J, Grøfte T, Jensen TS, Hansen PO, Vilstrup H. Increased energy expenditure and glucose oxidation during acute nontraumatic skin pain in humans. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Apr;26(4):311–7.
13. Diener JRC. *Calorimetria indireta*. Vol. 43, *Rev Ass Med Brasil*. 1997.
14. Weissman C, Kemper M, Elwyn DH, Askanazi J, Hyman AI, Kinney JM. The energy expenditure of the mechanically ventilated critically ill patient. An analysis. *Chest*. 1986;89(2):254–9.
15. Weissman C, Kemper M. Metabolic measurements in the critically ill. *Crit Care Clin* [Internet]. 1995 [cited 2022 Sep 21];11(1):169–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7736266/>
16. Bruder N, Lassegue D, Pelissier D, Graziani N, François G. Energy expenditure and withdrawal of sedation in severe head-injured patients. *Crit Care Med*. 1994;22(7):1114–9.
17. Gazerani P. A bidirectional view of migraine and diet relationship. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:435–51.
18. Costa ABP, Rodrigues AMDS, Martins LB, dos Santos LC, Gomez RS, Teixeira AL, et al. Nutritional intervention may improve migraine severity: A pilot study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(10):723–30.
19. Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020 Jul 25;60(7):1300–16.
20. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):954–76.
21. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. Vol. 37, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2019. p. 631–49.
22. Blond E, Maitrepierre C, Normand S, Sothier M, Roth H, Goudable J, et al. A new indirect calorimeter is accurate and reliable for measuring basal energy expenditure, thermic effect of food and substrate oxidation in obese and healthy subjects. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab*. 2011;6(1).
23. Peres MFP, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *J Headache Pain*. 2017 Dec 21;18(1):37.

24. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology*. 2005 May 24;64(Issue 10, Supplement 2):S9–15.
25. Frings-Meuthen P, Henkel S, Boschmann M, Chilibeck PD, Alvero Cruz JR, Hoffmann F, et al. Resting Energy Expenditure of Master Athletes: Accuracy of Predictive Equations and Primary Determinants. *Front Physiol*. 2021 Mar 22;12.
26. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, Pichard C. Indirect Calorimetry in Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019 Sep 5;8(9):1387.
27. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S, Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr*. 2012 Apr 1;95(4):989–94.
28. Miles-Chan JL, Dulloo AG, Schutz Y. Fasting substrate oxidation at rest assessed by indirect calorimetry: Is prior dietary macronutrient level and composition a confounder. Vol. 39, *International Journal of Obesity*. Nature Publishing Group; 2015. p. 1114–7.
29. Haugen AH, Chan LN, Li F. Indirect calorimetry: A practical guide for clinicians. Vol. 22, *Nutrition in Clinical Practice*. 2007. p. 377–88.
30. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949;1–9.
31. Matarese L E, Fada R D. Indirect calorimetry: technical aspects. *J Am Diet Assoc*. 1997;97(10).
32. Sanches ACS, de Góes CR, Bufarah MNB, Balbi AL, Ponce D. Resting energy expenditure in critically ill patients: Evaluation methods and clinical applications. Vol. 62, *Revista da Associação Médica Brasileira*. Associação Médica Brasileira; 2016. p. 672–9.
33. Costa A B P. Associação do consumo alimentar e composição corporal com a gravidade de migrânea, antes e após intervenção nutricional. Universidade Federal de Minas Gerais; 2013.
34. Malhotra R. Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation. Vol. 19, *Annals of Indian Academy of Neurology*. Medknow Publications; 2016. p. 175–82.
35. Burstein R, Jakubowski M, Rauch SD. The science of migraine. Vol. 21, *Journal of Vestibular Research: Equilibrium and Orientation*. 2011. p. 305–14.
36. Petho G, Derow A, Reeh PW. Bradykinin-induced nociceptor sensitization to heat is mediated by cyclooxygenase products in isolated rat skin. *European Journal of Neuroscience*. 2001;14:210–8.

37. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: Consensus and controversy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Feb;121(2):326–30.
38. Soeiro-de-Souza MG, Gold PW, Brunoni AR, de Sousa RT, Zanetti M v., Carvalho AF, et al. Lithium decreases plasma adiponectin levels in bipolar depression. *Neurosci Lett*. 2014 Apr 3;564:111–4.
39. Diniz BS, Teixeira AL, Campos AC, Miranda AS, Rocha NP, Talib LL, et al. Reduced serum levels of adiponectin in elderly patients with major depression. *J Psychiatr Res*. 2012;46(8):1081–5.
40. Duarte H, Teixeira AL, Rocha NP, Domingues RB. Increased serum levels of adiponectin in migraine. *J Neurol Sci*. 2014 Jul 15;342(1–2):186–8.
41. Peterlin BL, Sacco S, Bernecker C, Scher AI. Adipokines and Migraine: A Systematic Review. Vol. 56, *Headache*. Blackwell Publishing Inc.; 2016. p. 622–44.
42. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. In: *Journal of Physiology*. 2007. p. 437–43.
43. Bi X, Loo YT, Henry CJ. Does circulating leptin play a role in energy expenditure? *Nutrition*. 2019 Apr 1;60:6–10.
44. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
45. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients*. 2019 Nov 1;11(11).
46. Pandit R, Beerens S, Adan RAH. Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2017 Jun 1;312(6):R938–47.
47. Ribeiro S M L, Santos Z A, Silva R J, Louzada E, Junior J D, Tirapegui J. Leptina: aspectos sobre o balanço energético, exercício físico e amenorréia do esforço. *Arq Brasileiro Endocrinol Metab*. 2007;51(1):11–24.
48. Halaas J L, Gajiwala K S, Maffei M, Cohen S L, Chait B T, Rabinowitz D, et al. Weight-Reducing Effects of the Plasma Protein Encoded by the obese Gene. *Science* (1979) [Internet]. 1995;543–6. Available from: [www.sciencemag.org](http://www.sciencemag.org)
49. Lee G H, Proenca R, Montez J M, Carroll K M, Darvishzadeh J G, Lee J I. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*. 1996;632–5.

50. Pellemounter M, Cullen M, Baker M, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese Gene Product on Body Weight Regulation in ob/ob Mice. *Science* (1979). 1995;269:540–3.
51. Ligong Z, Jinjin Q, Chunfu C, Congcong L, Xiaojun D. Effect of obesity and leptin level on migraineurs. *Medical Science Monitor*. 2015 Oct 28;21:3270–4.
52. Dearborn JL, Schneider ALC, Gottesman RF, Kurth T, Pankow JS, Couper DJ, et al. Adiponectin and leptin levels in migraineurs in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2014 Dec 9;83(24):2211–8.
53. Guldiken B, Guldiken S, Demir M, Turgut N, Tugrul A. Low leptin levels in migraine: A case control study. *Headache*. 2008 Jul;48(7):1103–7.
54. Domínguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Sobrino T, Rodríguez-Osorio X, López A, et al. Role of adipocytokines in the pathophysiology of migraine: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2018 Apr 1;38(5):904–11.
55. Goulart AC, de Almeida-Pititto B, Lotufo PA, Santos IS, Ferreira SR, Benseñor IM. Adiponectin and leptin levels in migraineurs: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cephalalgia Rep*. 2020 Jan 1;3:251581632096696.
56. Chao M v. Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(4):299–309.
57. Priestley J v., Michael GJ, Averill S, Liu M, Willmott N. Regulation of nociceptive neurons by nerve growth factor and glial cell line derived neurotrophic factor. In: *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2002. p. 495–505.
58. Sun W, Luo Y, Zhang F, Tang S, Zhu T. Involvement of TRP Channels in Adipocyte Thermogenesis: An Update. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jun 24;9.
59. Wang C, Bomberg E, Billington C, Levine A, Kotz CM. Brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus increases energy expenditure by elevating metabolic rate. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2007;293:992–1002. Available from: <http://www.ajpregu.org>
60. Xu B, Xie X. Neurotrophic factor control of satiety and body weight. *Nat Rev Neurosci*. 2016 May 1;17(5):282–92.
61. Musyoka Mwangi S, Ghazi Nezami B, Obukwelu B, Anitha M, Marri S, Fu P, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor protects against high-fat diet-induced obesity. *Am J Physiol Gastro-intest Liver Physiol* [Internet]. 2014;306:515–25. Available from: <http://www.ajpgi.org>

62. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;9–160.
63. Fragoso Y D. MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. *São Paulo Med J* [Internet]. 2002;120(4):118–21. Available from: [www.sbce.med.br/midas.html](http://www.sbce.med.br/midas.html)
64. Martin M, Blaisdell B, Kwong JW, Bjorner JB. The Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. *J Clin Epidemiol*. 2004 Dec;57(12):1271–8.
65. Beck AI, Steer RA, Carbin MC. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Clin Psychol Rev*. 1988;8:77–100.
66. Gorestein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev psiquiatr clín*. 1998;25(5):245–50.
67. Friedman JM. Leptin and the Regulation of Body Weight. *Keio J Med*. 2011;1–9.
68. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Kazuhisa M, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;79–83.
69. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *Clinical Diabetes and Nutrition Section*. 2001;1930–5.
70. Shea JL, Randell EW, Sun G. The prevalence of metabolically healthy obese subjects defined by BMI and dual-energy X-ray absorptiometry. *Obesity*. 2011 Mar;19(3):624–30.
71. Nielsen S, Hensrud DD, Romanski S, Levine JA, Burguera B, Jensen MD. Body composition and resting energy expenditure in humans: role of fat, fat-free mass and extracellular. *Int J Obes* [Internet]. 2000;24:1153–7. Available from: [www.nature.com/ijo](http://www.nature.com/ijo)
72. Ferraro R, Ravussin E. Fat mass predicting resting metabolic rate. *American Society for Clinical Nutrition*. 1992;460–1.
73. Cunningham J J. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr*. 1991;963–9.

74. Nelson KM, Weinsier RL, Long CL, Schiti Y. Prediction of resting energy expenditure from fat-free mass and fat. *American Society for Clinical Nutrition* [Internet]. 1992;848–56. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/56/5/848/4715527>
75. Frankenfield DC. Bias and accuracy of resting metabolic rate equations in non-obese and obese adults. *Clinical Nutrition*. 2013 Dec;32(6):976–82.
76. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: A systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(5):775–89.
77. Amaro-Gahete FJ, Jurado-Fasoli L, De-La-O A, Gutierrez Á, Castillo MJ, Ruiz JR. Accuracy and validity of resting energy expenditure predictive equations in middle-aged adults. *Nutrients*. 2018 Nov 2;10(11).
78. Amaro-Gahete FJ, Sanchez-Delgado G, Alcantara JMA, Martinez-Tellez B, Muñoz-Hernandez V, Merchan-Ramirez E, et al. Congruent validity of resting energy expenditure predictive equations in young adults. *Nutrients*. 2019;11(2).
79. Arthur Harris BJ, Benedict FG. Grundzilge der Mengenlehre. *Bull Amer Math Soc*. 1914;23:233–6.
80. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 1990 Feb 1;51(2):241–7.
81. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, United Nations University. Energy and protein requirements: report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organization. 1985;113–206.
82. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, United Nations University. Energy and protein requirements. World Health Organization. 1985;
83. Owen OE, Kavle E, Owen RS, Polansky M, Caprio S, Mozzoli MA, et al. A reappraisal of caloric requirements in healthy women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1986;1–19. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/44/1/1/4691946>
84. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work - PubMed [Internet]. *Clinical nutrition*. 1985 [cited 2022 Sep 21]. p. 5–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4044297/>
85. Cunningham JJ. A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1980;2372–4. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/33/11/2372/4692596>

86. Henry CJ, Rees DG. New predictive equations for the estimation of basal metabolic rate in tropical peoples - PubMed [Internet]. *European journal of clinical nutrition*. 1991 [cited 2022 Sep 21]. p. 177–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1824042/>
87. Weijs P. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in US and Dutch overweight and obese class I and II adults aged 18-65 y. *American Society for Nutrition* [Internet]. 2008;959–70. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/88/4/959/4649853>
88. Hasson RE, Howe CA, Jones BL, Freedson PS. Accuracy of four resting metabolic rate prediction equations: Effects of sex, body mass index, age, and race/ethnicity. *J Sci Med Sport*. 2011 Jul;14(4):344–51.
89. Weijs PJM, Vansant GAAM. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in Belgian normal weight to morbid obese women. *Clinical Nutrition*. 2010 Jun;29(3):347–51.
90. Rodrigues AM dos S, Costa ABP, Campos DL, Silva MPS, Cândido AL, Santos LC dos, et al. Low validity of predictive equations for calculating resting energy expenditure in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2018 Apr 1;31(2):266–75.
91. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;307–10.

## ANEXOS

### ANEXO A – Migraine Disability Test – MIDAS

1. Quantos dias inteiros de trabalho ou escola você perdeu, nos últimos 3 meses, por causa de suas dores de cabeça?
2. Em quantos dias, nos últimos 3 meses, seu rendimento no trabalho ou na escola estava reduzido em pelo menos 50% (pela metade ou mais), por causa de suas dores de cabeça? (Não inclua os dias que você contou na questão 1, onde o dia inteiro de trabalho ou aula foi perdido)
3. Em quantos dias inteiros, nos últimos 3 meses, você não foi capaz de executar serviços domésticos (trabalho em casa) por causa de suas dores de cabeça?
4. Em quantos dias, nos últimos 3 meses, seu rendimento nos serviços domésticos foi reduzido em pelo menos 50% (pela metade ou mais), por causa de suas dores de cabeça? (Não inclua os dias que você contou na questão 4, quando você não pôde fazer o trabalho de casa)
5. Em quantos dias, nos últimos 3 meses, você deixou de participar de atividades familiares, sociais ou de lazer, por causa de suas dores de cabeça?

O Escore Total do MIDAS é obtido com a soma dos dias perdidos nas cinco perguntas que o compõem. O grau de incapacidade é classificado de acordo com o Escore Total correspondendo a quatro categorias:

0 a 5 = Grau I – Nenhuma ou pouca incapacidade

6 a 10 = Grau II – Leve incapacidade

11 a 20 = Grau III – Moderada incapacidade

21 ou + = Grau IV – Intensa incapacidade.

## ANEXO B – Headache Impact Test, versão 6 – HIT-6

HIT-6™

TESTE DO IMPACTO DA  
DOR DE CABEÇA

Este questionário foi elaborado para lhe ajudar a descrever e informar a maneira como você se sente e o que não pode fazer por causa de suas dores de cabeça.

Para cada pergunta, por favor, faça um "X" no quadrado que corresponde à sua resposta.

1

Quando você tem dor de cabeça, com que frequência a dor é forte?

  
Nunca

  
Raramente

  
Às vezes

  
Com muita frequência

  
Sempre

2

Com que frequência as dores de cabeça limitam sua capacidade de realizar suas atividades diárias habituais, incluindo cuidar da casa, trabalho, estudos, ou atividades sociais?

  
Nunca

  
Raramente

  
Às vezes

  
Com muita frequência

  
Sempre

3

Quando você tem dor de cabeça, com que frequência você gostaria de poder se deitar para descansar?

  
Nunca

  
Raramente

  
Às vezes

  
Com muita frequência

  
Sempre

4

Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você se sentiu cansado(a) demais para trabalhar ou para realizar suas atividades diárias, por causa de suas dores de cabeça?

  
Nunca

  
Raramente

  
Às vezes

  
Com muita frequência

  
Sempre

5

Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu que não estava mais agüentando ou se sentiu irritado(a) por causa de suas dores de cabeça?

  
Nunca

  
Raramente

  
Às vezes

  
Com muita frequência

  
Sempre

6

Durante as últimas 4 semanas, com que frequência suas dores de cabeça limitaram sua capacidade de se concentrar em seu trabalho ou em suas atividades diárias?

  
Nunca

  
Raramente

  
Às vezes

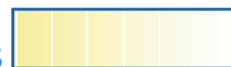
  
Com muita frequência

  
Sempre


Para calcular o seu resultado, some por colunas os pontos das respostas.

Por favor, mostre ao seu médico os resultados do seu teste (HIT-6).

Total de Pontos



Quanto mais alto o total de pontos maior é o impacto da dor de cabeça em sua vida.

A faixa de pontos varia entre 36-78.

### ANEXO C – Inventário de Depressão de Beck – BDI

Esse questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

|          |   |           |   |
|----------|---|-----------|---|
| <b>1</b> | 0 Não me sinto triste<br>1 Eu me sinto triste<br>2 Estou sempre triste e não consigo sair disto<br>3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar   | <b>7</b>  | 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo<br>1 Estou decepcionado comigo mesmo<br>2 Estou enojado de mim<br>3 Eu me odeio  |
| <b>2</b> | 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro<br>1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro<br>2 Acho que nada tenho a esperar<br>3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar | <b>8</b>  | 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros<br>1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros<br>2 Eu me culpo sempre por minhas falhas<br>3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece                            |
| <b>3</b> | 0 Não me sinto um fracasso<br>1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum<br>2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos<br>3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso     | <b>9</b>  | 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar<br>1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria<br>2 Gostaria de me matar<br>3 Eu me mataria se tivesse oportunidade  |
| <b>4</b> | 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes<br>1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes<br>2 Não encontro um prazer real em mais nada<br>3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo   | <b>10</b> | 0 Não choro mais que o habitual<br>1 Choro mais agora do que costumava<br>2 Agora, choro o tempo todo<br>3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria   |
| <b>5</b> | 0 Não me sinto especialmente culpado<br>1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo<br>2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo<br>3 Eu me sinto sempre culpado  | <b>11</b> | 0 Não sou mais irritado agora do que já fui<br>1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava<br>2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo<br>3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar              |
| <b>6</b> | 0 Não acho que esteja sendo punido<br>1 Acho que posso ser punido<br>2 Creio que vou ser punido<br>3 Acho que estou sendo punido  | <b>12</b> | 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas<br>1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar<br>2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas<br>3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas |

|           |   |           |  |
|-----------|---|-----------|--|
| <b>13</b> | <p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>   | <b>18</b> | <p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite</p>   |
| <b>14</b> | <p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>      | <b>19</b> | <p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>  |
| <b>15</b> | <p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>   | <b>20</b> | <p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p> |
| <b>16</b> | <p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p> | <b>21</b> | <p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>   |
| <b>17</b> | <p>0 Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>   |           |  |

**ANEXO D – Carta de Aprovação COEP da UFMG**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

**Projeto: CAAE – 28236814.3.0000.5149**

**Interessado(a): Profa. Adaliene Versiani Matos Ferreira  
Departamento de Nutrição  
Escola de Enfermagem- UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 30 de abril de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Potencial do gengibre (Zingiber Officinale) no tratamento da migrânea**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**