

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 23/03/2028.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Marlon Ferreira Dias

Avaliação das características da dor, aspectos psicossociais e nível do Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) salivar de pacientes com disfunção temporomandibular dolorosa e migrânea: um ensaio clínico controlado

Araraquara

2026



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Marlon Ferreira Dias

Avaliação das características da dor, aspectos psicossociais e nível do Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) salivar de pacientes com disfunção temporomandibular dolorosa e migrânea: um ensaio clínico controlado

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Odontologia, na Área de Reabilitação Oral.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Aparecida de Godoi Gonçalves

Araraquara

2026

F383a

Ferreira Dias, Marlon

Avaliação das características da dor, aspectos psicossociais e nível do Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) salivar de pacientes com disfunção temporomandibular dolorosa e migrânea: um ensaio clínico controlado / Marlon Ferreira Dias. -- Araraquara, 2026

132 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Daniela Aparecida de Godoi Gonçalves

1. Cefaleia. 2. Síndrome da Disfunção da Articulação Temporomandibular. 3. Migrânea. 4. Peptídeo Relacionado com Gene de Calcitonina. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A investigação do papel do CGRP na relação DTM-Migrânea aprofunda a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que sustentam essa comorbidade.

Ao integrar a análise do biomarcador salivar (CGRP), perfis psicossociais e características da dor, o estudo pode servir como base para orientar futuras estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas, com impacto direto na prática clínica. A pesquisa é pioneira e realizada com colaborações nacionais e internacionais tendo potencial na área da dor orofacial.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The investigation of the role of CGRP in the TMD–migraine relationship deepens our understanding of the pathophysiological mechanisms underpinning this comorbidity. By integrating analysis of the salivary biomarker (CGRP), psychosocial profiles, and pain characteristics, the study can serve as a basis to guide more effective, personalized therapeutic strategies, with direct impact on clinical practice. This pioneering research, conducted through national and international collaborations, holds significant potential for the field of orofacial pain

Marlon Ferreira Dias

Avaliação das características da dor, aspectos psicossociais e nível do Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) salivar de pacientes com disfunção temporomandibular dolorosa e migrânea: um ensaio clínico controlado

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor em Odontologia

Presidente e orientadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Aparecida de Godoi Gonçalves

2º Examinador: Prof^a. Dr^a Giovana Fernandes

3º Examinador: Prof^a. Dr^a Fabiola Dach

4º Examinador: Prof^a. Dr^a. Laís Valencise Magri

Araraquara, 23 de março de 2026

DADOS CURRICULARES

Marlon Ferreira Dias

NASCIMENTO: 01/10/1997 – Recife – Pernambuco

FILIAÇÃO: Marcos Antônio Domingos Dias
Marli Ferreira da Cruz

2013-2014 High School Exchange Program sob financiamento do Governo do estado de Pernambuco em Kentucky, Estados Unidos, na Somerset Christian School (SCS)

2015-2019 Curso de Graduação
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

2020/2022 Curso de Mestrado – Área Reabilitação Oral
Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Faculdade de Odontologia de Araraquara
Universidade Estadual Paulista – UNESP

2022-2024 Curso de Especialização em Prótese Dentária
Associação Paulista dos Cirurgiões-Dentistas – APCD
Unidade de Araraquara

2022-2026 Curso de Doutorado em andamento – Área Reabilitação Oral
Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Faculdade de Odontologia de Araraquara
Universidade Estadual Paulista – UNESP

2025 Doutorado Sanduíche sob financiamento da FAPESP em Estocolmo, Suécia, no Karolinska Institutet (KI)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Marli Ferreira da Cruz e Marcos Antônio Domingos Dias, por todo o apoio, amor, carinho e cuidado durante minha vida pessoal e profissional.

Ao meu irmão Marcos Antônio Domingos Dias Júnior, pelo companheirismo, amizade e união, tenho muito orgulho em ser seu irmão.

À minha orientadora Profa. Dra. Daniela Aparecida de Godoi Gonçalves, pelo carinho, apoio, orientação e esforço dedicados nesse tempo que fui membro do grupo de pesquisa Dor Orofacial e Cefaleias. Serei sempre grato e orgulhoso por ter tido a honra de ser seu orientado.

À Profa. Dra. Malin Ernberg, pelo carinho, orientação e apoio ao longo do meu período de Doutorado sanduíche no Karolinska Institutet.

Aos meus amigos, em especial Beatriz Ribas, Heloísa Tavares, Daivyane Mota, Fernanda Ali, Carlo Nery, José Monteiro, Yan Conselho, Camilla Tasso, Beatriz Voss, Alex Lima, Gabriela Queiroz, pela amizade, apoio e momentos felizes.

Ao meu namorado Daniel Basile, pelo apoio, carinho e companheirismo de sempre.

Às professoras Renata Guimarães, Hilcia Mezzalira e Giovana Fernandes pela amizade e apoio durante a minha trajetória acadêmica.

Aos meus colegas do Karolinska Institutet, em especial Giancarlo Canales, Golnaz Barjandi, Hajer Jasim, Goli Chamani e Ronaldo Lira, pelo apoio e momentos felizes durante o período de Doutorado sanduíche.

Aos meus colegas de trabalho Alícia Picanço, Caio Costa e Gabriel Nogueira Ferreira, pela amizade, apoio e dedicação ao longo da pesquisa.

Às participantes da pesquisa, pelo esforço, compreensão e paciência ao longo deste estudo clínico.

Às técnicas de laboratório Paula Barbugli e Maria Fernanda, por toda a ajuda nos experimentos em laboratório.

À CAPES:

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
(Processo nº 2022/13022-1; 2022/12956-0) pelo apoio financeiro essencial para
realização dessa pesquisa.

Dias MF. Avaliação das características da dor, aspectos psicossociais e nível do Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) salivar de pacientes com disfunção temporomandibular dolorosa e migrânea: um ensaio clínico controlado. [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

RESUMO

A disfunção temporomandibular (DTM) está frequentemente associada com a migrânea em relação de comorbidade. Diversos fatores parecem interferir nessa associação, com destaque para o envolvimento do Sistema Trigeminal e a participação do Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) em ambas as condições. Fatores psicossociais também exercem papel relevante nessa associação. O presente estudo avaliou as características da dor, aspectos psicossociais e nível do CGRP salivar de pacientes com DTM dolorosa e migrânea. Para isso, foi conduzido um estudo clínico, observacional, do tipo transversal envolvendo mulheres com 18 a 50 anos de idade. A amostra, composta por 180 voluntárias, foi estratificada em 4 grupos (n=45): Controle: (mulheres sem qualquer condição dolorosa), DTM: (mulheres com diagnóstico de mialgia), MIG: Migrânea (participantes com migrânea episódica), DTM+MIG: DTM e Migrânea (participantes apresentando as duas condições). Para caracterizar a amostra, foram coletadas informações sociodemográficas. As avaliações de sintomas de depressão, ansiedade e somatização foram feitas, respectivamente, através do Questionário sobre a Saúde da Paciente-9 (*Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9*), Questionário de sintomas de Ansiedade Generalizada (*Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7*) e o Questionário de sintomas de somatização (*Patient Health Questionnaire-15, PHQ-15*). A classificação da DTM foi realizada por meio do *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (DC/TMD), e das cefaleias primárias, pelos critérios da Classificação Internacional de Cefaleias – 3ª Edição (CIC-3). Ainda, o limiar de dor à pressão (LDP) em área trigeminal e extra-trigeminal foi avaliado em participantes com e sem crise de migrânea. Os sintomas de sensibilização central (SC) foram acessados pelo inventário de SC (*Central Sensitization Inventory - CSI*). A análise do nível de CGRP salivar também foi realizada em pacientes com e sem crise de migrânea por meio do teste ELISA. Os dados numéricos foram avaliados quanto à normalidade (Shapiro–Wilk) e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foi verificada. A significância estatística foi testada por ANOVA, Kruskal- Wallis, teste exato de Fisher e correlação de Spearman. Todas as análises foram realizadas com nível de significância de 5%. As características demográficas mostraram diferenças de idade e estado civil, com maior idade no grupo DTM+Migrânea e maior proporção de participantes solteiras no grupo Controle ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos subtipos de DTM e ao PHQ-9. Contudo, CSI, OBC e GAD-7 foram maiores no grupo DTM+Migrânea em comparação aos demais. O grupo Controle apresentou menores níveis de IMC em relação aos outros grupos. Participantes com DTM apresentaram PPT mais baixo e VAS mais elevada. Os níveis salivares de CGRP foram mais elevados no grupo DTM, seguidos pelo grupo DTM+Migrânea ($p < 0,0001$). Foram encontradas correlações positivas entre o CGRP e CSI, JFLS20, OBC e EVA na região de tenar direito ($p < 0,05$). Níveis salivares de CGRP, aspectos psicossociais e características da dor estão alterados em mulheres com DTM isolada ou associada à migrânea, em comparação aos pacientes sem condição dolorosa.

Palavras-chave: Cefaleia; Síndrome da Disfunção da Articulação Temporomandibular; Migrânea; Peptídeo Relacionado com Gene de Calcitonina.

Dias MF. Evaluation of pain characteristics, psychosocial aspects and salivary Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) levels in patients with painful temporomandibular disorders and migraine: a controlled clinical trial [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

ABSTRACT

Temporomandibular disorder (TMD) is frequently associated with migraine in a comorbid relationship. Several factors appear to influence this association, notably the involvement of the trigeminal system and the participation of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in both conditions. Psychosocial factors also play a relevant role in this association. The present study evaluated pain characteristics, psychosocial aspects, and salivary CGRP levels in patients with painful TMD and migraine. To this end, we conducted a clinical, observational, cross-sectional study involving women aged 18 to 50 years. The sample, composed of 180 volunteers, was stratified into four groups (n = 45): Control (women without any pain condition), TMD (women diagnosed with myalgia), MIG: Migraine (participants with episodic migraine), and TMD+MIG: TMD and Migraine (participants presenting both conditions). Sociodemographic data were collected to characterize the sample. Symptoms of depression, anxiety, and somatization were assessed with the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7), and the Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15), respectively. TMD was classified using the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD), and primary headaches were classified according to the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). Additionally, pressure pain threshold (PPT) in trigeminal and extra-trigeminal areas was evaluated in participants with and without a migraine attack (ictal vs. interictal). Central sensitization (CS) symptoms were assessed using the Central Sensitization Inventory (CSI). Salivary CGRP levels were also analyzed in patients with and without migraine attacks using an ELISA assay. Numerical data were examined for normal distribution (Shapiro-Wilk), and group homogeneity of variances was assessed. Statistical significance was assessed using ANOVA, Kruskal-Wallis and Fisher's exact test. The spearman's correlation was applied to assess CGRP correlation with other variables. All statistical analyses were performed at a 5% significance level ($\alpha = 0.05$). Demographics characteristics showed differences in age and marital status, with higher age and more single status in TMD+Migraine and Control group, respectively ($p < 0.05$). There was no significant difference between the groups regarding TMD subtypes and PHQ-9. However, CSI, OBC, GAD-7 was higher in TMD+Migraine group compared to others. Control group showed lower levels of BMI between all groups. Lower PPT and higher VAS were found in participants with TMD. Salivary CGRP levels were higher in TMD followed by TMD+Migraine group ($p < 0.0001$). The positive correlations of CGRP and other variables were found in CSI, JFLS20, OBC and the right thenar VAS ($p < 0.05$). Salivary CGRP levels, psychosocial distress and pain characteristics are increased in women with TMD isolated or combined with Migraine compared to healthy controls.

Keywords: Headache; Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome; Migraine; Calcitonin gene-related peptide.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO.....	14
2.1 Objetivos específicos.....	14
3 PUBLICAÇÕES.....	15
3.1 Publicação 1.....	15
3.2 Publicação 2.....	37
3.3 Publicação 3.....	60
4 DISCUSSÃO.....	80
5 CONCLUSÃO	84
REFERÊNCIAS	85
APÊNDICES	92
ANEXO	131

1 INTRODUÇÃO

As dores musculoesqueléticas são consideradas um problema de saúde pública mundial¹. Dentre essas condições, a disfunção temporomandibular (DTM) afeta aproximadamente 10% da população adulta e é três vezes mais frequente em mulheres², sendo a principal causa de dor não-dentária na região orofacial³. No Brasil, um estudo epidemiológico populacional indicou que 39,2% de uma amostra representativa da população de determinada cidade relatava pelo menos um sintoma de DTM, enquanto a dor associada à DTM foi observada em pelo menos 25,6% dos participantes da pesquisa⁴.

A DTM é caracterizada principalmente pela presença de dor e alterações funcionais na articulação temporomandibular, músculos mastigatórios e estruturas associadas⁵. A DTM com envolvimento muscular é o subtipo mais prevalente, correspondendo em aproximadamente 45,3% dos casos⁶. A etiologia da DTM é multifatorial e os fatores etiológicos incluem hábitos parafuncionais, alterações psicossociais, anatômicas, genéticas, entre outros^{2,7}.

Frequentemente, a DTM se apresenta associada em relação de comorbidade com outras condições dolorosas ou não dolorosas, o que pode dificultar o diagnóstico, o tratamento e seu prognóstico. Dentre as condições comórbidas que podem estar associadas com a DTM, destacam-se as cefaleias primárias, especialmente a migrânea, as cervicalgias, as lombalgias, a fibromialgia, a dor pélvica crônica, as alterações gastrointestinais (como Síndrome do Intestino Irritável), entre outras⁸⁻¹⁰. Num estudo recente, foi observado que tais associações podem ser identificadas inclusive entre crianças e adolescentes, o que pode indicar maior risco de cronificação e refratariedade ao tratamento de todas as condições envolvidas¹¹.

As cefaleias são queixas dolorosas quase universais e altamente prevalentes nas populações do mundo todo. É importante diferenciar o tipo de cefaleia, que segundo a Classificação Internacional de Cefaleias – 3ª. Edição (CIC-3)¹², podem ser primárias (quando são a doença em si, não sendo causadas por outras condições ou patologias) ou secundárias (quando ocorrem em decorrência de outra doença, evento ou condição)^{13,14}. Estudos prévios têm indicado uma importante relação de comorbidade entre DTM e cefaleias primárias¹⁵⁻¹⁸, especialmente a migrânea^{16,17,19-24}.

A migrânea é uma doença neurológica prevalente e incapacitante, que afeta negativamente a qualidade de vida dos indivíduos²⁵. Esse distúrbio atinge até 15% da

população adulta, com predominância no sexo feminino. Manifesta-se na forma de crises que se repetem ao longo da vida toda dos indivíduos. As crises são marcadas por dor de cabeça de moderada a intensa, com duração de 4 a 72 horas, acompanhadas por fotofobia, fonofobia, náuseas e/ou vômitos²⁶. Ainda, de acordo Classificação Internacional de Dor Orofacial (ICOP), a dor da migrânea pode se manifestar na região facial, mantendo as características desse tipo de cefaleia^{13,14}. A ICOP descreve a manifestação facial da migrânea concomitante à cefaleia, ou ainda a existência de dor exclusivamente facial, forma que parece ser rara. Em ambos os casos, essa condição é classificada como migrânea orofacial episódica ou crônica^{13,14}.

Diversos estudos prévios apontam que, além de estabelecerem relação de comorbidade, a DTM e a migrânea também interferem no curso uma da outra. A DTM aumenta a gravidade e prevalência da migrânea, e é também um fator de risco para sua cronificação. Por sua vez, a migrânea também é considerada um fator de risco para o agravamento da DTM^{9,17,24,27-29}. Ainda, um estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado indicou que na presença dessa comorbidade, o tratamento simultâneo de ambas as condições promove uma redução significativa da frequência de cefaleias quando comparado com o tratamento profilático apenas da migrânea, com o tratamento apenas da DTM, ou ainda a combinação de placebo para DTM e migrânea²⁰.

As dores orofaciais e as cefaleias primárias manifestam-se em áreas inervadas por ramos do quinto par (nervo trigêmeo - V) de nervos cranianos (V1 - nervo oftálmico; V2 - nervo maxilar; V3 - nervo mandibular). Além disso, a fisiopatologia dessas condições é amplamente mediada por estruturas e processos do sistema trigeminovascular, o que parece explicar em grande parte a sobreposição de sinais e sintomas, e a interação entre DTM e migrânea, por exemplo. Alguns estudos relatam que essa interação pode ser explicada pelo fato de que o CGRP (Peptídeo relacionado ao Gene da Calcitonina) é um neurotransmissor de relevância para a fisiopatologia de ambas as condições³⁰⁻³³. Evidências indicam o papel fundamental do CGRP na promoção da excitação cruzada dentro do gânglio trigeminal, levando à implicação do V2 e do V3, e que pode ajudar a explicar a alta comorbidade entre DTM e migrânea, assim como a manifestação facial dessa cefaleia^{30,34}. O CGRP, um potente vasodilatador que participa intensamente na neurotransmissão nociceptiva e na inflamação neurogênica, é essencial na fisiopatologia da migrânea, desempenhando uma importante contribuição na transmissão e modulação dos sinais nociceptivos³⁵⁻

³⁷. Esse neuropeptídeo tornou-se um alvo para indústria farmacêutica, resultando na aprovação de compostos de baixo peso molecular e anticorpos monoclonais capazes de reduzir a atividade do CGRP, os quais são indicados para a prevenção e tratamento da migrânea³⁸. Até onde se sabe, tais medicamentos ainda não foram testados para o controle da DTM, mas parece haver uma lógica que permite a elaboração de uma hipótese a ser explorada, especialmente em casos em que essa condição esteja associada com a migrânea.

Um estudo pré-clínico induziu inflamação no músculo masseter mimetizando um quadro de DTM em ratos. Os autores relataram que o bloqueio da via do CGRP feito com um antagonista do receptor de CGRP diminuiu significativamente as respostas nociceptivas nos animais³². Akerman (2020), em um estudo também realizado em animais, demonstrou que a inflamação massetérica induzida de forma isolada causou a ativação de respostas trigeminovasculares intracranianas semelhantes à migrânea. Além disso, a resposta nociceptiva do músculo masséter foi atenuada por um antagonista seletivo do receptor de CGRP³⁰. Tais achados sugerem que a DTM pode mediar uma resposta semelhante à migrânea através da convergência de neurônios aferentes no gânglio trigeminal, especialmente nos neurônios nociceptivos intracranianos (V1) dural-trigeminovasculares³⁰, os quais são os principais responsáveis pela sintomatologia dolorosa das cefaleias em pacientes migranosos. Esse mecanismo, causa liberação adicional de neurotransmissores, incluindo CGRP, na sinapse dos neurônios de segunda ordem, que por sua vez, mediam uma sensibilização sustentada, resultando no agravamento e na progressão da migrânea³⁰. Ainda, a presença significativa do CGRP em regiões de pontos de gatilho ativos nos músculos, sugere que estímulos nocivos persistentes podem promover a liberação ortodrômica de substância P e CGRP sensibilizando células do gânglio trigeminal e resultando em sensibilização central. Ainda, pode ocorrer a liberação antidrômica desses neurotransmissores, promovendo uma sensibilização periférica³⁹.

Além disso, há evidências de que o CGRP facilita e sustenta um estado neuronal hiper-responsivo em pacientes com migrânea, sendo esse estado mediado por fatores de risco como estresse e ansiedade, os quais estão comumente associados à migrânea episódica e crônica⁴⁰. Um estudo prévio relatou que em muitas doenças neurológicas complexas, alterações de ordem emocional como estresse e ansiedade, influenciam o início, a progressão e a manutenção do fenótipo clínico da

doença⁴¹. É importante ressaltar também que quadros de ansiedade podem levar à disfunção da via inibitória descendente, a qual desempenha um papel fundamental na modulação da dor e está associada ao desenvolvimento de um estado de dor mais persistente^{42,43}.

Já foi demonstrado que a detecção da presença do CGRP através de amostras de saliva e do plasma sanguíneo é viável em diversas condições dolorosas⁴⁴⁻⁴⁸. Contudo, quando comparada ao plasma, a coleta de saliva apresenta vantagens por se tratar de um método mais fácil, não invasivo, econômico, e confiável já que os resultados de várias substâncias analisadas através da saliva são similares aos dados obtidos ao do plasma. Desse modo, a análise de biomarcadores na saliva torna-se uma ferramenta clínica valiosa para investigação de diversas substâncias inflamatórias presentes em distúrbios dolorosos^{49,50}.

Apesar de estudos relatarem a presença do CGRP na saliva e no plasma sanguíneo tanto de pacientes com DTM^{47,51} como de Migrânea^{45,52,53}, apenas um estudo recente investigou o papel do CGRP em indivíduos com ambas as condições⁵⁴. Assim, considerando que a DTM e Migrânea são condições comórbidas, e que o CGRP está implicado nos mecanismos fisiopatológicos de ambas as condições, fica evidente a relevância de se investigar a participação desse neuropeptídeo na manifestação dessa comorbidade. Assim, a melhor compreensão do papel do CGRP nessa relação de comorbidade do ponto de vista molecular e clínico é fundamental para otimização das abordagens terapêuticas futuras e manejo desses distúrbios dolorosos.

5 CONCLUSÃO

Diante dos resultados apresentados ao longo das três produções que compõem esta tese, pode-se concluir que:

- Há uma associação forte e bidirecional entre Migrânea e DTM. association was observed between migraine and TMD. Os profissionais de saúde devem rastrear sistematicamente ambas as condições, especialmente na presença de uma delas, para otimizar os resultados do tratamento.
- Os níveis de CGRP salivar, aspectos psicossociais e as características da dor estão aumentados em mulheres com DTM, seja isoladamente ou em comorbidade com Migrânea.
- O reconhecimento do CGRP como um potencial biomarcador para DTM aponta para um caminho promissor no desenvolvimento de terapias farmacológicas eficazes que possam controlar a dor relacionada à DTM e reduzir a intensidade, a frequência e a cronificação da enxaqueca em pacientes com comorbidade.
- A avaliação abrangente dos diagnósticos de DTM, das características psicossociais e demográficas pode auxiliar no direcionamento do tratamento da DTM e em futuras pesquisas em países com diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômico.

REFERÊNCIAS*

1. Brooks P. Issues with chronic musculoskeletal pain. *Rheumatology*. 2005; 44(7): 831–3.
2. Slade GDD, Ohrbach R, Greenspan JDD, Fillingim RBB, Bair E, Sanders AEE et al. Painful temporomandibular disorder: decade of discovery from opera studies. *J Dent Res*. 2016; 95(10): 1084–92.
3. Telishevskia UD, Telishevskia OD. Classifications of temporomandibular disorders and patients' examination protocols - comparative analysis by the convenience of their daily use in clinical practice. *Wiad Lek*. 2018; 71(3 pt 2): 738-45.
4. Gonçalves DADG, Dal Fabbro AL, Campos JADB, Bigal ME, Speciali JG. Symptoms of temporomandibular disorders in the population: an epidemiological study. *J Orofac Pain*. 2010; 24(3): 270–8.
5. Leeuw R, Klasser GD, editors. *Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis and management*. 5th. ed. Hanover Park: Quintessence Publishing Co; 2013.
6. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2011; 112(4): 453–62.
7. Pizolato RA, de Freitas-Fernandes FS, Gavião MBD. Anxiety/depression and orofacial myofascial disorders as factors associated with TMD in children. *Braz Oral Res*. 2013; 27(2): 156–62.
8. Harper DE, Sayre K, Schrepf A, Clauw DJ, Aronovich S. impact of fibromyalgia phenotype in temporomandibular disorders. *Pain Med*. 2021; 22(9): 2050–6.
9. Dahan H, Shir Y, Velly A, Allison P. Specific and number of comorbidities are associated with increased levels of temporomandibular pain intensity and duration. *J Headache Pain*. 2015; 16(1): 1–10.
10. Slade GD, Greenspan JD, Fillingim RB, Maixner W, Sharma S, Ohrbach R. Overlap of five chronic pain conditions: temporomandibular disorders, headache, back pain, irritable bowel syndrome, and fibromyalgia. *J Oral Facial Pain Headache*. 2020; 34(Suppl): s15–28.
11. Braidto GVDV, Campi LB, Jordani PC, Fernandes G, Gonçalves DAG. Temporomandibular disorder, body pain and systemic diseases: Assessing their associations in adolescents. *J Appl Oral Sci*. 2020; 28: e20190608.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd. ed. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1–211.
13. Conti PCR, Gonçalves DADG, Conti AC de CF, Ferreira DC, Cunha CO, Rubira CMF, et al. International Classification of Orofacial Pain, 1st. ed. (ICOP). Headache Med. 2022; 13(1): 3–97.
14. Benoliel R, May A, Svensson P. International classification of orofacial pain. Cephalalgia. 2020; 40(2): 129–221.
15. Gonçalves DAG, Bigal ME, Jales LCF, Camparis CM, Speciali JG. Headache and symptoms of temporomandibular disorder: an epidemiological study. Headache. 2010; 50(2): 231–41.
16. Gonçalves DAG, Camparis CM, Franco AL, Fernandes G, Speciali JG, Bigal ME. How to investigate and treat: migraine in patients with temporomandibular disorders. Curr Pain Headache Rep. 2012; 16(4): 359–64.
17. Gonçalves DA, Speciali JG, Jales LCF, Camparis CM, Bigal ME. Temporomandibular symptoms, migraine and chronic daily headaches in the population. Neurology. 2009; 73(8): 645–6.
18. Tchivileva IE, Ohrbach R, Fillingim RB, Lin FC, Lim PF, Arbes SJ et al. Clinical, psychological, and sensory characteristics associated with headache attributed to temporomandibular disorder in people with chronic myogenous temporomandibular disorder and primary headaches. J Headache Pain. 2021; 22(1): 1–11.
19. Franco AL, Gonçalves DAG, Castanharo SM, Speciali JG, Bigal ME, Camparis CM. Migraine is the most prevalent primary headache in individuals with temporomandibular disorders. J Orofac Pain. 2010; 24(3): 287–92.
20. Goncalves DAG, Camparis CM, Speciali JG, Castanharo SM, Ujikawa LT, Lipton RB et al. Treatment of comorbid migraine and temporomandibular disorders: a factorial, double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Orofac Pain. 2013; 27(4): 325–35.
21. Florencio LL, de Oliveira AS, Carvalho GF, Dach F, Bigal ME, Fernández-de-las-Peñas C et al. Association between severity of temporomandibular disorders and the frequency of headache attacks in women with migraine: a cross-sectional study. J Manipulative Physiol Ther. 2017; 40(4): 250–4.
22. Ashraf J, Zaproudina N, Suominen A, Sipilä K, Närhi M, Saxlin T. Association between temporomandibular disorders pain and migraine: results of the health 2000 survey. J Oral Facial Pain Headache. 2019; 39(4): 399–407.
23. Fernandes G, Arruda MA, Bigal ME, Camparis CM, Gonçalves DAG. Painful temporomandibular disorder is associated with migraine in adolescents: a case-control study. J Pain. 2019; 20(10): 1155–63.

24. Tchivileva IE, Ohrbach R, Fillingim RB, Greenspan JD, Maixner W, Slade GD. Temporal change in headache and its contribution to the risk of developing first-onset temporomandibular disorder in the Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment (OPPERA) study. *Pain*. 2017; 158(1): 120–9.
25. Frederiksen SD. Promote biomarker discovery by identifying homogenous primary headache subgroups. *Headache*. 2019; 59(5): 797–801.
26. Edvinsson L. Role of cgrp in migraine. *Handb Exp Pharmacol*. 2019; 255:121–30.
27. Gonçalves MC, Florencio LL, Chaves TC, Speciali JG, Bigal ME, Bevilaqua-Grossi D. Do women with migraine have higher prevalence of temporomandibular disorders? *Brazilian J Phys Ther*. 2013; 17(1): 64–8.
28. Ballegaard V, Thede-Schmidt-Hansen P, Svensson P, Jensen R. Are headache and temporomandibular disorders related? A blinded study. *Cephalalgia*. 2008; 28(8): 832–41.
29. Grossi DB, Lipton RB, Bigal ME. Temporomandibular disorders and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13(4): 314–8.
30. Akerman S, Romero-Reyes M. Preclinical studies investigating the neural mechanisms involved in the co-morbidity of migraine and temporomandibular disorders: the role of CGRP. *Br J Pharmacol*. 2020; 177(24): 5555–68.
31. Teruel A, Romero-Reyes M. Interplay of Oral, Mandibular, and Facial Disorders and Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2022; 26(7): 517-523.
32. Romero-Reyes M, Pardi V, Akerman S. A potent and selective calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist, MK-8825, inhibits responses to nociceptive trigeminal activation: Role of CGRP in orofacial pain. *Exp Neurol*. 2015; 271: 95–103.
33. Shu H, Liu S, Tang Y, Schmidt BL, Dolan JC, Bellinger LL et al. A pre-existing myogenic temporomandibular disorder increases trigeminal calcitonin gene-related peptide and enhances nitroglycerin-induced hypersensitivity in mice. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(11): 1–16.
34. Freeman SE, Patil VV, Durham PL. Nitric oxide-proton stimulation of trigeminal ganglion neurons increases mitogen-activated protein kinase and phosphatase expression in neurons and satellite glial cells. *Neuroscience*. 2008; 157(3): 542–55.
35. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017; 158(4): 543–59.
36. Ernberg M. Masticatory Muscle Pain Biomarkers. In: *Orofacial Pain Biomarkers*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 79–93.

37. Wang YF, Wang SJ. CGRP Targeting Therapy for Chronic Migraine—Evidence from Clinical Trials and Real-world Studies. *Curr Pain Headache Rep.* 2022; 26(7): 543–54.
38. Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache.* 2018; 58(Suppl 1): 33–47.
39. Shah JP, Phillips TM, Danoff JV, Gerber LH. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2005; 99(5): 1977–84.
40. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia.* 2007; 27(5): 394–402.
41. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol.* 2013; 260(8): 1960–9.
42. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci.* 2010; 11(12): 823–36.
43. Veinante P, Yalcin I, Barrot M. The amygdala between sensation and affect: a role in pain. *J Mol Psychiatry.* 2013; 1(1): 9.
44. Zidverc-Trajkovic J, Stanimirovic D, Obrenovic R, Tajti J, Vécsei L, Gardi J et al. Calcitonin gene-related peptide levels in saliva of patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38(1): 29–33.
45. Alpuente A, Gallardo VJ, Asskour L, Caronna E, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Salivary CGRP can monitor the different migraine phases: CGRP (in)dependent attacks. *Cephalalgia.* 2022; 42(3): 186–96.
46. Cady RK, Vause CV, Ho TW, Bigal ME, Durham PL. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. *Headache.* 2009; 49(9): 1258–66.
47. Nitecka-Buchta A, Marek B, Baron S. CGRP plasma level changes in patients with temporomandibular disorders treated with occlusal splints - a randomised clinical trial. *Endokrynol Pol.* 2014; 65(3): 217–22.
48. Jasim H, Carlsson A, Hedenberg-Magnusson B, Ghafouri B, Ernberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 1–9.
49. Jasim H, Olausson P, Hedenberg-Magnusson B, Ernberg M, Ghafouri B. The proteomic profile of whole and glandular saliva in healthy pain-free subjects. *Sci Rep.* 2016; 6:39073.
50. Choo RE, Huestis MA. Oral fluid as a diagnostic tool. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42(11): 1273–87.

51. Jasim H, Ghafouri B, Gerdle B, Hedenberg-Magnusson B, Ernberg M. Altered levels of salivary and plasma pain related markers in temporomandibular disorders. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 1–10.
52. Cady R, Turner I, Dexter K, Beach ME, Cady R, Durham P. An exploratory study of salivary calcitonin gene-related peptide levels relative to acute interventions and preventative treatment with onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache*. 2014; 54(2): 269–77.
53. Jang MU, Park JW, Kho HS, Chung SC, Chung JW. Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. *Oral Dis*. 2011; 17(2): 187–93.
54. Tchivileva IE, Johnson KW, Chai X, VanDam LR, Lim PF, Slade GD. Evaluation of Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide as a Biomarker for Painful Temporomandibular Disorder and Migraine. *J Pain Res*. 2023; 16:2331-2346.
55. Dias MF, Ferro AC, Spavieri JHP, Ferrisse TM, Gonçalves DAG. Exploring the Bidirectional Association Between Migraine and Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Rehabil*. 2026; 53(3): 794-806.
56. Réus JC, Polmann H, Souza BDM, Flores-Mir C, Gonçalves DAG, de Queiroz LP, Okeson J, De Luca Canto G. Association between primary headaches and temporomandibular disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2022;153(2):120-131.e6.
57. Dibello V, Lozupone M, Sardone R, et al. Temporomandibular Disorders as Contributors to Primary Headaches: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2023;37(2):91-100.
58. Cruz D, Monteiro F, Paço M, et al. Genetic overlap between temporomandibular disorders and primary headaches: A systematic review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2022;58:69-88.
59. Manfredini D, Winocur E, Ahlberg J, Guarda-Nardini L, Lobbezoo F. Psychosocial impairment in temporomandibular disorders patients. RDC/TMD axis II findings from a multicentre study. *J Dent*. 2010;38(10):765–72.
60. Poleshuck EL, Green CR. Socioeconomic disadvantage and pain. *Pain*. 2008;136(3):235-238.
61. Jasim H, Ernberg M, Carlsson A, Gerdle B, Ghafouri B. Protein signature in saliva of temporomandibular disorders myalgia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7).
62. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. Vol. 59, *Headache*. Blackwell Publishing Inc.; 2019. p. 659–81.
63. Nitecka-Buchta A, Marek B, Batko-Kapustecka J, Baron S. Venopunction of the cubital vein as an alternative approach for CGRP plasma level evaluation in tmd patients. *Endokrynol Pol*. 2017 Jun 22;68(3):326–31.

64. Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain*. 2005;9(6):613.
65. Huhtela OS, Näpänkangas R, Suominen AL, Karppinen J, Kunttu K, Sipilä K. Association of psychological distress and widespread pain with symptoms of temporomandibular disorders and self-reported bruxism in students. *Clin Exp Dent Res*. 2021;7(6):1154-1166.
66. Calixtre LB, Grüninger BL, Chaves TC, Oliveira AB. Is there an association between anxiety/depression and temporomandibular disorders in college students? *J Appl Oral Sci*. 2014;22(1):15-21.
67. Golanska P, Saczuk K, Domarecka M, Kuć J, Lukomska-Szymanska M. Temporomandibular Myofascial Pain Syndrome-Aetiology and Biopsychosocial Modulation. A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):7807.
68. Resende CMBM, Rocha LGDDS, Paiva RP, Cavalcanti CDS, Almeida EO, Roncalli AG, et al. Relationship between anxiety, quality of life, and sociodemographic characteristics and temporomandibular disorder. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;129(2):125-132.
69. Giannakopoulos NN, Keller L, Rammelsberg P, Kronmüller KT, Schmitter M. Anxiety and depression in patients with chronic temporomandibular pain and in controls. *J Dent*. 2010;38(5):369-76.
70. Leira Y, Ameijeira P, Domínguez C, López-Arias E, Ávila-Gómez P, Pérez-Mato M, Sobrino T, Campos F, D'Aiuto F, Leira R, Blanco J. Periodontal inflammation is related to increased serum calcitonin gene-related peptide levels in patients with chronic migraine. *J Periodontol*. 2019;90(10):1088-1095.
71. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Jansen-Olesen I, Olesen J. Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. *Neurology*. 2000;55(9):1335-40.
72. Krajnc N, Frank F, Macher S, Michl M, Müller N, Maier S, Zaic S, Wöber C, Pemp B, Broessner G, Bsteh G. Plasma calcitonin gene-related peptide levels in idiopathic intracranial hypertension: an exploratory study. *J Headache Pain*. 2024;25(1):92.
73. Caviedes-Bucheli J, Lombana N, Azuero-Holguín MM, Munoz HR. Quantification of neuropeptides (calcitonin gene-related peptide, substance P, neurokinin A, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide) expressed in healthy and inflamed human dental pulp. *Int Endod J*. 2006;39(5):394-400.
74. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, Trequattrini A, Palumbo R. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia*. 1995;15(5):384-90.

75. Bai Y, Chu MK, Kang JJ, Chae J, Dieterich M, Oh SY. No change in interictal plasma and salivary CGRP levels in individuals with vestibular migraine corresponding to episodic migraine. *Cephalalgia*. 2025;45(3):3331024251322418.
76. Gupta R, Ahmed T, Banerjee B, Bhatia M. Plasma calcitonin gene-related peptide concentration is comparable to control group among migraineurs and tension type headache subjects during inter-ictal period. *J Headache Pain*. 2009;10(3):161-6.