

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

JOÃO EUDES MAGALHÃES

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE MIGRÂNEA E
MARCADORES DE DOENÇA ARTERIAL EM MULHERES
DE MEIA-IDADE**

Recife

2018

JOÃO EUDES MAGALHÃES

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE MIGRÂNEA E
MARCADORES DE DOENÇA ARTERIAL EM MULHERES
DE MEIA-IDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Pinto Pedrosa

Recife

2018

M188e Magalhães, João Eudes.
 Estudo da associação entre migrânea e marcadores de doença arterial
 em mulheres de meia-idade / João Eudes Magalhães. – 2018.
 167 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

 Orientador: Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho.
 Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
 Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
 Comportamento. Recife, 2018.

 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Espessura íntima-média carotídea. 2. Aterosclerose. 3. Rigidez
 arterial. 4. Apneia obstrutiva do sono. 5. Migrânea. I. Rocha Filho, Pedro
 Augusto Sampaio (Orientador). II. Título.

612.6 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2018-170)

JOÃO EUDES MAGALHÃES

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE MIGRÂNEA E MARCADORES
DE DOENÇA ARTERIAL EM MULHERES DE MEIA-IDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Aprovada em 09 de abril de 2018.

Banca Examinadora:

Orientador: Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho – CCS / UFPE

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença – CCS / UFPE

Prof^ª. Dr^ª. Fabíola Lys de Medeiros – UNINASSAU

Prof^ª. Dr^ª. Maria Inês Remigio de Aguiar – HC / UFPE

Prof^ª. Dr^ª. Simone Cristina Soares Brandão – HC / UFPE

AGRADECIMENTOS

À Deus.

Aos meus pais, por terem me permitido estar aqui.

À minha mãe, porque nunca conseguirei superar sua forma de amar e ensinar.

À minha família, por toda a jornada que nos levou a caminhos tão diferentes, mas sempre unidos pelos mesmos laços.

A todos os que diretamente ou indiretamente estiveram ao meu lado nessa jornada.

Aos pacientes por disporem de seu sofrimento em prol do conhecimento.

Aos meus colegas, por serem exemplos distintos do que significa ser um bom médico.

Aos meus professores, por me guiaram na busca incessante por conhecimento mesmo com todas as adversidades.

Aos meus preceptores e amigos, por me guiaram pelos caminhos árduos da neurologia. Em especial às Dra Clélia Franco e Dra Maria Eunice, seus conselhos nunca serão esquecidos. Muito obrigado por desempenharem tão bem o papel de “mãe”.

Aos meus mestres nas complexas vias cefaliátricas. Em especial aos Dr Wilson Farias, Dr Joaquim Costa e Dr Marcelo Valença, por todo a base de suporte nesse conhecimento.

Ao meu amigo Dr Pedro Sampaio, muito obrigado. Seus incentivos me empurraram ao limite do conhecimento científico e me trouxeram até aqui.

À minha querida esposa, Carol, por ser a base de tudo.

À Heloisa, por seu amor incondicional.

À Henrique, por sua alegria.

*A word devoid of thought is a dead thing, and
a thought unembodied in words remains a
shadow.*

(Vygotsky, 1934)

RESUMO

A migrânea está associada com aumento do risco de doenças cardiovasculares, especialmente nas mulheres, mas os mecanismos da correlação são desconhecidos. A associação entre migrânea e doença arterial é incerta. A apneia obstrutiva do sono também está associada com doenças cardiovasculares, mas a relação com as cefaleias é questionável. Os objetivos foram determinar a associação entre migrânea e marcadores de lesão arterial, estudar a correlação entre gravidade da migrânea e grau de comprometimento vascular, comparar as características das cefaleias estratificadas pelo apneia obstrutiva do sono e determinar a correlação entre gravidade das cefaleias e da apneia do sono. Esse é um estudo transversal com coleta de dados secundários de mulheres de 45 a 65 anos, sem eventos cardiovasculares prévios e recrutadas no período de 2011 a 2012, incluindo dados clínicos e laboratoriais, parâmetros ultrassonográficos de artérias carótidas, de velocidade de onda de pulso e de estudo do sono. Avaliação neurológica para caracterização das cefaleias, aplicação do teste de impacto da cefaleia e escala de ansiedade e depressão hospitalar. Os grupos foram separados pelo diagnóstico de migrânea, presença de aura, adicionalmente diagnóstico de apneia obstrutiva do sono. Associações entre migrânea e marcadores de doença arterial (espessura íntima-média > 0,9mm [espessamento carotídeo], estenose focal > 1,5mm [placa aterosclerótica] e velocidade de onda de pulso $\geq$ 10m/s [rigidez arterial]) foram estudadas por análise multivariada, também utilizada para estudar a associação entre apneia obstrutiva do sono e características das cefaleias (diagnóstico, frequência e intensidade). Coeficientes de correlação também foram calculados. Incluímos 277 mulheres (perdas = 9%), mediana de idade 57 (52—61) anos. Migrânea foi diagnosticada em 112 participantes (40%) e 46 mulheres tinham migrânea com aura (17%). Comparando com o grupo sem migrânea, ansiedade e depressão foram mais frequentes em associação com a migrânea. O grupo de migrânea com aura era mais jovem e tinha mais hipertensão arterial e espessamento carotídeo, enquanto que o grupo de migrânea sem aura tinha menos placas ateroscleróticas e rigidez arterial. A migrânea com aura aumentou o risco de espessamento carotídeo (OR = 7,1, IC95% 1,1—48,5) e a migrânea sem aura estava associada com baixo risco de placas ateroscleróticas (OR = 0,28, IC95% 0,08—0,99) e rigidez arterial (OR = 0,39, IC95% 0,19—0,79). Não havia correlação entre a gravidade da migrânea e as medidas de lesão arterial. Apneia obstrutiva do sono foi diagnosticada em 112 mulheres (40,1%). A ocorrência de migrânea ou qualquer cefaleia e as características das cefaleias não foram diferentes comparando mulheres com e sem apneia do sono. A gravidade da apneia não esteve correlacionada com a ocorrência ou a gravidade das cefaleias. Para concluir, em mulheres de meia-idade, a migrânea com aura está associada com aumento do risco de espessamento carotídeo. Enquanto a migrânea sem aura está associada com menor risco de placas ateroscleróticas e rigidez arterial. A gravidade dessas cefaleias não se correlaciona com o grau de lesão arterial. A apneia obstrutiva do sono não está associada com a ocorrência, as características ou a gravidade das cefaleias nesse grupo de mulheres.

Palavras-chave: Espessura íntima-média carotídea. Aterosclerose. Rigidez arterial. Apneia obstrutiva do sono. Migrânea.

ABSTRACT

Migraine is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in women, but the pathophysiological mechanisms are unknown. The relationship between migraine and arterial disease is uncertain. Obstructive sleep apnea is also associated with cardiovascular disease, but the relationship with headaches is inconclusive. This thesis aims to study the association between migraine and arterial damage markers, the correlation between migraine severity and the degree of vascular impairment, to compare the characteristics of headaches stratified by obstructive sleep apnea diagnosis and to study the correlation between headache and sleep apnea severity. This is a cross-sectional study. We included women, 45 to 65 years without previous cardiovascular events, recruited from 2011 to 2012. We collected secondary data on clinical, and laboratory results, as well ultrasound parameters of carotid arteries, pulse wave velocity and sleep study results. A headache expert neurologist evaluated all participants to assess headache diagnosis and to apply the headache impact test and hospital anxiety and depression scale. The groups were divided into groups of migraine subtypes or obstructive sleep apnea diagnosis. Associations between migraine and arterial disease markers (intima-media thickness $> 0.9\text{mm}$ [carotid thickening], focal stenosis $> 1.5\text{mm}$ [atherosclerotic plaque] and pulse wave velocity $\geq 10\text{m/s}$ [arterial stiffness]) were studied by multivariate analysis, which was also used to study the association between obstructive sleep apnea and headache characteristics (quality, frequency and severity). Correlation coefficients were also calculated. We included 277 women (lost cases = 9%), median age = 57 (52—61) years. Migraine was diagnosed in 112 participants (40%) and 46 women had migraine with aura (17%). Compared to women without migraine, anxiety and depression were more frequent in association with migraine. Women with migraine with aura were younger and had more diagnosis of hypertension and carotid thickening, whereas participants with migraine without aura had fewer atherosclerotic plaques and arterial stiffness. Migraine with aura increased the risk of carotid thickening (OR = 7.1, 95% CI 1.1—48.5) and migraine without aura was associated with a low risk of atherosclerotic plaques (OR = 0.28, 95% CI 0.08—0.99) and arterial stiffness (OR = 0.39, 95% CI 0.19—0.79). There was no correlation between migraine severity and arterial damage measurements. Obstructive sleep apnea was diagnosed in 112 women (40.1%). The occurrence of migraine or any headache and the characteristics of headaches were not different comparing women with and without sleep apnea. The severity of apnea was not correlated with the occurrence or severity of the headache. In middle-aged women, migraine with aura is associated with an increased risk of carotid thickening. Migraine without aura is associated with a lower risk of atherosclerotic plaques and arterial stiffness. The severity of these headaches does not correlate with the degree of arterial damage. Obstructive sleep apnea is not associated with the occurrence, characteristics or severity of headache.

Keywords: Migraine. Carotid intima-media thickness. Atherosclerosis. Arterial stiffness. Obstructive sleep apnea.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

MANUSCRITO 1

Figura 1 – Fluxograma do estudo.	112
---------------------------------------	-----

QUADROS

Quadro 1 – Critérios de migrânea sem aura.	19
Quadro 2 – Critérios de migrânea com aura.	20
Quadro 3 – Critérios da cefaleia do tipo tensional episódica.	24
Quadro 4 – Critérios da cefaleia por uso excessivo de medicamentos analgésicos.	25
Quadro 5 – Critérios da migrânea crônica.	26
Quadro 6 – Critérios de apneia obstrutiva do sono.	44
Quadro 7 – Critérios de cefaleia da apneia do sono.	46

LISTA DE TABELAS

REVISÃO INTEGRATIVA

Tabela 1 – Características das revisões sistemáticas.	69
Tabela 2 – Características dos estudos originais.	71
Tabela 3 – Estimativas de risco para doenças cerebrovasculares estratificadas por subtipos de migrânea, sexo, idade, uso de contraceptivos orais e tabagismo.	74
Tabela 4 – Estimativas de risco de doenças cardíacas isquêmicas estratificadas por subtipos de migrânea e sexo.	77
Tabela 5 – Estimativas de risco de outras comorbidades vasculares estratificadas por subtipo de migrânea, sexo e idade.	78
Tabela 6 – Estimativas de risco de mortalidade por todas as causas e causas vasculares estratificadas por subtipo de migrânea e sexo.	79

MÉTODOS

Tabela 1 Medidas e categorização padronizadas para o estudo.	94
---	----

MANUSCRITO 1

Tabela 1 Características das participantes de acordo com o diagnóstico de migrânea.	113
Tabela 2 Análise multivariada da associação entre migrânea e marcadores de lesão vascular.	114

MANUSCRITO 2

Tabela 1 Características das participantes de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.	126
Tabela 2 Cefaleias estratificadas pelo diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.	127
Tabela 3 Características das cefaleias estratificadas por diagnóstico da apneia obstrutiva do sono.	128
Tabela 4 Frequência das características das cefaleias em pacientes com apneia obstrutiva do sono de acordo com critérios adaptados de cefaleia da apneia do sono da Classificação Internacional de Cefaleias.	129
Tabela 5 Parâmetros de gravidade da apneia obstrutiva do sono estratificados pelo diagnóstico de cefaleia.	130

LISTA DE SIGLAS

AOS	Apneia obstrutiva do sono
AVC	Infarto cerebral
CAS	Cefaleia da apneia do sono
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i> (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina)
CSD	<i>Cortical spreading depression</i> (depressão cortical alastrante)
CTC	Complexo trigeminocervical
CTT	Cefaleia do tipo tensional
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DCVs	Doenças cardiovasculares
DICOM	<i>Digital imaging and communications in medicine</i> (imagem e comunicação digital em medicina)
DM	Diabetes mellitus
EADH	Escala de ansiedade e depressão hospitalar
EADHa	Subescala de ansiedade da EADH
EADHd	Subescala de depressão da EADH
EIM	Espessura da íntima-média
EIMC	Espessura íntima-média das carótidas
ELSA	Estudo longitudinal de saúde do adulto
ENA	Escala numérica analógica
ERF	Escore de Risco de Framingham
FMD	<i>Flow mediated dilation</i> (dilatação mediada por fluxo)
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	<i>High-density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HIT-6	<i>6-item headache impact test</i> (teste de impacto da cefaleia de 6-itens)
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ICHD	<i>International Classification of Headache Disorders</i> (Classificação Internacional das Cefaleias)

ICSD	<i>International Classification of Sleep Disorders</i> (Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono)
IDO	Índice de dessaturação de oxigênio
IMC	Índice de massa corporal
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i> (lipoproteínas de baixa densidade)
MA	Migrânea com aura
MO	Migrânea sem aura
MPE	Micropartículas endoteliais
NADPH	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i> (forma reduzida da nicotinamida e adenina dinucleotídeo fosfato)
NO	<i>Nitric oxide</i> (óxido nítrico)
NOS	<i>Nitric oxide synthase</i> (óxido nítrico sintetase)
NOX	<i>NADPH oxidase</i> (oxidase do NADPH)
OR	<i>odds ratio</i> (razão de riscos)
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PROCAPE	Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco
REDOX	Redução-oxidação
SNC	Sistema nervoso central
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TEV	Tromboembolismo venoso
UPE	Universidade de Pernambuco
USG	Ultrassonografia
VOP	Velocidade da onda de pulso

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	MIGRÂNEA	19
2.1.1	Epidemiologia da Migrânea	20
2.1.2	Fisiopatologia da Migrânea.....	21
2.1.3	Comorbidades da Migrânea.....	24
2.2	DOENÇAS CARDIOVASCULARES	27
2.2.1	Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares	27
2.2.2	O Sistema Cardiovascular.....	28
2.2.3	Fisiopatologia das Doenças Vasculares.....	30
2.3	MIGRÂNEA E DOENÇAS VASCULARES.....	33
2.4	FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES.....	34
2.5	MARCADORES DE DOENÇA VASCULAR	36
2.6	MIGRÂNEA E RIGIDEZ ARTERIAL.....	38
2.7	MIGRÂNEA E DOENÇA DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS.....	40
2.8	APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	43
2.8.1	Cefaleia e Apneia Obstrutiva do Sono	45
2.9	REVISÃO INTEGRATIVA – “Migrânea e doenças vasculares: epidemiologia e considerações fisiopatológicas.”	49
3	HIPÓTESES	80
4	OBJETIVOS	81
4.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	81
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	81
5	MÉTODOS	82
5.1	TIPO DE ESTUDO	82
5.2	LOCAL	82
5.3	POPULAÇÃO	83
5.3.1	CrITÉrios de Inclusão.....	83
5.3.2	CrITÉrios de Exclusão.....	83
5.3.3	Amostragem.....	83

5.4	AVALIAÇÕES	84
5.4.1	Banco de Dados.....	84
5.4.2	Ultrassonografia de Artérias Carótidas.....	86
5.4.3	Avaliação Neurológica.....	87
5.4.4	Avaliação da Velocidade de Onda de Pulso	88
5.4.5	Estudo do Sono	89
5.4.6	Definição das Variáveis	89
5.4.6.1	Desfechos.....	90
5.4.6.2	Outras variáveis.....	90
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	95
7	ASPECTOS ÉTICOS	97
8	RESULTADOS	98
8.1	MANUSCRITO 1 – “Migrânea e marcadores de doença arterial em mulheres de meia-idade: um estudo transversal.”	98
8.2	MANUSCRITO 2 – “Cefaleias e apneia obstrutiva do sono em mulheres de meia-idade: um estudo transversal”	115
9	CONCLUSÕES	131
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	132
	REFERÊNCIAS	133
	APÊNDICE A - Fases da pesquisa.	145
	APÊNDICE B - Ficha de coleta de dados para avaliação neurológica.....	146
	APÊNDICE C - Pôster “ <i>Carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in perimenopausal women with migraine: a cross-sectional study,</i> ” apresentado no 18º Congresso da Sociedade Internacional de Cefaleias, 2017.....	150
	APÊNDICE D - Pôster “ <i>Obstructive sleep apnea and headaches in perimenopausal women</i> ” apresentado no 18º Congresso da Sociedade Internacional de Cefaleias, 2017.....	151
	APÊNDICE E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	152
	APÊNDICE F - Fluxograma do estudo.	153
	ANEXO A - Comprovante de submissão da revisão integrativa intitulada “Migraine and vascular diseases: epidemiology and pathophysiological considerations”	154

ANEXO B -	Regras para submissão de artigos para publicação no periódico <i>Headache – The Journal of Head and Face Pain</i>	155
ANEXO C -	Comprovante de aceitação do pôster “ <i>Carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in perimenopausal women with migraine: a cross-sectional study</i> ” para apresentação no 18º Congresso da Sociedade Internacional de Cefaleias, 2017.	158
ANEXO D -	Comprovante de aceitação do pôster “ <i>Obstructive sleep apnea and headaches in perimenopausal women</i> ” para apresentação no 18º Congresso da Sociedade Internacional de Cefaleias, 2017.	159
ANEXO E -	Regras para submissão no periódico <i>Cephalalgia – The Journal of Head and Face Pain</i>	160
ANEXO F -	Comprovante de submissão do manuscrito 1 intitulado “Migraine and arterial damage markers in middle-aged women: a cross-sectional study”	164
ANEXO G -	Teste de Impacto da Cefaleia com 6 itens (HIT-6).	165
ANEXO H -	Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (EADH).	166
ANEXO I -	Tabelas para cálculo do escore de risco de Framingham de acordo com o sexo.	167

1 INTRODUÇÃO

A migrânea é uma das cefaleias primárias mais importantes e uma das doenças neurológicas mais incapacitante. A recorrência de crises de cefaleia e a diversidade dos sintomas associados indicam a complexidade dessa síndrome clínica. A causa é desconhecida, mas provavelmente multifatorial.

Os mecanismos fisiopatológicos da cefaleia e da aura na migrânea indicam um *status* cerebral de susceptibilidade aos estímulos sensoriais. Os eventos cerebrovasculares subjacentes ao aparecimento de alguns dos sintomas da migrânea podem ser a consequência de uma disfunção vascular, localizada ou sistêmica, intrinsecamente ligada à doença.

O aumento do risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares em pacientes com migrânea corrobora a existência de uma ligação entre essas doenças. As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte e incapacidade no mundo. Embora o fator desencadeante do comprometimento vascular seja desconhecido, a maioria dos casos estão ligados à doença aterosclerótica.

O risco das doenças do sistema circulatório aumenta em mulheres de meia-idade, mas habitualmente ele é subestimado. A busca constante por fatores de risco cardiovasculares nesse grupo etário levou ao desenvolvimento de um estudo populacional multicêntrico no Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco, Recife, Brasil, no final dos anos 2000.

O estudo tinha também por objetivo identificar participantes com doença de carótidas, que é considerada um marcador substituto de risco vascular. Os resultados mostraram alta prevalência de aterosclerose de carótidas subclínica e forte associação com fatores de risco tradicionais (Apêndice A).

Uma vez que a presença dos fatores classicamente associados ao risco de doenças cardiovasculares não conseguem explicar todos os eventos, existe a possibilidade de que outros fatores não contabilizados estejam envolvidas na complexa disfunção vascular que leva aos eventos clinicamente evidentes.

Nesse contexto, consideramos importante avaliar a associação da migrânea com a doença aterosclerótica nesse grupo de mulheres. Os estudos que tentaram previamente avaliar

essa relação mostram resultados inconsistentes e conflitantes. No entanto, os marcadores de doença arterial são sempre avaliados a partir dos valores médios para a população. Não existem na literatura atual estudos de avaliação individual da prevalência de doença arterial em pacientes com migrânea.

Paralelamente, a apneia obstrutiva do sono foi identificada como prevalente no mesmo grupo de mulheres. Estudos adicionais mostraram associação entre apneia do sono e arteriosclerose de aorta e com aterosclerose calcificada de artérias coronárias, que são marcadores de doença arterial subclínica (Apêndice A).

A apneia obstrutiva do sono, portanto, poderia ser um fator de confusão para o nosso estudo. Cefaleia é uma queixa frequente nesses pacientes, mesmo sendo considerada um sintoma inespecífico, que conjuntamente com outras queixas mais comuns, aumenta a suspeita de apneia do sono e, por isso, faz parte dos critérios diagnósticos.

Nossa hipótese principal foi que a migrânea estaria também associada com alta prevalência de marcadores de doença arterial, diretamente relacionados com a gravidade da cefaleia. Adicionalmente, supomos que a apneia obstrutiva do sono estaria associada com maior frequência de cefaleia, apresentando características mais graves, nas mulheres de meia-idade.

Os objetivos desse estudo foram: 1) estudar a associação da migrânea com marcadores de doença arterial, notadamente a ocorrência de espessamento das artérias carótidas, placas ateroscleróticas nas carótidas e rigidez arterial central, 2) correlacionar os critérios de gravidade da migrânea com o grau de comprometimento arterial, 3) comparar as características das cefaleias de acordo com o diagnóstico da apneia do sono e 4) correlacionar os parâmetros de gravidade da apneia do sono e a gravidade da cefaleia.

Para isso, uma avaliação detalhada do banco de dados do estudo inicial foi realizada. Na mesma época em que as mulheres eram avaliadas quanto a possibilidade de distúrbio do sono e de doença aterosclerótica sistêmica, um neurologista experiente realizou entrevistas detalhadas, guiadas por um questionário padronizado (Apêndice B), para diagnóstico acurado de quaisquer subtipos de cefaleias.

As informações obtidas nessas avaliações foram minuciosamente estudadas e analisadas profundamente para avaliar as associações entre as doenças. Além disso, o controle

de variados fatores de confusão permitiu a identificação de importantes ligações entre a migração e marcadores de disfunção vascular. Os resultados estão descritas nessa tese.

O manuscrito “**Migração e doenças vasculares: epidemiologia e considerações fisiopatológicas**,” apresentando uma ampla revisão da literatura encontra-se em avaliação para publicação (Anexo 1) no periódico *Headache – The Journal of Head and Face Pain* e está incluído como último capítulo da revisão da literatura (tópico 2.9, página 49). As regras para publicação nesse periódico estão no Anexo 2.

Os nossos resultados preliminares foram apresentados no 18º Congresso da Sociedade Internacional de Cefaleias, que aconteceu em setembro de 2017 em Vancouver, Canadá, sob a forma de pôsteres. O primeiro (Apêndice C; Anexo 3) com o título: “*Carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in perimenopausal women with migraine: a cross-sectional study.*”

O segundo pôster (Apêndice D) com o título: “*Obstructive sleep apnea and headaches in perimenopausal women*” foi apresentado no mesmo congresso (Anexo 4). Os resultados descritos chamaram atenção e foram selecionados entre os “top 20%” para exposição em área de destaque dentro do congresso.

A discussão dos achados com a comunidade científica, por ocasião da apresentação dos pôsteres, promoveu o aperfeiçoamento do estudo e os resultados finais estão apresentados na seção específica dessa tese (tópico 6, página 103) sob a forma de dois manuscritos, organizados segundo as regras de publicação do periódico *Cephalalgia*, detalhadas no Anexo 5.

O manuscrito 1, intitulado “**Migração e marcadores de doença arterial em mulheres de meia-idade: um estudo transversal**,” apresenta os resultados da avaliação do perfil vascular das mulheres com migração. Esse manuscrito, colocado na seção de abertura da seção de resultados (tópico 6.1, página 103), está em avaliação para publicação (Anexo 6).

Os achados inéditos de associação entre as duas doenças, demonstrado nesse artigo, foram discutidos de acordo com o conhecimento fisiopatológico atual e podem impactar no entendimento dos mecanismos envolvidos no aumento do risco cardiovascular em pacientes com migração.

O artigo 2, intitulado “**Cefaleias e apneia obstrutiva do sono em mulheres de meia-idade: um estudo transversal**,” apresenta resultados que corroboram parte do conhecimento existente sobre a relação entre cefaleias e apneia do sono. Esse artigo, colocado também na seção de resultados (tópico 6.2, página 120), está em fase de finalização para publicação.

Nesse segundo artigo foram avaliados os motivos pelos quais as cefaleias habitualmente associadas com a apneia obstrutiva do sono são referidas como inespecíficas. Mas também, os critérios clínicos da cefaleia da apneia do sono incluídos na Classificação Internacional das Cefaleias são discutidos e questionados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MIGRÂNEA

A migrânea é um distúrbio neurológico complexo,¹ que se apresenta essencialmente como crises de cefaleia recorrente com características próprias e acompanhada por sinais e sintomas, que em conjunto compõem uma síndrome clínica heterogênea.

Como não existem marcadores biológicos para as cefaleias,² o diagnóstico da migrânea se baseia nos critérios clínicos da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD), atualmente em sua terceira edição.³ A migrânea é subdividida em dois principais tipos caracterizados de acordo com a ocorrência da aura.

A migrânea sem aura (MO) é definida por crises de cefaleia com características bem definidas e a migrânea com aura (MA), embora também geralmente esteja associada com cefaleia, se manifesta tipicamente por crises de aura ou sintomas transitórios que indicam disfunção do sistema nervoso central (SNC).³ Os critérios estão descritos nos Quadros 1 e 2.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos de migrânea sem aura, traduzidos da Classificação Internacional das Cefaleias, 3ª edição.

1.1 Migrânea sem aura
Critérios diagnósticos:
A. Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios B—D
B. Crises de cefaleia que dura 4—72 horas (quando não tratada ou tratada sem sucesso)
C. A cefaleia tem pelo menos duas das quatro características seguintes: 1. localização unilateral 2. qualidade pulsátil 3. dor de moderada ou forte intensidade 4. impede ou piora com atividade física de rotina (por exemplo, caminhar ou subir escada)
D. Durante a cefaleia ocorre pelo menos um dos seguintes: 1. náusea e/ou vômitos 2. fotofobia e fonofobia
E. Não é melhor explicada por outro diagnóstico nessa Classificação.

FONTE: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1–211, 25 jan. 2018.

Quadro 2 – Critérios diagnósticos de migrânea com aura, traduzidos da Classificação Internacional das Cefaleias, 3ª edição.

1.2 Migrânea com aura
Critérios diagnósticos:
A. Pelo menos duas crises preenchendo os critérios B e C
B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura completamente reversíveis:
1. visual
2. sensorial
3. fala e/ou linguagem
4. motor
5. disfunção do tronco cerebral
6. retiniano
C. Pelo menos três das seis características seguintes:
1. pelo menos um dos sintomas da aura progride gradualmente por ≥ 5 minutos
2. dois ou mais sintomas da aura ocorrem sucessivamente
3. cada sintoma individual da aura dura 5—60 minutos
4. pelo menos um sintoma da aura é unilateral
5. pelo menos um sintoma da aura é positivo
6. a aura é acompanhada ou seguida em até 60 minutos por cefaleia
D. Não é melhor explicada por outro diagnóstico nessa Classificação.

FONTE: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1–211, 25 jan. 2018.

2.1.1 Epidemiologia da Migrânea

Cefaleia é a queixa neurológica mais comum e acomete quase metade da população mundial, embora ainda seja considerada uma doença subestimada.^{2,4} Provavelmente apenas uma minoria dos pacientes são adequadamente diagnosticados e tratados.^{4,5} Apesar de não ser a cefaleia primária mais prevalente,² a migrânea é responsável por 30% dos casos de cefaleia,⁴ sendo ainda a sexta maior causa de incapacidades de forma geral e a principal causa neurológica de incapacidade.⁶

A ocorrência de aura é relatada por cerca de 25—30% dos pacientes com migrânea e a MA está associada com maior incapacidade.⁷ As mulheres são duas a três vezes mais acometidas por migrânea que os homens e elas também apresentam mais MA.²

A migrânea pode se iniciar ainda na infância, mas é mais frequente na adolescência e sua prevalência aumenta progressivamente até a quarta década de vida, a partir da qual ocorre

uma redução com a idade, bem mais pronunciada nas mulheres depois da menopausa.^{2,5} Estima-se que a incidência de migrânea seja menor que dez casos novos para cada mil pessoas por ano, sendo que seis mulheres com migrânea são identificadas em comparação com apenas um homem por ano.²

A história natural dessa doença mostra que a remissão pode ocorrer já a partir da terceira década de vida e até dois terços dos pacientes estarão livres da doença ou com baixa frequência de crises por volta 50 anos. No entanto, sexo feminino, alta frequência de crises no início da doença e desenvolvimento da migrânea antes dos 20 anos estão associados com pior prognóstico.^{2,5}

2.1.2 Fisiopatologia da Migrânea

O conhecimento atual sobre a fisiopatologia da migrânea indica um distúrbio cerebral complexo, envolvendo múltiplas redes neuronais de regiões corticais, subcorticais e do tronco cerebral, com uma forte base genética.^{1,7} A causa da migrânea é desconhecida, mas evidências científicas indicam um distúrbio do processamento sensorial central com comprometimento difuso da conectividade cerebral, principalmente relacionada a modulação sensorial.⁸

Muitos genes associados com a migrânea já foram identificados, mas apenas poucas mutações gênicas estão associadas com raras síndromes que se manifestam também com cefaleia, tais como a migrânea hemiplégica familiar e as vasculopatias monogênicas.^{7,8} Embora a migrânea seja comumente familiar, a contribuição genética é complexa. O risco familiar é maior em associação com a MA.⁷ Possivelmente estão envolvidos múltiplos genes e fatores epigenéticos, a maioria envolvidos em mecanismos vasculares.⁸

As crises de migrânea são divididas em fases com relação a ocorrência da cefaleia: 1) a fase premonitória, que antecede em horas a dias a crise, 2) a fase de aura, que precede ou acompanha a dor, 3) a fase da cefaleia e 4) a fase de resolução, que pode durar dias.^{3,5,8} Essas fases podem se sobrepor e alguns sintomas podem persistir por toda a crise, possivelmente ligados aos mecanismos fisiopatológicos subjacentes da migrânea.^{7,8}

A identificação e controle dos clássicos fatores desencadeantes de crises, como estresse, certos tipos de alimentos, consumo de cafeína e padrão de sono, são medidas para controle da migrânea. No entanto, essas associações são baseadas em fracas evidências científicas e atualmente se considera que os sintomas mais precoces da crise de migrânea poderiam levar a percepção de que aqueles fatores teriam causado a crise.⁸

O sistema trigeminovascular é composto pelos nervos trigêmeos, que inervam as meninges e artérias intracranianas e convergem para o complexo trigeminocervical (CTC), incluindo o núcleo caudal dos trigêmeos e a coluna dorsal dos segmentos cervicais altos. A ativação desses núcleos centrais pelo peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e outros neurotransmissores é considerada central no desencadeamento da cefaleia.¹

O CTC se liga com centros diencefálicos e outros núcleos do tronco cerebral, tais como a substância cinzenta periaquedutal e regiões dorsolaterais da ponte, conhecidos conjuntamente como “centros geradores da migrânea”. O papel de outros núcleos do tronco cerebral e do hipotálamo também é reconhecida na modulação da transmissão de dor pelo sistema trigeminovascular e das respostas autonômicas.¹

No entanto, há indícios de ativação hipotalâmica já na fase premonitória, que poderia explicar alguns sintomas que antecedem a cefaleia e sua participação como gerador da migrânea.⁷ O hipotálamo também tem ligações com o tálamo, considerada área central de integração e processamento sensorial, com amplas ligações para diferentes regiões corticais e subcorticais que explicam grande parte da complexidade dos sintomas relacionados com várias fases da migrânea.⁸

Regiões corticais normalmente envolvidas no processamento da dor, como o córtex da ínsula, somatosensorial, pré-frontal e do cíngulo, parecem ser mais susceptíveis aos estímulos sensoriais em pacientes com migrânea, mesmo em períodos sem crises.^{7,8} Algumas variantes genéticas envolvidos na neurotransmissão glutamatérgica e na plasticidade sináptica podem estar associadas com anormalidades da modulação da excitabilidade cortical na migrânea.⁸

A aura está associada com a ocorrência de uma onda transitória de despolarização neuronal, denominada depressão cortical alastrante (CSD), seguida por uma hiperpolarização sustentada de neurônios e células gliais. A CSD é acompanhada por hiperemia e subsequente redução persistente do fluxo sanguíneo cerebral.^{1,7} Entretanto, não se sabe se a aura é mais

uma manifestação da disfunção cerebral ou o evento desencadeante da crise de migrânea devida a complexidade das ligações entre a CSD e o CTC.⁷

As alterações no fluxo cerebral indicam que a migrânea é também um distúrbio neurovascular.^{1,7,9} Os mecanismos pelos quais a migrânea comprometeria a função vascular são desconhecidos, mas existem evidência de hipoperfusão cerebral prolongada e dissociada das respostas neuronais da CSD, das manifestação da aura e, inclusive, da cefaleia em pacientes com migrânea.⁷

A oligoemia que acompanha a CSD permanece acima do limiar isquêmico do tecido cerebral, mas evidências mostram que existe susceptibilidade à despolarização em resposta à redução do suprimento sanguíneo cerebral, provavelmente por hiperexcitabilidade glutamatérgica, em pacientes com migrânea que favoreceria o aparecimento de isquemia.^{7,10-12}

Uma hipótese mais atual, incluindo todos os aspectos citados, considera que o cérebro susceptível responderia de forma diferente aos estímulos sensoriais. Os núcleos do tronco cerebral e do hipotálamo atuariam como mediadores da migrânea, por falha na modulação da entrada de estímulos sensoriais. A migrânea então seria um estado cerebral de ativação difusa, que contribuiria para modificações neuronais e vasculares.⁷

A complexa rede de conexões cerebrais favoreceria o aparecimento dos variados sintomas, que parecem depender da percepção da ativação continuada de mecanismos neurovasculares. Em longo prazo, mecanismos de sensibilização central causariam alterações do funcionamento global do cérebro. Mecanismos genéticos desempenham papel fundamental na susceptibilidade à migrânea, da mesma forma que os potenciais fatores desencadeantes favoreceriam essa predisposição alterando a homeostase cerebral.⁷

Os mecanismos pelos quais a migrânea estaria ligada com doenças cardiovasculares (DCVs) ainda não são conhecidos, mas provavelmente os mecanismos neurovasculares da aura, em conjunto com comprometimento vascular cerebral ou sistêmicos, ligados a disfunção endotelial e susceptibilidade à estresse oxidativo parecem estar envolvidos.^{13—20}

2.1.3 Comorbidades da Migrânea

Vários subtipos de cefaleia podem ser diagnosticados em um indivíduo e a *International Classification of Headache Disorders* (ICHD) recomenda considerar essa coexistência. A codificação deve ser realizada de forma hierárquica, considerando o diagnóstico da cefaleia mais debilitante, com crises recentes e mais bem caracterizadas.³

No entanto, frequentemente MA e MO ocorrem de forma concomitante, mais de dois terços dos pacientes com migrânea tem também cefaleia do tipo tensional (CTT) e, por definição, a cefaleia por uso excessivo de medicamentos analgésicos ocorre em associação com as cefaleias primárias.² Os critérios da CTT e da cefaleia por uso excessivo de analgésicos estão apresentados nos Quadros 3 e 4.

Quadro 3 – Critérios diagnósticos da cefaleia do tipo tensional episódica, traduzidos da Classificação Internacional das Cefaleias, 3ª edição.

2.1 e 2.2 Cefaleia do tipo tensional episódica
Critérios diagnósticos:
A. Pelo menos 10 episódios de cefaleia ocorrendo em < 1 dia/mês em média (< 12 dias/ano) e preenchendo os critérios B—D [2.1 Cefaleia do tipo tensional episódica infrequente] OU A. Pelo menos 10 episódios de cefaleia ocorrendo em 1—14 dias/mês em média por > 3 meses (≥ 12 e < 180 dias/ano) e preenchendo os critérios B—D [2.2 Cefaleia do tipo tensional frequente]
B. Durando de 30 minutos a sete dias
C. Pelo menos duas das quatro características seguintes: 1. localização bilateral 2. qualidade em pressão ou aperto (não-pulsátil) 3. dor de leve a moderada intensidade 4. não piora com atividade física de rotina, tal como caminhar ou subir escadas
D. Ocorrem os dois seguintes: 1. sem náuseas ou vômitos 2. apenas fotofobia ou fonofobia
E. Não é melhor explicada por outro diagnóstico nessa Classificação.

FONTE: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1–211, 25 jan. 2018.

Quadro 4 – Critérios diagnósticos da cefaleia por uso excessivo de medicamentos analgésicos, traduzidos da Classificação Internacional das Cefaleias, 3ª edição.

8.2 Cefaleia por uso excessivo de analgésicos
Critérios diagnósticos:
A. Cefaleia ocorrendo em ≥ 15 dias/mês em um paciente com diagnóstico prévio de uma cefaleia
B. Uso excessivo e regular por > 3 meses de uma ou mais drogas que podem ser tomadas para tratamento agudo e/ou sintomático de cefaleia • uso ≥ 10 dias/mês de ergotamina, triptanos, opióides, analgésicos combinados ou múltiplas classes • uso ≥ 15 dias/mês de não-opióides
C. Não é melhor explicada por outro diagnóstico nessa Classificação.

FONTE: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1–211, 25 jan. 2018.

Os distúrbios psiquiátricos estão frequentemente associados com as cefaleias primárias, sendo que ansiedade e depressão se relacionam com a migrânea de forma bidirecional. Da mesma forma, outras síndromes dolorosas podem ocorrer em pacientes com migrânea, tais como a fibromialgia e a dor miofascial.^{2,8}

A obesidade está associada também com todas essas doenças e ainda com aumento da frequência e intensidade das crises de migrânea. Além disso, o risco de migrânea crônica é maior nos pacientes obesos.² Outros fatores de risco cardiovascular não parecem estar associados com a migrânea de forma geral.²¹

Entretanto, perfil lipídico desfavorável, tabagismo e história familiar de DCV são fatores de risco cardiovascular mais prevalentes em pacientes com migrânea.²¹ Independentemente desses fatores, entretanto, existem fortes evidências da associação entre migrânea e DCV.²² Tanto eventos coronarianos quanto cerebrovasculares são mais frequentes em pacientes com migrânea, especialmente MA.^{23–25}

Distúrbios do sono parecem estar relacionados de forma bidirecional com cefaleias, embora seja mais frequente que o comprometimento do sono esteja associado com desenvolvimento futuro de cefaleia.^{26–28} Dessa forma, o risco de desenvolvimento de migrânea pode estar aumentado em associação com distúrbios não-respiratórios do sono²⁹ e qualquer alteração do padrão de sono é considerada importante fator desencadeante de crises da migrânea.^{27,28,30,31}

Por outro lado, a apneia obstrutiva do sono (AOS) não parece estar associada com a prevalência de migrânea na população geral.^{32,33} No entanto, a AOS pode aumentar o risco de

evolução para migrânea crônica^{27,28} e a migrânea em pacientes com AOS tende a melhorar com o tratamento da apneia.³⁴ Os critérios de migrânea crônica estão no Quadro 5.

Quadro 5 – Critérios diagnósticos da migrânea crônica, traduzidos da Classificação Internacional das Cefaleias, 3ª edição.

1.3 Migrânea crônica
Critérios diagnósticos:
A. Cefaleia (semelhante a migrânea ou a cefaleia do tipo tensional) ocorrendo em ≥ 15 dias/mês por ≥ 3 meses, preenchendo os critérios B e C
B. A cefaleia ocorre em um paciente que já teve pelo menos 5 crises que preenchem os critérios B—D de 1.1 Migrânea sem aura e/ou os critérios B e C de 1.2 Migrânea com aura
C. A cefaleia, em ≥ 8 dias/mês por > 3 meses, preenche alguns dos seguintes: 1. critérios C e D para 1.1 Migrânea sem aura 2. critérios B e C para 1.2 Migrânea com aura 3. o paciente acredita que a cefaleia era migrânea no início e melhorava com triptanos ou derivados do ergot
D. Não é melhor explicada por outro diagnóstico nessa Classificação.

FONTE: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1–211, 25 jan. 2018.

2.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As DCVs englobam um grupo heterogêneo de distúrbios do sistema circulatório, frequentemente associados com importante perda de funcionalidade ou morte. Representam a principal causa global de mortes segundo a Organização Mundial de Saúde.³⁵

Habitualmente o sistema cardiovascular é acometido por um processo crônico de remodelamento vascular denominado arteriosclerose, que pode se iniciar ainda na infância e progredir lentamente por décadas.^{36,37} Na maioria dos casos a arteriosclerose é acelerada por um processo superposto de aterosclerose, indicando um processo inflamatório crônico com degeneração gordurosa da parede arterial.³⁶

As manifestações clínicas dependem do órgão acometido, mas em conjunto são denominadas de DCVs³⁸ e se apresentam como eventos vasculares “maiores” (morte súbita, doença arterial coronariana [DAC], infarto cerebral [AVC]), doença vascular da retina, atualmente incluída na definição de AVC, a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), o tromboembolismo venoso (TEV), as cardiopatias e a insuficiência cardíaca congestiva (ICC).³⁵

2.2.1 Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares

O último levantamento indicava que 31% de todas as mortes ao redor do mundo foram causadas pelas DCVs no ano de 2015, correspondendo a 17,7 milhões de mortes, incluindo as principais representantes das DCVs: a DAC, com 7,4 milhões, e o AVC com 6,7 milhões.³⁵

Cerca de 75% das mortes por DCVs em 2015 ocorreram em países subdesenvolvidos.³⁵ No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, em 2015 ocorreram quase 350 mil mortes por DCVs, correspondendo a 28% de todas as mortes e dois terços foram causadas por DAC e AVC.³⁹

As DCVs também são a maior causa de morte de mulheres no mundo e o risco aumenta mais rapidamente depois da menopausa.^{40,41} No Brasil, as mulheres representaram

48% das mortes causadas por DCVs em 2015, sendo que 20% dessas mortes acometeram mulheres com idade entre 45 e 65 anos.³⁹

A depleção ovariana, levando a deficiência de estrógeno, na período após a menopausa está associada com aumento do risco de DCVs, especialmente quando associada com outros fatores de risco.^{41,42}

2.2.2 O Sistema Cardiovascular

O sistema cardiovascular ou circulatório é composto por um órgão central, o coração, e por uma rede de vasos organizados em múltiplos e paralelos circuitos.^{38,43,44} As artérias são os vasos receptores do fluxo sanguíneo em alta velocidade bombeado pelo coração sob alta pressão.³⁸

As artérias tem paredes grossas formadas por três camadas: a) túnica íntima, revestimento interno composto pelo endotélio, uma camada única e fina de células epiteliais achatadas; b) túnica média, com espessura mais variável, basicamente composta por músculo liso; e c) túnica adventícia, revestimento externo rico em tecido conjuntivo fibroelástico.^{38,43}

As duas camadas internas das artérias estão intimamente unidas por uma camada fina e fenestrada de tecido conjuntivo subendotelial, formando a camada íntima-média.⁴³ A espessura da íntima-média (EIM) resulta diretamente da quantidade de fibras musculares e elásticas na camada média. A EIM varia de acordo com o tamanho e a função do vaso.^{43,44}

As grandes artérias condutoras contem mais fibras elásticas e são responsáveis por amortecer o fluxo sanguíneo, mantendo a pressão de vazão relativamente estável no sistema arterial. As artérias médias distribuidoras, são compostas principalmente por fibras musculares lisas, da mesma forma que as pequenas artérias ou arteríolas.⁴⁴

O tônus das artérias de médio e pequeno calibre é regulado para as necessidades metabólicas teciduais, sendo que as arteríolas controlam o fluxo de sangue nos capilares e também o tônus dos vasos médios, que está diretamente relacionado com a pressão arterial no sistema vascular como um todo.⁴⁴

O tônus das fibras musculares lisas de todas as artérias é regulado por mecanismos locais da parede vascular, por ramos nervosos do sistema simpático (*vasa nervorum*) e por substâncias vasoativas na circulação.^{38,43} Essas substâncias são vasodilatadoras (bradicinina e histamina) ou vasoconstrictoras (noradrenalina, adrenalina, angiotensina II, vasopressina e endotelina), agindo para regulação da circulação sistêmica.³⁸

Entretanto, o fluxo sanguíneo nas arteríolas é principalmente controlado em resposta às necessidades metabólicas locais, devido a redução dos níveis de oxigênio e outros nutrientes, combinada ao aumento da concentração de substâncias vasodilatadoras resultantes do metabolismo, tais como adenosina, dióxido de carbono e íons de hidrogênio.^{38,44}

O óxido nítrico (NO), também conhecido como fator relaxante derivado do endotélio, é o mais potente vasodilatador produzido em pequenas quantidades na parede arterial por sistemas enzimáticos, como a óxido nítrico sintetase (NOS) e pelo sistema oxidativo da forma reduzida da nicotinamida e adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH).^{37,38,45}

São conhecidas sete isoformas de oxidases do NADPH (NOX), que formam o principal sistema produtor de NO e variam de acordo com o tipo de célula. A atividade do NO é limitada pela atuação de antioxidantes e outros mecanismos endógenos de compensação e reparo dos danos causados pelos radicais livres, conhecidos em conjunto como sistemas de redução-oxidação (REDOX).³⁷

A necessidade persistente de aumento do fluxo tecidual por necessidades metabólicas leva a aumento da vascularização, com aumento do número e tamanho das arteríolas, em resposta a liberação de vários fatores angiogênicos, dentre eles o fator de crescimento endotelial vascular.³⁸

Alguns dos mecanismos citados agem primordialmente na regulação da pressão arterial, que oscila entre os componentes sistólico (PAS) e diastólico (PAD), determinados pelos batimentos cardíacos. A pressão de pulso é a medida da diferença entre esses dois componentes. Por outro lado, a pressão arterial média (PAM) se aproxima da PAD por causa das características elásticas da parede arterial.³⁸

A pressão de pulso representa a força exercida pelo sangue contra a parede do vaso, mais evidente nas artérias de grande calibre. A pressão média, determinada pela elasticidade do vaso, determina a velocidade de propagação da onda de pulso e pode ser ajustada pela

variação do tônus das células musculares lisas principalmente das artérias de médio e pequeno calibre.^{38,44}

Os efeitos da onda de pulso são regulados pela capacidade dos vasos em receber e manter o fluxo sanguíneo laminar, mas pontos de bifurcação podem favorecer fluxo turbilhonado com aumento localizado da pressão de pulso (*shear stress*) e da produção de NO.^{38,43}

2.2.3 Fisiopatologia das Doenças Vasculares

O processo inicial das doenças do sistema circulatório é desconhecido, mas possivelmente a principal causa é o envelhecimento vascular. A pressão de pulso medida em idosos está aumentada pelo menos duas vezes acima daquela obtida em jovens, mesmo sem indicar uma doença, indicando perda de elasticidade vascular.^{38,44—47}

O envelhecimento vascular ou arteriosclerose é considerada a principal doença arterial adquirida. Provavelmente está relacionada com desregulação dos sistemas REDOX, como consequência de interações complexas entre múltiplos fatores hemodinâmicos, metabólicos, ambientais, genéticos e epigenéticos.^{37,38,48}

A expressão e a ativação das enzimas NOX são estritamente reguladas e, por mecanismos desconhecidos, existem evidências de regulação positiva (*upregulation*) do sistema NOX, especialmente em células endoteliais e musculares lisas arteriais, que estariam relacionados com estresse oxidativo durante o processo de envelhecimento e atuação de fatores de risco cardiovasculares.^{37,48}

Além disso, a idade está associada com desregulação dos sistemas REDOX levando ao acúmulo de moléculas oxidadas e danos celulares, acima da capacidade de reparação. O estresse oxidativo favorece dano ao endotélio vascular, que possivelmente está associado a atuação dos fatores de risco cardiovascular. A falta de compensação desses mecanismos estaria ligado às doenças arteriais.^{37,45,49}

Na disfunção endotelial ocorre comprometimento da vasodilatação dependente do NO e ativação endotelial, caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios, indutores de proliferação celular e facilitadores de trombose. A disfunção endotelial resulta em comprometimento funcional e estrutural da parede arterial.^{45—47,49}

Os mecanismos humorais de regulação da circulação e a angiogênese também estão comprometidos na arteriosclerose. A rigidez da parede arterial expõe o endotélio aos efeitos deletérios da hemodinâmica, predispondo de forma bidirecional a disfunção endotelial e inflamação persistente e generalizada.^{38,46,48}

A arteriosclerose é caracterizada por perda de fibras elásticas e fibrose causando espessamento da camada médio-intimal e rigidez progressiva das grandes artérias com a idade. Pode tanto indicar o envelhecimento do sistema cardiovascular quanto alguma doença, como a aterosclerose.^{37,38,44}

A rigidez arterial resulta de: 1) perda de fibras elásticas, causada por aumento da atividade de enzimas proteolíticas, e 2) aumento do conteúdo de colágeno, causado por comprometimento do catabolismo. Esses dois processos estão ligados a disfunção arterial inicial e são regulados pelo processo inflamatório subsequente.^{37,46}

Mediadores inflamatórios também estimulam a deposição de moléculas de colágeno modificadas por produtos finais avançados de glicosilação não-enzimática, que são resistentes às enzimas proteolíticas, e a ativação de fibras musculares lisas com aumento da síntese de colágeno.⁴⁶

A aterosclerose é uma doença das grandes e médias artérias cujo evento desencadeante é desconhecido, mas que se caracteriza por um processo inflamatório generalizado e crônico, possivelmente associado a disfunção endotelial, que acelera o envelhecimento arterial e favorece a deposição de gordura na parede das artérias.^{37,38,45—48}

O processo aterosclerótico está associado com aumento da permeabilidade subendotelial para as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) circulantes e aumento da expressão de moléculas de adesão de monócitos, linfócitos e plaquetas. Os linfócitos ativados pelo endotélio ajudam a promover o processo inflamatório.^{36,38,45,47,48}

A aderência de plaquetas, mesmo em fases iniciais do dano endotelial, favorece a formação de trombos na superfície do endotélio, que podem obstruir o lúmen do vaso ou

liberar fragmentos que podem embolizar, carregados pela circulação, e obstruir vasos terminais distantes.^{36,38,45,47,50}

Os monócitos atravessam mais facilmente para a camada subendotelial e se diferenciam em macrófagos, que são ativados e oxidam as moléculas de LDL. Células espumosas são macrófagos preenchidos de LDL oxidado e que se acumulam formando a estria gordurosa, alteração estrutural inicial da aterosclerose.^{36,38,45,47,48}

As células espumosas também liberam mediadores inflamatórios, que favorecem mais estresse oxidativo e disfunção endotelial, migração e proliferação de células de músculo liso, além de acúmulo de tecido fibroso, formando a camada “neointimal” espessada e localizada abaixo da membrana subendotelial.^{36,37,45,48}

O processo aterosclerótico pode evoluir com: 1) excessivo acúmulo de tecido conjuntivo denso ou 2) coalescência de estrias gordurosas e proliferação das células musculares lisas, formando as placas de ateroma em conjunto com restos necróticos.^{36,38,45}

A aterosclerose “estável” contém mais tecido conjuntivo, levando a esclerose da parede arterial, que se torna espessada e rígida. Em fases mais tardias, cristais de cálcio podem ser precipitados junto com o LDL oxidado. A artéria rígida pode se romper mais facilmente ou a placa aterosclerótica pode crescer para dentro do lúmen do vaso, levando a estreitamento progressivo.^{36,38,44,51}

As placas de ateroma mais ricas em gordura são mais “instáveis” e sua superfície irregular, exposta ao fluxo sanguíneo turbilhonado, favorece a ruptura e adesão de plaquetas. Da mesma forma que na aterosclerose estável, a formação de trombos ou êmbolos causa oclusão e redução do fluxo sanguíneo para determinado setor da circulação, resultando em isquemia e infarto tecidual.^{36,38,45,48,51}

2.3 MIGRÂNEA E DOENÇAS VASCULARES

A migrânea e as DCVs são síndromes complexas e altamente debilitantes. A migrânea possivelmente é um fator de risco cardiovascular. Os mecanismos pelos quais elas estariam relacionadas são incertos e, por isso, a associação entre elas é questionada.

No entanto, pacientes preocupados com o possível risco cardiovascular associado ao diagnóstico de migrânea tem requerido mais atenção médica. A ampla gama de estudos, muitos deles diferentes em vários aspectos, difundidos aleatoriamente na literatura dificulta a procura de respostas.

Em uma revisão narrativa intitulada “**Migrânea e doenças vasculares: epidemiologia e considerações fisiopatológicas**”, apresentada como último capítulo dessa revisão (página 49), sintetizamos os principais estudos descrevendo a relação entre a migrânea e diversos tipos de eventos vasculares. Esse artigo foi submetido para avaliação (Anexo 1), sob convite, pela revista *Headache – The Journal of Head and Face Pain*.

Os achados principais foram:

- O infarto migranoso é raro, mas deve ser incluído no diagnóstico diferencial dos infartos cerebrais isquêmicos, particularmente em mulheres jovens.
- A migrânea aumenta o risco de ataques isquêmicos transitórios, infartos cerebrais e doença arterial periférica.
- A migrânea com aura aumenta o risco de infarto cerebral isquêmico, lesões da substância branca cerebral, infarto agudo do miocárdio, angina do peito, tromboembolismo venoso e a mortalidade por doença arterial coronariana e infarto cerebral.
- A migrânea sem aura aumenta o risco de dissecação de artérias cervicais como causa de infarto cerebral isquêmico.
- A migrânea parece não ter influência no risco de infarto cerebral hemorrágico, lesões semelhantes ao infarto cerebral, doença cardíaca isquêmica não-especificada, revascularização do miocárdio e nas mortalidades por todas as causas, cardiovascular e coronariana.

2.4 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

Os primeiros estudos epidemiológicos na área cardiovascular surgiram na década de 1930, com a percepção de aumento da morbimortalidade das DCVs. Destaca-se o *Framingham Heart Study* iniciado em 1948, incluindo uma coorte populacional da cidade de Framingham, nos Estados Unidos da América, atualmente na terceira geração de participantes.^{52,53}

A contínua identificação dos principais determinantes das DCVs a partir desses estudos permitiu a introdução do termo fator de risco em 1961, como sendo uma característica ou elemento mensurável em uma população, que tem relação causal com altas taxas de determinada doença e que pode ser modificado por meio de intervenções para redução do risco.^{53,54}

São considerados fatores de risco cardiovasculares, modificáveis ou não: história familiar cardiovascular, idade e sexo, estilo de vida, incluindo dieta, tabagismo e atividade física, doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemias, obesidade, ansiedade e depressão, além de condições socioeconômicas, poluição ambiental e estresse psicossocial.⁵⁴

Um fator deve predizer de forma independente a probabilidade futura de desenvolvimento da doença para ser considerado fator de risco. A história natural das DCVs mostra que os múltiplos fatores de risco cardiovasculares clássicos interagem de forma complexa.^{53,54} Por isso, mesmo avaliados conjuntamente, esses fatores de risco explicam somente metade dos casos de DCVs.⁵¹

O risco cardiovascular, portanto, é a probabilidade de ocorrência das DCVs relacionada a exposição aos fatores de risco ao longo do tempo. Os escores de avaliação de risco são algoritmos matemáticos complexos, construídos a partir de múltiplos dados epidemiológicos e validados para predizer a interação entre os fatores e o risco cardiovascular de forma simplificada.^{50,52—54}

Como a maioria das DCVs podem ser prevenidas através de mudanças no estilo de vida ou identificação precoce e tratamento adequado dos fatores de risco cardiovasculares, os escores devem permitir de forma fácil e precisa a identificação de indivíduos assintomáticos

sob risco cardiovascular. No entanto, o escore derivado do estudo de Framingham só considera seis dos fatores clássicos. Algumas características individuais são indicadoras de alto risco, como relato de DCV prévia ou DM, e os escores não têm utilidade nesses pacientes.^{35,36,50,53,54}

Da mesma forma, outras características são “agravantes de risco”, tais como história familiar de DAC precoce em parentes de primeiro grau, síndrome metabólica e evidências de doença vascular subclínica. Esses fatores de risco não-convencionais provavelmente atuam de forma sinérgica com os fatores clássicos, promovendo um perfil cardiovascular menos favorável ou levando a alterações vasculares que direta ou indiretamente causariam as DCVs.^{38,51,54}

No entanto, mesmo considerando todas essas características conhecidas, uma parte significativa do total de DCVs pode permanecer sem explicação, sugerindo que grande parte do risco cardiovascular se deve a fatores não-contabilizados. A apneia obstrutiva do sono (AOS) e a migrânea estão provavelmente entre as doenças associadas com aumento do risco cardiovascular que não são usualmente consideradas na prática clínica.^{22,24,25,50,55—59}

A migrânea foi recentemente incluída no escore de risco QRISK3[®] (EMIS; *University of Nottingham*, Nottingham, Inglaterra), que em versões prévias já continha mais fatores clássicos que o escore derivado do estudo de Framingham, passou a contar com quase dez fatores de risco não-convencionais.^{53,60}

A migrânea manteve boa estabilidade em vários modelos estatísticos do QRISK3[®], aumentando em pelo menos 30% o risco de CVD, independente do sexo. Essa terceira versão do escore conseguiu explicar quase dois terços das DCVs ao longo de dez anos, especialmente em mulheres.⁶⁰

2.5 MARCADORES DE DOENÇA VASCULAR

Embora os escores de risco sejam úteis como preditores em nível populacional, eles são limitados na avaliação individual. Além disso, a função e a estrutura vascular podem estar comprometidas desproporcionalmente em relação ao risco cardiovascular medido pela presença de fatores de risco.^{61,62}

Disfunção vascular na ausência de fatores de risco convencionais pode indicar que fatores não-contabilizados, além dos tradicionais, estão envolvidos.^{51,61} Dessa forma, o mapeamento do sistema circulatório torna-se essencial para diferenciar o envelhecimento vascular saudável de formas aceleradas ou precoces de dano vascular.⁶¹

O estudo do fenótipo vascular individual permite, então, determinar os efeitos cumulativos da exposição ao longo da vida do sistema circulatório aos diversos fatores determinantes do risco cardiovascular, sejam eles mensuráveis ou não. Os fatores de risco podem variar ao longo da vida, mas seus efeitos identificados pelos marcadores de dano vascular são provavelmente permanentes.^{50,61—63}

A doença arterial subclínica é considerada um marcador intermediário de risco na história natural das DCVs. No entanto, o risco associado à doença subclínica é semelhante ao risco associado à ocorrência de DCV prévia, indicando que o dano arterial deve ser considerado uma doença independente dentro das DCVs. A vasculopatia subclínica pode permanecer oculta por décadas e, na maioria dos casos, a primeira manifestação clínica é um evento vascular “maior”.^{36,54,64}

Os biomarcadores são medidas que podem ser objetivamente medidas e avaliadas como indicadores dos processos biológicos, fisiológicos ou patológicos. Existem inúmeros biomarcadores relacionados às DCVs e o fenótipo vascular pode ser avaliado por meios de medidas sorológicas, funcionais e estruturais. Algumas dessas medidas, incluindo marcadores de dano vascular, são também definidos como fatores de risco.^{54,64}

Dentre os vários biomarcadores sorológicos, o perfil lipídico, a proteína C-reativa, os marcadores de isquemia miocárdica e o fibrinogênio são os mais fortes preditores das DCVs. Alguns desses fatores em circulação estão também relacionados com a disfunção endotelial.^{45,65}

Pacientes com migrânea apresentam comumente um perfil lipídico desfavorável, especialmente alterações nos níveis de colesterol. Esse achado tem pouca relevância clínica e, além disso, não parece haver marcadores bem definidos de disfunção endotelial associados com a migrânea.^{15,16,18,21}

A medida de micropartículas endoteliais (MPE) em circulação parece ser um bom marcador de ativação endotelial, mas também está relacionado com mais disfunção endotelial e rigidez arterial. Resultados promissores em pacientes com migrânea mostram aumento de MPEs e de células precursoras endoteliais, possivelmente indicadores de disfunção endotelial incipiente.^{16,18}

A disfunção endotelial, no entanto, é melhor avaliada através das respostas vasomotoras dependente do endotélio, habitualmente por medidas invasivas. A medida ultrassonográfica da dilatação da artéria braquial mediada por fluxo (FMD) após hiperemia reativa avalia de forma não-invasiva a disfunção endotelial. Os resultados em pacientes com migrânea são inconsistentes.^{15,38,44,45}

São biomarcadores estruturais de dano vascular: as medidas da EIM e placas ateroscleróticas em carótidas e o índice de cálcio em coronárias. Os funcionais são a medida da pressão arterial, o índice de pressão tornozelo-braquial e a medida da rigidez arterial. Apesar de alguns estudos sugerirem a existência de disfunção vascular em pacientes com migrânea, a maioria apresenta resultados inconsistentes e novos estudos são necessários.^{15,64}

2.6 MIGRÂNEA E RIGIDEZ ARTERIAL

A pressão de pulso, que representa a força com que o sangue é impulsionado pelo coração na aorta e seus maiores ramos, é transmitida em forma de onda ao longo da parede arterial. A elasticidade dos vasos centrais amortece a onda de pulso para manter a velocidade do fluxo sanguíneo estável para a periferia.^{38,44,66}

A onda de pulso propagada a partir do coração pelas paredes arteriais pode ser aferida por tonometria de aplanção. Um transdutor sensível a pressão é colocado na superfície da pele sobre uma artéria e a onda de pressão de pulso propagada a partir do coração pelas paredes arteriais pode ser registrada.³⁸

A velocidade da onda de pulso (VOP), que é calculada a partir das aferições sobre as artérias carótida e femoral, é considerada padrão-ouro para a medida da rigidez arterial central.^{61,66,67} O cálculo considera a diferença temporal entre o início das medidas das ondas de pulso e a distância entre os dois pontos.^{38,44}

Rigidez arterial significa a redução da elasticidade das paredes das artérias de maior calibre e, conseqüentemente, aumento da pressão de pulso e da VOP. O aumento da VOP tem correlação direta com o grau de rigidez arterial. Embora o mecanismo do enrijecimento seja incerto, a presença de disfunção endotelial medida pela FMD está diretamente associada com aumento progressivo da rigidez medida pela VOP.^{66,68}

A definição de valores de referência devem ser baseados em estudos populacionais para cada localidade ou amostra específica, levando em conta que valores acima do percentil 75 seriam anormalmente altos para o grupo estudado.^{67,69} No Brasil, o estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA-Brasil), incluindo mais de 15 mil pessoas com idade entre 35—74 anos em vários centros, avaliou e calculou os valores médios de VOP.⁷⁰

Os valores médios de VOP foram maiores nos homens ($8,8 \pm 1,3\text{m/s}$) do que nas mulheres ($8,2 \pm 1,2\text{m/s}$). Os valores anormais acima do percentil 75, que representam rigidez arterial, devem ser consultados em tabelas específicas para a população brasileira, estratificados por sexo, idade e valores da PAM.⁷⁰ No entanto, esses parâmetros ainda não foram validados para estratificação de risco.

A recomendação internacional é considerar valores de VOP $\geq 12\text{m/s}$ como indicativo de rigidez arterial, correlacionado com a pressão de pulso central e com o risco de DCVs.⁶⁹ Um consenso de especialistas definiu, entretanto, que devem ser considerados anormais valores de VOP $\geq 10\text{m/s}$, parâmetro reduzido em 20%, para representar o real trajeto da onda na aorta e assim indicar uma medida mais acurada da rigidez na aorta.^{67,71}

A presença de rigidez arterial além de estar associada com o risco de DCV, melhora a discriminação do risco futuro em pacientes com risco intermediário medido pelos escores de risco e, principalmente, está associado com risco de um primeiro evento vascular em pacientes jovens.^{66,67,69}

Os estudos sobre a relação entre a migrânea e a VOP são relativamente recentes e mostram resultados conflitantes. Possivelmente as diferenças se devem ao limitado tamanho das amostras na maioria dos estudos, diferentes técnicas de medida da VOP e diferenças nos pacientes avaliados. Além disso, nenhum dos estudos considerou a prevalência de casos de rigidez arterial.^{72—81}

A maioria dos estudos relatou valores médios de VOP dentro da faixa normal, variando entre 5,6—9,1m/s. A média da VOP foi diferente e maior nos pacientes com migrânea na maioria dos estudos com poucos participantes, embora um desses estudos tenha relatado que a diferença desapareceu após ajuste para idade e PAM.^{73—75,78,79,81}

Apenas um estudo mostrou valores médios $\geq 10\text{m/s}$ e também que a VOP foi maior em pacientes com migrânea.⁷⁷ O maior estudo publicado, incluindo 360 pacientes com migrânea, não demonstrou diferenças nos valores médios de VOP comparados com controles. Também não houve diferença associada com a aura da migrânea.⁷⁶ Apenas um estudo mostrou que os valores médios da VOP eram maiores na MA do que na MO.⁷⁸

A VOP foi reduzida de forma significativa com a profilaxia da migrânea, especialmente o topiramato, com apenas um mês de tratamento. Pode ser que o tratamento tenha atuado diretamente nas artérias ou a redução na frequência de crises pode ter reduzido alguma influência da migrânea na rigidez arterial.⁷³

2.7 MIGRÂNEA E DOENÇA DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS

Conforme discutido anteriormente, a avaliação do fenótipo vascular permite a identificação precoce da doença arterial subclínica. Além disso, a associação direta entre o lado da doença carotídea e a maior frequência de doença cerebral ipsilateral indica que avaliação do leito vascular de interesse parece ser importante para predizer o risco específico de cada órgão ou sistema por causa da heterogeneidade de acometimento vascular.^{61,62,82}

Embora exista boa concordância entre as medidas de doença arterial em vários leitos vasculares, tais como carotídeo, coronariano e periférico, e também dessas medidas com os riscos de DCVs, a avaliação estrutural das paredes das artérias carótidas, por exemplo, permite uma avaliação mais direcionada do sistema cerebrovascular.^{62,69,83—86}

A imagem por ultrassonografia (USG) é a técnica com menor custo e mais amplamente disponível de avaliação estrutural das artérias carótidas. A medida da EIM das carótidas (EIMC), a presença de placas ateroscleróticas, calcificadas ou não, e o grau de estenose do lúmen vascular podem ser avaliados.^{51,87—89}

Essas estruturas são avaliadas com a aplicação de um transdutor na superfície corporal, que produz e capta ondas sonoras de altas frequências em tempo real, para produzir imagens pela medida dos ecos sonoros ou impedância acústica relacionados a cada tecido em um corte bidimensional.^{38,44,87,90}

O efeito *Doppler* pode ser utilizado para avaliação do fluxo sanguíneo e permite calcular o grau de estenose do vaso. A gravação das imagens bidimensionais de forma dinâmica permitem reconstruções tridimensionais ou avaliação automatizada de medidas por programas computacionais específicos.^{44,90}

A EIM é medida na USG como a distância entre duas linhas brilhantes, melhor delimitada na parede posterior, que correspondem aos limites histológicos da camada média. O espessamento difuso da EIMC é um dos primeiros sinais de dano arterial, mas os mecanismos são incertos. A progressão do espessamento parece estar fortemente associada com a rigidez arterial e pode estar intrinsecamente relacionada com as alteração na camada média em ambas as condições.^{68,69,87,89—91}

Sobre os valores de referência, o estudo ELSA-Brasil demonstrou que o valor médio da EIMC é de $0,60 \pm 0,15\text{mm}$, sendo que homens tiveram valores mais altos que mulheres. Valores anormais, em relação ao percentil 75, representando espessamento arterial devem ser avaliados de acordo com tabelas disponibilizadas para a população brasileira estratificada por sexo, idade e raça.^{87,92—95}

Como esse parâmetros ainda não foram validados, recomenda-se internacionalmente utilizar a medida de $\text{EIMC} > 0,9\text{mm}$ para indicar espessamento arterial. Valores anormais de EIMC se correlacionam com aumento do risco de DCVs. Há relatos de que a extensão do espessamento é um preditor independente de DCV, principalmente em mulheres.^{67,69,96}

As imagens por USG permitem ainda a identificação de estágios mais avançados de doença arterial, incluindo placas, grau de estenose do diâmetro luminal ou oclusões. As placas ateroscleróticas são espessamentos focais maiores que 50% da medida da EIMC circunjacente, o que pode representar uma medida localizada da EIMC maior que 1,5mm ou 0,5mm a partir da superfície interna da parede do vaso.^{69,87,90}

As diversas características das placas estão relacionadas com riscos de eventos vasculares diferentes, então se recomenda uma varredura ampla do vaso e observação do número, do conteúdo e da regularidade da superfície das placas, dentre outros parâmetros. A identificação de placas carotídeas parece ser mais sensível para detectar o processo aterosclerótico do que o espessamento arterial.^{69,88,90,97,98}

O espessamento e as placas em carótidas não parecem ter um mesmo mecanismo, apesar de compartilharem fatores de risco. A história natural, os tipos de fatores de risco e o poder de predição de DCVs são diferentes.^{51,87} Além disso, estágios intermediários entre o espessamento e as placas não foram identificados, mesmo em estudos histológicos, e as placas podem crescer até duas vezes mais rápido do que a velocidade de espessamento da parede arterial indicando provavelmente mecanismos diferentes.^{87,98—100}

Apesar de associados também com o processos aterosclerótico, espessamento e placas são fenótipos distintos. As placas se desenvolvem progressivamente e são mais influenciadas pelos fatores de risco. Por isso, habitualmente, representam fases mais avançadas de doença e estão fortemente associadas com risco de DCV.^{51,87,98,100,101}

O espessamento pode ser encontrado em qualquer fase da aterosclerose, inclusive em coincidência com as placas. Apesar de ser fortemente influenciado pelo envelhecimento vascular e pela HAS, pode haver forte influência genética. O espessamento arterial parece estar mais associado com o remodelamento não-aterosclerótico com a idade.^{46,51,61,66,102—104}

Dano arterial carotídeo de qualquer tipo é um forte preditor independente para todos os tipos de DCVs e especialmente de AVC. O espessamento carotídeo isoladamente indica risco para qualquer evento vascular, enquanto as placas ateroscleróticas indicam independentemente o risco de eventos cardíacos e recorrência de eventos cerebrovasculares.^{89,105—108}

Os estudos avaliando a relação entre a migrânea e a medida da EIMC mostram resultados conflitantes. Os estudos são bastante heterogêneos, diferentes faixas etárias, critérios diagnósticos e tipo de migrânea, além de incluírem amostras pequenas.

Da mesma forma que nos estudos sobre rigidez arterial, nenhum desses estudos considerou a presença de valores anormais de EIMC ou placas como marcadores de doença. A ocorrência de placas ou estenose habitualmente é considerada um critério de exclusão. Valor médio da EIMC $> 0,9\text{mm}$ só foi relatado em um estudo,¹⁰⁹ enquanto todos os outros mostraram EIMC média variando entre $0,48—0,77\text{mm}$. Em mais de dois terços desses estudos a EIMC média tendia a ser menor nos pacientes com migrânea.^{72—76,80,81,93,110—113}

No entanto, diferenças significativas nos valores médios de EIMC só foram encontradas em cinco estudos,^{72,110,112—114} dos quais apenas um foi populacional e mostrou que pacientes com migrânea tinham média de EIMC menor que os controles.¹¹⁰ Os outros estudos, incluindo poucos participantes, encontraram valores maiores de média da EIMC em pacientes com migrânea.

Em relação aos achados avançados de aterosclerose, um estudo relatou não ter encontrado placas ou estenoses,¹¹² enquanto outro mostrou que metade dos pacientes com migrânea tinha aterosclerose de carótidas, parâmetro que incluía placas de ateroma.¹⁰⁹ Apenas um estudo descreveu a frequência de placas em carótidas de pacientes com migrânea, sem diferença quando comparada com o grupo controle (26% vs. 32% ; $p = 0,67$).¹¹⁰

2.8 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores,^{115,116} a AOS é o distúrbio respiratório do sono mais comum e acomete cerca de um terço da população geral.^{115,117,118} A prevalência da AOS aumenta com a idade e com o índice de massa corporal (IMC).¹¹⁷ Embora seja mais frequente em homens,^{117–119} provavelmente a apneia é subestimada nas mulheres.¹¹⁹ Quase metade das mulheres de meia-idade apresentam AOS.^{58,120}

Os episódios de apneia obstrutiva durante o sono são causados pela obstrução física intermitente das vias aéreas extratorácicas, levando frequentemente a queda na saturação do oxigênio no sangue e induzindo curtos períodos de despertar. As manifestações clínicas e as consequências da AOS são multifatoriais.^{56,57}

Provavelmente os efeitos da AOS estão associados com os episódios intermitentes de hipoxemia, as flutuações do dióxido de carbono, a desorganização da arquitetura do sono, o desequilíbrio na atividade do sistema nervoso autônomo e aumento da atividade simpática, além de amplas oscilações negativas da pressão intratorácica.⁵⁶

O diagnóstico é realizado através da monitorização dos padrões respiratórios do sono e o diagnóstico é definido de acordo com os critérios da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICSD), atualmente na terceira edição.¹¹⁶ No estudo do sono, apneia é definida como obstrução $\geq 90\%$ do fluxo aéreo nasal com esforço respiratório e hipopneia como obstrução $\geq 50\%$ com dessaturação $>4\%$ persistindo, ambos os eventos, por mais de 10 segundos.¹²¹

O índice de apneia-hipopneia (IAH) é o número de eventos por hora de registro. A AOS é definida se $IAH \geq 15$ eventos por hora ou $IAH \geq 5$ na presença de sinais, sintomas e consequências da AOS, conforme mostrado no Quadro 6.¹¹⁶ Habitualmente, a gravidade pode ser aferida pelo IAH, sendo que AOS moderada a grave é definida como IAH acima de 15 eventos por hora, e pelo índice de dessaturação de oxigênio (IDO).¹¹⁹

Existe uma forte associação entre AOS e DCV,^{56,119} tanto que os critérios de AOS incluem os diagnósticos de HAS, DAC, AVC e ICC como consequências da apneia.¹¹⁶ A AOS é a principal causa de HAS refratária.¹²¹

Quadro 6 – Critérios diagnósticos de apneia obstrutiva do sono, traduzidos da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, 3ª edição.

Apneia Obstrutiva do sono
Critérios diagnósticos:
(A e B) ou C preenche os critérios.
A. Ocorrência de um ou mais dos seguintes: 1. O paciente reclama de sonolência, sono não-restaurador, fadiga e insônia. 2. O paciente acorda sem conseguir respirar, ofegante ou sufocado. 3. O parceiro de cama ou outro observados relata roncos habituais e/ou interrupções da respiração durante o sono do paciente. 4. O paciente foi diagnosticado com hipertensão arterial, distúrbios do humor, comprometimento cognitivo, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial ou diabetes mellitus tipo 2.
B. A polissonografia (PSG) ou outro teste do sono (OCST)* demonstra: 1. Cinco ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos (apneias ou hipopneias, obstrutivas ou mistas, ou despertar relacionado a esforço respiratório [RERAs]†) por hora de sono durante uma PSG ou por hora de registro (OCST).
OU
C. A PSG ou o OCST demonstra: 1. Quinze ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos (apneias, hipopneias ou RERAs) por hora de sono durante uma PSG ou por hora de registro (OCST).

FONTE: AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **International Classification of Sleep Disorders**. 3rd editio ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

* OCST: *out-of-center sleep test*, qualquer teste do sono portátil realizado fora do laboratório do sono, sem monitorização eletroencefalográfica ou eletro-oculográfica.

† RERA: *respiratory effort related arousal*, não é aferido nos OCSTs.

A hipóxia induzida pelas apneias frequentes pode estar ligada a comprometimento vascular sistêmico, possivelmente por aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial e favorecimento de aterosclerose, influenciada pelo grau de obesidade e contribuindo diretamente para aumentar o risco cardiovascular.^{56,115}

O dano arterial é corroborado por evidências recentes mostrando que AOS está associada com rigidez arterial e aterosclerose coronariana subclínica em mulheres de meia-idade.^{58,59} Por isso, a Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a estratificação rigorosa de risco em pacientes com AOS e o tratamento da AOS em conjunto com a prevenção de outros fatores de risco de DCV.⁵⁰

Tipicamente, os pacientes se queixam de interrupção frequente do sono causada por episódios de apneia, roncos, sono não-reparador, causando sonolência diurna excessiva.^{115,116}

Diferente dos homens, no entanto, as mulheres apresentam mais frequentemente, além dos episódios de apneia, fadiga, alteração do humor, comprometimento de memória e cefaleia matinal.¹¹⁹

2.8.1 Cefaleia e Apneia Obstrutiva do Sono

A prevalência de cefaleia de forma geral varia de 30—70% em pacientes com AOS.¹²² As cefaleia matinais, entretanto, são relatadas por pacientes com AOS três vezes mais frequentemente do que na população geral.³³ A cefaleia matinal é um sintoma inespecífico que pode ser atribuído a qualquer distúrbio do sono,¹²³ da mesma forma que diversos tipos de cefaleia primária ou secundária podem ocorrer ao despertar.¹¹⁶

Os primeiros relatos de cefaleia matinal datam da década de 1990, principalmente em estudos baseados em laboratórios do sono, e a frequência em todos os participantes variava de 19—29%.^{124—128} Entretanto, estudos populacionais mostraram uma prevalência de 4,8—8,6% no geral.^{129—131} Por outro lado, 8—79% dos pacientes com AOS referem cefaleia matinal, frequência amplamente variável devida as diferenças de desenho dos estudos.^{123—138}

Estudos comparativos mostraram que a frequência de cefaleia matinal é significativamente maior nos pacientes com AOS, variando de 11,8—15,2%, do que nos pacientes sem apneia, nos quais varia de 4,6—7,5%.^{129,131} A maioria dos estudos também mostra que cefaleia matinal é uma queixa mais frequente nas mulheres com AOS.^{124,126,127,129—131,133,135}

A cefaleia da apneia do sono (CAS) é definida na ICHD como um subtipo de cefaleia matinal com características específicas e causada pela AOS.³ Os critérios diagnósticos estão mostrados no Quadro 7.

Importante notar que o diagnóstico da CAS depende de acompanhamento rigoroso, tanto da AOS quanto da cefaleia, antes de estabelecer a relação de causa e efeito. As características clínicas (critério C.3, Quadro 7, página 46), porém, não são obrigatórias para o diagnóstico.^{33,139} A prevalência de CAS na população geral é de 11,8%.¹³¹

Dois estudos demonstraram que as três características clínicas definidoras da CAS eram referidos isoladamente por menos de metade dos pacientes, utilizando-se os critérios da segunda versão da ICHD.

Os achados menos frequente eram a recorrência em ≥ 15 dias/mês, variando de 18—25%, e a resolução em até 30 minutos, variando de 31—32%.^{123,128} A nova versão da ICHD aumentou o tempo de resolução da cefaleia para 4 horas e a frequência desse achado aumentou para 52%. Essa modificação aumentou a sensibilidade dos critérios de CAS de 60% para 81%.¹²³

Quadro 7 – Critérios diagnósticos de cefaleia da apneia do sono, traduzidos da Classificação Internacional das Cefaleias, 3ª edição.

10.1.4 Cefaleia da apneia do sono
Critérios diagnósticos:
A. Cefaleia que se apresenta ao acordar depois do sono e preenchendo o critério C
B. Apneia do sono com índice de apneia-hipopneia ≥ 5 foi diagnosticada
C. Evidência de relação causal demonstrada por pelo menos dois dos seguintes: 1. a cefaleia se desenvolveu em relação temporal com o início da apneia do sono 2. um ou dois dos seguintes critérios a) a cefaleia piorou paralelamente com a piora da apneia do sono b) a cefaleia melhorou significativamente ou desapareceu paralelamente com a melhora ou resolução da apneia do sono 3. a cefaleia tem pelo menos uma das três características seguintes: a) recorrente por ≥ 15 dias/mês b) todos os seguintes: i. localização bilateral ii. qualidade em pressão iii. não é acompanhada por náuseas, fotofobia ou fonofobia c) desaparece em até 4 horas
D. Não é melhor explicada por nenhum outro diagnóstico dessa Classificação.

FONTE: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1–211, 25 jan. 2018.

Em relação as características clínicas da dor propriamente dita, apenas 40% dos pacientes referem o padrão de cefaleia bilateral em pressão, sem náuseas, fotofobia ou fonofobia requerido pela ICHD para definir a CAS.^{123,128}

Definir um padrão de dor específico para a CAS é difícil porque até dois terços dos pacientes apresentam dor com características de migrânea ou CTT e, ainda, a ocorrência de

cefaleia matinal só está associada com AOS quando são excluídos pacientes que preenchem os critérios para as cefaleias primárias.^{123,125,127,128,138}

Embora não exista associação entre migrânea ou CTT e a AOS,^{32,33,140} cefaleia matinal é mais frequente em pacientes com AOS e relato prévio de cefaleia primária.¹²⁷ Mais ainda, pacientes com migrânea e AOS têm um risco seis vezes maior de apresentar cefaleia matinal com características da dor semelhantes à migrânea do que os pacientes que não têm cefaleia primária.¹²⁸

Poucos estudos que compararam as características clínicas das cefaleias matinais de acordo com o diagnóstico de AOS.^{125,127,128,131,138} A maioria deles incluiu pacientes com outros distúrbios do sono nos grupos controle. Esses estudos incluíram um total de 1.574 pacientes, sendo 2,35 homens para cada mulher, com idade média variando de 44 a 52 anos.

Comparando-se as características das cefaleias matinais de acordo como diagnóstico de AOS, poucos estudos mostraram alguma diferença. Apenas um estudo mostrou que náuseas e vômitos foram menos frequentes nos pacientes com AOS (9,4% vs. 24,1%, $p < 0,05$).¹²⁵ Outro estudo relatou diferenças significativas, possivelmente com cefaleia mais frequente e dor com intensidade mais forte nos pacientes com AOS, mas os dados não foram adequadamente apresentados.¹²⁷

A maioria dos achados clínicos não foram diferentes quando estratificados pelo diagnóstico de AOS, destacando-se que os pacientes com AOS tinham cefaleia matinal bilateral em 52—100% dos casos e com dor em pressão em 47—97% dos casos. Quanto aos sintomas associados, a frequência de náuseas variou de 14—32%, náuseas e vômitos de 6—9%, fotofobia de 6—31%, fonofobia de 9—26% e exacerbação com atividade física de 25—36%.^{125,127,128,131,138}

Mais ainda, os pacientes com AOS apresentavam cefaleia matinal com duração < 4 horas em 64—79%. A frequência de crises de cefaleia foi < 15 dias/mês em 66—95% dos casos. A intensidade da dor foi variada, 27—54% dos casos relatava dor leve, 37—46% dos casos dor moderada e 6—27% dos casos dor forte. A frequência de dor com intensidade moderada a forte variou de 46—73%.^{127,128,131,138}

Possivelmente as cefaleias estão associadas com a AOS de forma incidental, representando verdadeiramente um sintoma inespecífico da apneia do sono ou possivelmente

a manifestação de uma cefaleia primária coincidente. Dessa forma, os mecanismos fisiopatológicos da cefaleia diretamente relacionada a apneia do sono devem ser estudados com o controle dos vários fatores de confusão.

Foi sugerido que as cefaleias na AOS são causadas por uma combinação de hipóxia, hipercapnia e comprometimento do sono.¹¹⁶ A maioria dos estudos com metodologias heterogêneas mostram resultados inconsistentes.^{124,125,127,131,134,135,138} No entanto, a cefaleia matinal parece ser mais frequente em pacientes com AOS e redução no tempo total de sono, com sono mais fragmentado e menor percentual de sono em movimentos rápidos dos olhos (REM).^{124,126,135}

2.9 REVISÃO INTEGRATIVA

Migrânea e doenças vasculares: epidemiologia e considerações fisiopatológicas

João Eudes Magalhaes¹, Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho²

¹MD, Programa de pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Pernambuco, Brasil; Clínica de AVC, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Brasil

²MD, PhD, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil; Clínica de Cefaleias, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Brasil

Correspondências para:

Pedro A.S. Rocha Filho, Rua General Joaquim Inácio, 830, Sala 1412 - Edifício The Plaza Business Center, Recife, Pernambuco – CEP: 50070-270, Brasil; e-mail: pasrf1@hotmail.com ou pedroasampaio@gmail.com

Abreviações: DCV: doença cardiovascular; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; ICHD: *International Classification of Headache Disorders* (Classificação Internacional das Cefaleias); MA: migrânea com aura; MO: migrânea sem aura; AVCI: infarto cerebral isquêmico; AIT: ataque isquêmico transitório; AVCH: infarto cerebral hemorrágico; LSBC: lesões da substância branca cerebral; IRM: imagem por ressonância magnética; LSI: lesão semelhante a um infarto; DAC: doença arterial coronariana; DCI: doença cardíaca isquêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; DACe: dissecação de artéria cervical; DAP: doença arterial periférica; ITB: índice tornozelo-braço; TEV: tromboembolismo venoso; DCA: depressão cortical alastrante; DE: disfunção endotelial; EMI: espessura médio-intimal; VOP: velocidade da onda de pulso.

Resumo

Objetivo — Essa revisão tem como objetivo resumir o conhecimento atual que relaciona a migrânea com as doenças vasculares, incluindo o infarto migranoso, doenças arteriais cerebral, cardíaca, retiniana, cervical e periférica, tromboembolismo venoso e mortalidade cardiovascular. **Introdução** — A migrânea e as doenças vasculares são debilitantes e possivelmente relacionadas em sua essência. Evidências heterogêneas e dispersas na literatura são um desafio atual. **Desenho** — Revisão narrativa. **Achados** — Apesar de diversas limitações, os estudos existentes mostram que a migrânea está associada com aumento do risco de ataques isquêmicos transitórios, acidentes vasculares cerebrais e doença arterial periférica. Além disso, a migrânea com aura aumenta o risco de infarto cerebral, lesões da substância branca cerebral, angina do peito, infarto do miocárdio, tromboembolismo venoso e mortalidade por doença arterial coronariana. A migrânea sem aura também aumenta o risco de dissecação de artérias cervicais como causa de infarto cerebral. Mulheres, jovens, tabagistas e usuárias de contraceptivos orais são grupos com perfil de risco específicos. Infarto migranoso, ataque isquêmico transitório, vasculopatia retiniana, doença arterial e venosa periférica são possivelmente subdiagnosticados em pacientes com migrânea. A fisiopatologia da associação entre migrânea e doenças vasculares permanece incerta. Entretanto, fatores genéticos e ambientais podem estar envolvidos em mecanismos complexos responsáveis por disfunção vascular e, conseqüentemente, eventos vascular. **Conclusões** — Migrânea é um potencial fator de risco para uma ampla variedade de doenças vasculares. Pacientes com migrânea devem ser cuidadosamente avaliados levando em consideração o risco vascular baseado nas evidências atuais, dessa forma os profissionais de saúde poderão oferecer aconselhamento e tratamento apropriado e individualizado. Novos estudos usando critérios adequados para migrânea e considerando as doenças vasculares conjuntamente são necessários para entender as interações intrincadas entre os dois distúrbios.

Palavras-chave: Migrânea; Migrânea com aura; Doenças cardiovasculares; Infarto cerebral; Infarto do miocárdio; Mortalidade.

Introdução

“Doenças cardiovasculares” (DCVs) é um termo amplo que inclui diversas síndromes, incluindo doenças da artéria coronária, cerebrovascular e arteriais periféricas que comumente estão relacionadas à aterosclerose¹ e ao envelhecimento vascular.² As DCVs são a principal causa de morte e incapacidades ao redor do mundo.¹ Da mesma forma, a migrânea é o distúrbio neurológico mais incapacitante.³ Adicionalmente, evidências crescentes indicam a existência de relação entre migrânea e DCV.⁴

Entretanto, se essa associação é coincidência ou representa uma verdadeira relação causal permanece sem resposta. Profissionais de saúde devem conhecer as melhores evidências disponíveis para conduzir melhor esses casos.

Essa revisão tem como objetivo resumir as evidências atuais sobre a relação entre a migrânea e as doenças vasculares. Os resultados de revisões sistemáticas foram revisados e preferencialmente relatados para evitar repetição desnecessária de informações. Adicionalmente, os relatos dos estudos relevantes publicados depois das revisões citadas foram adicionados quando necessário.

As Tabelas 1 e 2 mostram, respectivamente, um sumário das características das revisões sistemáticas e artigos originais. As estimativas de risco estão relatadas como *odds ratios* (OR) e intervalos de confiança (IC) de 95%.

EPIDEMIOLOGIA

Infarto migranoso

Os primeiros estudos sobre infarto migranoso não tinham acesso aos critérios diagnósticos da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD), que foram publicados pela primeira vez em 1988, ou às modernas técnicas de imagem.⁵ Dessa forma, as evidências de verdadeiros infartos cerebrais induzidos pela migrânea devem ser consideradas incertas.⁶

Na terceira edição da ICHD (ICHD-3), o infarto migranoso é caracterizado pela persistência dos sintomas da aura da migrânea associada com a comprovação de um infarto cerebral.⁷ Nas maiores séries de casos, o infarto migranoso é considerado uma rara complicação da migrânea com aura (MA), responsável por 0,5% a 1,5% de todos os casos de infartos cerebrais isquêmicos (AVCIs)^{5,6,8} e aproximadamente 13% dos AVCIs de causa incomum em adultos jovens.⁶

O infarto migranoso ocorre em mulheres duas a três vezes mais frequentemente do que em homens e 70% a 80% dos casos as lesões estão localizadas no território da circulação posterior.^{5,8,9} A prevalência de fatores de risco cardiovascular é geralmente baixa,^{6,8} entretanto, mais de 50% dos pacientes podem ter forame oval patente e pelo menos mais um fator de risco.^{8,9} O prognóstico é usualmente favorável,^{6,8} no entanto há relatos de casos fatais.⁵

Embora o infarto migranoso seja raro, ele está geralmente associado com migrânea em atividade.⁶ Existe controvérsia se a crise da migrânea é a causa ou o sintoma da lesão isquêmica.⁸ Mais ainda, atraso significativo no tempo de chegada à emergência é observada em pacientes com deficiências persistentes depois de uma crise de migrânea,⁸ então o infarto migranoso pode ser subdiagnosticado.

Migrânea e doenças cerebrovasculares

A Tabela 3 mostra as estimativas de risco das doenças cerebrovasculares em pacientes com migrânea.

No período de 2005 a 2013, foram publicadas quatro metanálises incluindo estudos sobre ataque isquêmico transitório (AIT), infartos cerebrais (AVC), AVC isquêmico (AVCI), AVC hemorrágico (AVCH), hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnóide.¹⁰⁻¹³ Todos esse estudos, com exceção de um,¹⁰ encontraram de baixa a importante heterogeneidade e um dos estudos relatou estar atualizando os achados de dois outros estudos prévios.¹² Os resultados estão relatados abaixo:

- AIT: Uma metanálise mostrou que a migrânea aumenta mais de duas vezes o risco de AIT.¹¹
- AVC: Uma metanálise mostrou que o risco geral de AVC é 53% maior em pacientes com migrânea.¹¹
- AVCI: Três metanálises mostraram consistentemente que a MA aumenta cerca de duas vezes o risco de AVCI.¹⁰⁻¹² Os resultados em relação a migrânea sem aura (MO) foram inconsistentes. Apenas uma metanálise demonstrou que o risco de AVCI era 83% maior em pacientes com MO,¹⁰ entretanto, as duas metanálises subsequentes que incluíram mais estudos não encontraram qualquer associação.^{11,12} O risco de AVCI foi duas vezes maior em mulheres^{11,12} e cerca de três vezes maior em mulheres abaixo de 45 anos,^{10,11} mas não em homens independentemente da idade.¹¹ Particularmente, o uso de contraceptivos orais aumentou o risco de AVCI em sete a nove vezes em

mulheres com migrânea.¹⁰⁻¹¹ Mais ainda, o risco de AVCI foi nove vezes maior em tabagistas com migrânea e dez vezes maior em mulheres com MA, tabagistas e usuárias de contraceptivos orais.¹¹

- AVCH: Embora duas metanálises tenham mostrado resultados conflitantes,^{11,13} o mais recente incluiu um número maior de estudos e mostrou que o risco de AVCH é cerca de 50% maior em pacientes com migrânea, particularmente mulheres abaixo de 45 anos, mas sem associação com os subtipos de migrânea.¹³

De acordo com esses achados principais, a migrânea parece aumentar o risco da maioria dos eventos cerebrovasculares. Notadamente, o risco de AVCI se relaciona com a MA, sexo feminino, jovens, uso de contraceptivos orais e tabagismo. O risco de AIT é possivelmente subestimado, uma vez que alguns estudos combinam AIT com AVC na mesma categoria¹¹ e uma crise de MA pode mimetizar um AIT.⁴

Depois de 2013, dois estudos de coorte prospectivos foram publicados e corroboraram o risco aumentado de AVC em jovens enfermeiras com migrânea¹⁴ e o risco de AVCI em pacientes com migrânea de forma geral.¹⁵ Ao contrário, um estudo de caso-controle não demonstrou associação entre AVCH e migrânea, mesmo após estratificação por sexo e idade.¹⁶ Possivelmente, a migrânea tem pouca influência sobre o risco de AVCH.

Migrânea e lesões da substância branca cerebral

Lesões da substância branca cerebral (LSBCs) são achados incidentais vistos nas imagens por ressonância magnética (IRM) de pessoas saudáveis ou daquelas com fatores de risco cardiovasculares. As LSBCs são usualmente múltiplas, pequenas e localizadas na substância branca profunda ou periventricular.¹⁷ Podem ser um marcador do risco subsequente de um AVC¹⁷ ou representar AVCs assintomáticos.^{8,18} A IRM comumente também revela outras lesões cerebrais estruturais clinicamente silenciosas, como as lesões semelhantes a um infarto (LSI) ou alterações volumétricas tanto da substância branca quanto cinzenta do cérebro.¹⁹

A Tabela 3 resume as estimativas de risco das lesões estruturais cerebrais em pacientes com migrânea retiradas de duas metanálises publicadas em 2004 e 2013. A primeira incluiu sete estudos que investigaram as LSBCs¹⁷ e a segunda incluiu quatro estudos sobre LSBCs e dois sobre LSI.¹⁹ Nos dois relatos não foi demonstrada heterogeneidade.

Os resultados desses estudos indicam que as LSBCs são cerca de quatro vezes mais frequentes em pacientes com migrânea, independentemente da presença de fatores de risco

cardiovasculares.¹⁷ A MA aumentou o risco de LSBCs, mas a MO não esteve associada. Não houve influência da migrânea no risco de LSI independente da presença de aura.¹⁹

Migrânea e doença arterial coronariana

Na Tabela 4 estão demonstradas as estimativas de risco para doença arterial coronariana (DAC) em pacientes com migrânea. Os estudos que indicaram doença cardíaca isquêmica (DCI), infarto agudo do miocárdio (IAM), angina do peito e procedimentos de revascularização coronariana como desfechos foram reunidos em duas metanálises publicadas em 2009 e 2015.^{11,20} As duas relataram baixa a moderada heterogeneidade e os resultados estão relatados abaixo:

- DCI: Uma metanálise mostrou que não há associação entre migrânea e DCI não especificada.²⁰
- IAM: Duas metanálises mostraram resultados conflitantes^{11,20} e apenas a mais recente mostrou que o risco de IAM foi 33% maior em pacientes com migrânea.²⁰ Ao contrário, a MA consistentemente aumentou em duas vezes o risco de IAM, mas não houve associação com a MO.^{11,20} Os homens com migrânea não estavam sob risco de IAM.^{11,20} Embora os resultados também tenham sido conflitantes,^{11,20} em uma das metanálises o risco de IAM foi 67% maior em mulheres com migrânea.²⁰
- Angina do peito: Duas metanálises mostraram que o risco de angina foi 29% em pacientes com migrânea.^{11,20} Adicionalmente, na metanálise mais recente,²⁰ a MA esteve associada com quase três vezes mais risco de angina do peito. Mais ainda, o risco foi cerca de 40% maior nos pacientes com MO e nas mulheres, mas não foi alterado nos homens.
- Revascularização coronariana: Uma metanálise relatou que a migrânea não influenciou o risco de procedimentos de revascularização coronariana, inclusive nas mulheres.²⁰

No geral, esses resultados indicam que a migrânea parece influenciar pouco a ocorrência de DAC. Ao contrário, a MA esteve associada com o risco de angina do peito e IAM. Depois de 2015, apenas o estudo prospectivo que incluiu jovens enfermeiras citado anteriormente¹⁴ investigou a relação entre migrânea e DAC corroborando que o risco de IAM é maior nas mulheres com migrânea, mas também mostrou que o risco de angina e revascularização coronariana, combinados com um desfecho, foi 73% maior em mulheres com migrânea. Dessa forma, o risco de DAC em mulheres com migrânea permanece incerto.

Migrânea e outras comorbidades vasculares

Vasculopatia retiniana

A relação entre migrânea e vasculopatia retiniana tem se tornado evidente desde que a definição de AVC foi atualizada para incluir também os infartos retinianos.¹⁸

Encontramos três grandes estudos populacionais publicados. O primeiro investigou fotografias retinianas usando um método computacional e relatou que o diâmetro das arteríolas retinianas era menor em pacientes com MO do que naqueles sem migrânea.²¹ O segundo estudo incluiu fotografias da retina de apenas um olho randomicamente selecionado por paciente, que foram avaliadas por técnicos, e relatou que a MO estava associada com sinais de retinopatia, independente de outras comorbidades, e a MA estava também associada, mas apenas em pacientes com hipertensão arterial e diabetes.²² O terceiro estudo, que incluiu fotografias de ambos os olhos avaliadas por médicos, não encontrou diferenças na frequência de retinopatia ou na comparação do diâmetro das arteríolas e vênulas da retina comparando pacientes com e sem migrânea, mesmo depois de estratificados pela presença de aura.²³

Apesar desses resultados conflitantes, uma metanálise,²⁴ que incluiu seis estudos nos quais 720 olhos foram avaliados por tomografia de coerência óptica, mostrou que pacientes com migrânea têm uma redução significativa na camada nervosa da retina em comparação com pessoas saudáveis, achado especialmente evidente em paciente com migrânea há mais de 15 anos. Essa redução da medida da retina é um marcador de lesão das células ganglionares e do nervo óptico, possivelmente relacionada com a vasoconstrição recorrente que ocorre nas crises de migrânea também afetando os vasos da retina.

Em resumo, a associação entre migrânea e vasculopatia retiniana é incerta, mas pode ser que as crises recorrentes de migrânea afetem a retina por alterações funcionais vasculares.

Dissecção de artérias cervicais

A dissecção de artérias cervicais (DACE) é a principal causa de AVC em pacientes jovens. Dessa forma, DACE pode ser uma ligação plausível entre migrânea e AVC.^{25,26} As estimativas de risco de DACE associada a AVC em pacientes com migrânea estão resumidas na Tabela 5.

Em 2011, uma metanálise incluindo cinco estudos com 1.126 participantes investigou a relação entre migrânea e DACE, encontrando baixa a moderada heterogeneidade.²⁵ A metanálise revelou que pacientes com MO e AVC têm quase duas vezes mais risco de ter

DACe, mas não pacientes com MA comparados com pacientes sem migrânea. O risco também foi duas vezes maior tanto em mulheres quanto em homens com migrânea.²⁵ Depois de 2011, dois estudos de caso-controle foram publicados incluindo pacientes com AVC para avaliar a ocorrência de migrânea e DACe. Os dois estudos replicaram os resultados da metanálise, exceto por resultados conflitantes em mulheres.^{26,27} Mais ainda, o risco de DACe foi 54% maior em pacientes com migrânea abaixo de 40 anos.²⁷ Dessa forma, DACe possivelmente é a causa de alguns casos de AVC relacionados a migrânea, particularmente homens jovens com MO.

Doença arterial periférica

A doença arterial periférica (DAP) é caracterizada pela obstrução das artérias dos membros causando claudicação, pulsos periféricos diminuídos ou até isquemia crítica das extremidades. O índice tornozelo-braquial de pressão arterial (ITB) < 0.9 é anormal e geralmente marcador indireto de DAP em muitos estudos.²⁸

Encontramos três estudos de caso-controle relatando a medida do ITB em pacientes com migrânea. O primeiro incluiu pacientes neurológicos ambulatoriais e encontrou valores anormais de ITB mais frequentemente em pacientes com migrânea. A estimativa de risco mostrada na Tabela 5 revela que a migrânea esteve associada com quase quatro vezes mais risco de medida anormal do ITB do que os controles.²⁹ Os dois estudos subsequentes, entretanto, não encontraram diferenças nas medidas do ITB comparando pacientes com e sem migrânea, independente da técnica utilizada para aferir o ITB. Estimativas de risco não foram calculadas porque a prevalência de medida anormal de ITB foi baixa.^{30,31} O risco de DAP permanece incerto, mas possivelmente é alto em pacientes com migrânea.

Tromboembolismo venoso

As estimativas de risco de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com migrânea retirados de dois estudos populacionais^{32,33} publicados em 2008 e 2016 estão resumidas na Tabela 5.

Em 2008, um estudo de corte transversal investigou a prevalência de TVE em uma pequena vila italiana e mostrou que a migrânea aumentou em mais de duas vezes o risco de TVE em pacientes com migrânea acima de 55 anos e a cerca de quatro- quintos dos eventos ocorreram durante uma fase ativa da migrânea.³² Em 2016, um estudo de coorte incluiu pacientes com e sem migrânea que foram acompanhados até a ocorrência de TVE e encontrou

que a MA aumento em mais de duas vezes o risco de TVE, mas não esteve associado com MO.³³ Esses resultados sugerem que a migrânea aumenta o risco de TVE, possivelmente associado com os sintomas da aura em pacientes com idade avançada, podendo indicar disfunção endotelial e hipercoagulabilidade em pacientes com migrânea.

Migrânea e mortalidade

A tabela 6 resume as estimativas de risco de mortalidade em pacientes com migrânea. Entre 2009 e 2011, três metanálises incluíram estudos que investigaram como desfecho a mortalidade por todas as causas, relacionada a DCV, relacionada com DAC e outros tipos, como AVC fatal, em pacientes com migrânea.^{11,20,34} Todas as metanálises encontraram baixa a alta heterogeneidade e os resultados estão relatados abaixo:

- Mortalidade por todas as causas: Uma metanálise não encontrou associação entre migrânea e o risco de morte geral, mesmo depois de estratificado por sexo.³⁴
- Mortalidade por DCV: Duas metanálises não encontraram associação entre migrânea e o risco de morte por DCV,^{11,34} nem com os subtipos de migrânea.³⁴ Entretanto, o risco de morte por DCV foi quase 60% em mulheres com migrânea,^{11,34} mas não em homens.³⁴
- Mortalidade por DAC: Duas metanálises não encontraram associação entre migrânea e o risco de morte por DAC, mesmo depois de estratificado por sexo.^{20,34} No entanto, a MA aumentou cerca de 29% o risco de morte por DAC, mas a MO não alterou o risco.³⁴
- Mortalidade por AVC: Uma revisão sistemática³⁴ citou um estudo que sugeriu que a MA aumentaria o risco de morte por AVC, particularmente em mulheres em outro estudo citado. A análise agrupada dos dados, porém, não pode ser realizada.

Dessa forma, a migrânea parece influenciar muito pouco o risco de morte no geral. Depois de 2011, dois estudos de coorte foram publicados, incluindo o estudo com jovens enfermeiras citado anteriormente,¹⁴ que também demonstrou aumento do risco de morte por DCV em mulheres com migrânea. Embora a migrânea possa aumentar o risco de morte em mulheres, esse achado pode ser coincidência porque as DCVs são a principal causa de morte também em mulheres.³⁵ Mais ainda, homens são habitualmente pouco incluídos nos estudos sobre migrânea.¹⁵ O segundo estudo³⁶ corroborou que a migrânea não tem influência no risco de morte por todas as causas, mas surpreendentemente mostrou que a MO diminuiu em mais de 15% o risco de morte por DCV, particularmente em homens. Esse achado precisa ser

confirmado em outros estudos.

FISIOPATOLOGIA

Genética da migrânea e doenças vasculares

Cerca de 50 genes associados com raros subtipos de migrânea, com herança monogênica ou poligênica, são conhecidos atualmente e podem estar associados com funções neuronais ou vasculares.³⁷ Doenças monogênicas associadas com a migrânea (tais como a migrânea hemiplégica familiar e a arteriopatia autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia) e formas comuns de migrânea associadas com mutações gênicas específicas são associadas com uma alta susceptibilidade à depressão cortical alastrante (CSD), possivelmente via mecanismos glutamatérgicos.³⁸ Aproximadamente 13 variantes genéticas de susceptibilidade em pacientes com migrânea estão envolvidas na neurotransmissão glutamatérgica e na plasticidade neuronal.³⁹

Susceptibilidade genética compartilhada entre migrânea e AVCI foi relatada em um estudo de ampla análise de associação genômica,⁴⁰ entretanto, a sobreposição foi maior para MO do que para MA e também maior para AVC de grandes vasos e cardioembólico do que para doença de pequenos vasos cerebrais. As mutações gênicas possivelmente aumentam a vulnerabilidade ao AVC por facilitar despolarizações isquêmicas³ (um mecanismo ligado a hiperexcitabilidade glutamatérgica) e maiores comprometimentos da perfusão cerebral depois de um AVCI.³⁸ Os estudos sobre despolarização isquêmica explicam a possibilidade de perda acelerada de tecido cerebral viável sob risco de infarto em pacientes com migrânea, particularmente com MA.⁴¹

Variantes genéticas de risco compartilhadas entre migrânea e DCV também foram encontradas em um estudo de ampla análise de associação genômica.⁴² Nenhuma sobreposição genética com a MA foi encontrada, mas a MO estava associada com uma menor carga de alelos de risco de DCV do que os controles, indicando um efeito protetor. Os dois locos gênicos com maior sobreposição estão envolvidos em funções endoteliais e vasomotoras e na homeostase da insulina.

A MA não esteve associada com nenhuma susceptibilidade genética para AVC⁴⁰ ou DCV.⁴² Dessa forma, o risco de AVC associado com a MA é possivelmente restrito a raras variantes genéticas. A relação entre migrânea e DCV é pouco clara, sugerindo um envolvimento vascular mais generalizado em pacientes com migrânea⁴³ e que fatores não-

genéticos podem ter algum papel.⁴⁴

Mecanismos específicos da migrânea e doenças vasculares

A migrânea é uma doença complexa das redes neurais cerebrais com uma forte base genética, envolvendo alterações funcionais e estruturais em múltiplas regiões corticais, subcorticais e do tronco cerebral.³⁹ A aura da migrânea, por outro lado, é um distúrbio transitório e focal do cérebro⁷ causado pelo desenvolvimento da CSD e associada com redução concomitante do fluxo sanguíneo cerebral.⁴⁵ A oligemia que se alastra pelo cérebro habitualmente permanece acima do limiar isquêmico. Entretanto, isquemia associada a CSD foi relatada em pacientes com hemorragia subaracnóide⁴⁶ e o mesmo mecanismo pode estar envolvido nas lesões isquêmicas associadas com a MA. Mais ainda, a CSD pode estar associada com uma possível maior susceptibilidade para eventos cerebrais do que cardíacos em pacientes com migrânea.²⁰

A oligoemia cerebral, entretanto, parece ocorrer de forma dissociada das respostas neuronais à CSD conforme demonstrado por hipoperfusão prolongada sem os sintomas da aura.³ Outros mecanismos vasculares primários podem estar envolvidos,^{38,47,48} tais como espasmos de grandes vasos intracerebrais, vasoconstricção da microcirculação, disfunção endotelial (DE)⁴⁷ ou aumento da vulnerabilidade ao estresse oxidativo.^{49,50}

Migrânea e disfunção vascular

Em relação a DE na migrânea, duas revisões sistemáticas incluindo estudos heterogêneos, com achados inconsistente e controversos, relataram que não há relação clara entre a função endotelial e a migrânea⁵¹ ou a MA.⁵² A maioria dos estudo sobre os marcadores de disfunção endotelial em pacientes com migrânea mostram resultados conflitantes, incluindo proteína C-reativa, citocinas, óxido nítrico, endotelina-1, alguns marcadores de coagulação e trombose, e o número de células progenitoras endoteliais.^{52,53} Entretanto, algumas evidências sugerem a presença de alterações associadas com ativação endotelial e inflamação, que podem indicar um processo incipiente de DE⁵² ou preceder o dano estrutural.⁵¹ Resultados promissores foram relatados em estudos que indicaram um aumento dos níveis de micropartículas endoteliais como um marcador de ativação do endotélio.^{52,53}

Os estudos sobre a função arterial são mais consistentes e sugerem que as propriedades funcionais das grandes artérias estão alteradas em pacientes com migrânea e que

o mecanismo subjacente é provavelmente complexo, envolvendo alterações estruturais e funcionais na parede arterial.⁵¹ Aterosclerose é um processo complexo e multifatorial de espessamento e enrijecimento das artérias possivelmente causado por dano arterial associado aos fatores de risco cardiovasculares e DE.²⁸

A primeira manifestação da doença aterosclerótica é frequentemente uma DCV e a causa é desconhecida, mas possivelmente relacionada com estresse oxidativo.²⁸ Embora existam evidências da associação entre migrânea e marcadores de estresse oxidativo, tais como baixa atividade da superóxido dismutase e altos níveis de substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico,⁴⁹ os tradicionais fatores desencadeantes das crises de migrânea também causam estresse oxidativo⁵⁰ e alguns são também fatores de risco cardiovascular.²⁸

A aterosclerose subclínica pode aumentar o risco de DCV nos pacientes com migrânea,²⁹ conforme avaliado por marcadores estruturais (espessura médio-intimal [EMI]) e funcionais (ITB e velocidade de onda de pulso [VOP]). Achados similares são encontrados no envelhecimento vascular, que compartilha fatores de risco e pode participar da fisiopatologia do processo aterosclerótico.² Todavia, a EMI não tem sido consistentemente relacionada com a migrânea.⁵¹ Adicionalmente, se a migrânea está associada com aterosclerose²⁹ ou participa da desregulação de reações vasculares permanece incerto,³⁰ o que pode ser atribuído aos resultados inconclusivos sobre a associação entre migrânea e ITB^{30,31} ou VOP.³⁰

Migrânea e fatores de risco cardiovasculares

Existem indícios de que DE sistêmica pode se desenvolver em pacientes com migrânea aparentemente na ausência de fatores de risco vascular,⁴⁷ e o risco de DCV em pacientes com migrânea, particularmente MA, permanece inalterado depois de ajustado para os fatores de risco vasculares.^{34,55} A maioria dos estudos incluídos em uma recente revisão sistemática mostraram que a associação entre migrânea e DCV é independente dos fatores de risco vascular.⁵⁴ As poucas exceções são as associações positivas com história família de DCV, tabagismo e dislipidemia. No geral, a presença dos fatores de risco convencionais não parece ser suficiente para explicar o risco de DCV em pacientes com migrânea.

Um estudo, incluindo mulheres saudáveis seguidas até a ocorrência de eventos vasculares isquêmicos, mostrou que a associação entre MA e AVCI era evidente apenas em mulheres com escore de risco de Framingham baixo.⁵⁵ Ao contrário, a associação com IAM só foi demonstrada em mulheres com escores mais altos e fortemente relacionado ao colesterol total.

Mulheres com migrânea parecem ter um risco maior de eventos vasculares, especialmente as mais jovens. Possivelmente, os níveis de estrógeno estão ligados a disfunção endotelial e estresse oxidativo.¹² Entretanto, o risco específico por sexo permanece incerto porque os homens são geralmente pouco incluídos nos estudos ou não é realizada análise por grupo.¹⁵ Além disso, a associação entre migrânea e o risco de AVC se relaciona com a idade da mesma forma que a prevalência de fatores de risco aumenta. Consequentemente, migrânea e sexo provavelmente são relativamente insignificantes como fatores de risco em pacientes mais velhos.¹⁵

Tabagismo e uso de contraceptivos orais estão associados com alto risco de AVC em mulheres jovens com migrânea. Consequentemente, parar de fumar e evitar os contraceptivos parecem precauções razoáveis.⁵⁶ Considerando as consequências devastadoras de um AVC, a Organização Mundial de Saúde, o Centro para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América e o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomendam que contraceptivos hormonais combinados representam um risco inaceitável e devem ser contraindicados em mulheres acima de 35 anos com migrânea ou qualquer uma com MA. No entanto, o uso desses contraceptivos podem ser considerados para mulheres jovens e saudáveis com MO.⁵⁷⁻⁵⁹

Tratamento da migrânea e doenças vasculares

Uso excessivo de medicações analgésicas aumento o risco de eventos isquêmicos e devem, portanto, ser desencorajados, particularmente o uso de ergotamina por indivíduos com fatores de risco cardiovasculares⁶⁰ ou DCV.⁶¹ As novas drogas específicas para o tratamento agudo da migrânea, tais como os antagonistas do receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e os agonistas do receptor-1F da serotonina, cujos mecanismos e ação é modular circuitos centrais de dor, são promissoras por causarem menos efeitos colaterais vasculares.³⁹

Até o momento, não existem evidência de que controlar as crises de migrânea com drogas preventivas poderia influenciar o risco cardiovascular. Entretanto, as Associações Americanas do Coração e AVC publicaram recomendações recentes sugerindo que a redução da frequência das crises de migrânea pode ser uma estratégia para reduzir o risco de AVC.⁵⁶ Adicionalmente, algumas drogas possivelmente têm efeitos preventivos na migrânea e poderia também reduzir o risco cardiovascular, como o propranolol,⁶² drogas que atuam no sistema da renina-angiotensina,²⁰ tais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os bloqueadores do receptor da angiotensina,⁶³ além das estatinas⁶⁴⁻⁶⁶ e da

aspirina.⁶⁷⁻⁶⁹ Como a susceptibilidade à DCA em pacientes com migrânea aumenta a vulnerabilidade ao AVC,⁴³ parece razoável indicar profilaxia para melhorar o risco vascular em pacientes com migrânea.

Limitações

As revisões sobre a relação entre a migrânea e as DCVs são escassa por causa do número limitado de estudos disponíveis, em sua maioria estudos de caso-controle ou estudos diferentes que usam um mesmo banco de dados.^{10-14,20,34} Além disso, diferentes métodos são empregados para diagnosticar a migrânea em diversos estudos, alguns deles sem diferenciar o diagnóstico da aura e com importantes diferenças nos tempos de seguimento.^{10-13,20,34} Adicionalmente, são observados como limitantes a falta de ajuste para importantes fatores de confusão, a combinação de desfechos como “AIT e AVC” ou o uso de desfechos muito específicos como “angina do peito que leva à hospitalização”, que não pode ser agrupado com casos de “angina do peito.”^{10,11,34} Também é difícil inferir qualquer relação temporal entre o início e a atividade da migrânea e a ocorrência de quaisquer DCVs.^{10,12,13,20,34}

Consequentemente, diversas metanálises encontraram moderada a alta heterogeneidade metodológica e as conclusões são limitadas por restrições nos estudos incluídos.^{10-14,20,34} Uma associação dependente do tempo pode existir, uma vez que estudos com seguimento maior resultaram em estimativas de risco maiores.³⁴ Dessa forma, os dados existentes não podem ser considerados conclusivos, já que resultados não-significantes estatisticamente podem indicar que a relação não existe de fato, mas também que os seguimentos foram insuficientes e o poder do estudo foi baixo.²⁰

Conclusões

A migrânea provavelmente é um fator de risco não-convencional, habitualmente desconsiderado, para variadas doenças vasculares. A avaliação médica deve, portanto, ser individualizada e o tratamento adequado da migrânea é essencial. Os estudos futuros devem ser maiores e prospectivos, utilizar critérios claros e baseados na ICHD para a migrânea, seguir os participantes por mais tempo possível e considerar as doenças vascular em conjunto para tentar entender as interações complexas entre elas.

Pontos de interesse:

- O infarto migranoso é raro, mas deve ser incluído no diagnóstico diferencial dos infartos cerebrais isquêmicos, particularmente em mulheres jovens.
- A migrânea aumenta o risco de ataques isquêmicos transitórios, infartos cerebrais e doença arterial periférica.
- A migrânea com aura aumenta o risco de infarto cerebral isquêmico, lesões da substância branca cerebral, infarto agudo do miocárdio, angina do peito, tromboembolismo venoso e a mortalidade por doença arterial coronariana e infarto cerebral.
- A migrânea sem aura aumenta o risco de dissecação de artérias cervicais como causa de infarto cerebral isquêmico.
- A migrânea parece não ter influência no risco de infarto cerebral hemorrágico, lesões semelhantes ao infarto cerebral, doença cardíaca isquêmica não-especificada, revascularização do miocárdio e nas mortalidades por todas as causas, cardiovascular e coronariana.

Financiamento: Essa pesquisa não recebeu nenhuma forma de financiamento público, comercial ou de entidades sem fim lucrativo.

Declaração de conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências:

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Fact sheet, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (2017, accessed 31 May 2017).
2. Terentes-Printzios D, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Baou K, Kardara D, Georgiopoulos G, Georgakopoulos C, Tousoulis D. Cardiovascular risk factors accelerate progression of vascular aging in the general population. Results from the CRAVE Study (Cardiovascular Risk Factors Affecting Vascular Age). *Hypertension* 2017; 70(5): 1057-1064.
3. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017; 97(2): 553-622.
4. Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular disease: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia* 2012; 32(10): 785-795.
5. Laurell K, Lundström E. Migrainous infarction: aspects on risk factors and therapy. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16(3): 255-260.
6. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Oliveres M, Balcells M, Targa C. Migrainous cerebral infarction in the Sacrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cephalalgia* 2003; 23(5): 389-394.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(09): 629-808.

8. Wolf ME, Szabo K, Griebbe M, Forster A, Gass A, Hennerici M, Kern R. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011; 76(22): 1911-1917.
9. Laurell K, Artto V, Bendsten L, Hagen K, Kallela M, Meyer E, Putaala J, Tronvik E, Zwart J, Linde M. Migrainous infarction: a Nordic multicenter study. *Eur J Neurol* 2011; 18(10): 1220-1226.
10. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 363.
11. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring J, Lipton R, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914.
12. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123(7): 612-624.
13. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2013; 44(11): 3032-3038.
14. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal K, Rimm E, Willett W, Manson J, Rexrode K. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 2016; 353: i2610.
15. Peng KP, Chen YT, Fuh JL, Tang CH, Wang SJ. Migraine and incidence of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Cephalalgia*. 2017; 37(4): 327-335.
16. Gaist D, González-Pérez A, Ashina M, Rodríguez L. Migraine and risk of hemorrhagic stroke: a study on data from general practice. *J Headache Pain* 2014; 15: 74.
17. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61(9): 1366-1368.
18. Sacco RL, Kasner SE, Braoderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(7): 2064-2089.
19. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 81(14): 1260-1268.
20. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, Carolei A. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol* 2015; 22(6): 1001-1011.
21. Liew G, Mitchell P, Wong TY, Wang JJ. Retinal vascular caliber and migraine: the Blue Mountains Eye Study. *Headache* 2006; 46(6): 997-1004.
22. Rose KM, Wong TY, Carson AP, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR. Migraine and retinal microvascular abnormalities: the Atherosclerosis Risk on Communities Study. *Neurology* 2007; 68(20): 1694-1700.
23. Wen KX, Mutlu U, Ikram MK, Kavousi M, Klaver CCW, Tiemeier H, Franco OH, Ikram MA. The retinal microcirculation in migraine: the Rotterdam Study. *Cephalalgia* 2017; Epub ahead of print 1 January 2017. DOI: 10.1177/0333102417708774.

24. Feng YF, Guo H, Huang JH, Yu JG, Yuan F. Retinal nerve fiber layer thickness changes in migraine: A meta-analysis of case-control studies. *Curr Eye Res* 2016; 41(6): 814-822.
25. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schürks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011; 31(8): 886-896.
26. Metso TM, Tatlisumak T, Debette S, Dallongeville J, Engelter ST, Lyrer PA, Thijs V, Bersano A, Abboud S, Leys D, Grond-Ginsbach C, Kloss M, Touzé E, Pezzini A, Metso AJ; CADISP group. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology* 2012; 78(16): 1221-1228.
27. De Giuli V, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Zedde M, Gandolfo C, Zini A, DeLodovici M, Paciaroni M, Del Sette M, Azzini C, Toriello A, Musolino R, Calabrò R, Bovi P, Sessa M, Adami A, Silvestrelli G, Cavallini A, Marcheselli S, Bonifati D, Checcarelli N, Tancredi L, Chiti A, Lotti E, Del Zotto E, Tomelleri G, Spalloni A, Giorli E, Costa P, Poli L, Morotti A, Caria F, Lanari A, Giacalone G, Ferrazzi P, Giossi A, Piras V, Massucco D, D'Amore C, Di Lisi F, Casetta I, Cucurachi L, Cotroneo M, De Vito A, Coloberti E, Rasura M, Simone A, Gamba M, Cerrato P, Micieli G, Malferrari G, Melis M, Iacoviello L, Padovani A, Pezzini A; Italian Project on Stroke in Young Adults Investigators. Association between migraine and cervical artery dissection: the Italian Project on Stroke in Young Adults. *JAMA Neurol* 2017; 74(5): 512-518.
28. Faxon DP, Creager MA, Smith SC Jr, Pasternak R, Olin J, Bettmann M, Criqui M, Milani R, Loscalzo J, Kaufman J, Jones D, Pearce W; American Heart Association. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Disease Conference proceeding for healthcare professional from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109(21): 2595-2604.
29. Jurno ME, Chevtchouk L, Nunes AA, de Rezende DF, Jevoux Cda C, de Souza JA, Moreira Filho PF. Ankle-brachial index, a screening for peripheral obstructive arterial disease, and migraine – a controlled study. *Headache* 2010; 50(4): 626-630.
30. Ikeda K, Hirayama T, Iwamoto K, Takazawa T, Kawase Y, Yosji Y, Kano O, Kawabe K, Tamura M, Iwasaki Y. Pulse wave velocity study in middle-aged migraineurs at low cardiovascular disease risk. *Headache* 2011; 51(8): 1239-1244.
31. Stam AH, Weller CM, Janssens ACJW, Aulchenko Y, Oostra B, Frants R, van den Maagdenberg A, Ferrari M, van Duijn C, Terwindt G. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia* 2013; 33(4): 228-235.
32. Schwaiger J, Kiechl S, Stockner H, Knoflach M, Werner P, Rungger G, Gasperi A, Willeit J. Burden of atherosclerosis and risk of venous thromboembolism in patients with migraine. *Neurology* 2008; 71(12): 937-943.
33. Peng KP, Chen YT, Fuh JL, Tang CH, Wang SJ. Association between migraine and risk of venous thromboembolism: A Nationwide cohort study. *Headache* 2016; 56(8): 1290-1299.
34. Schürks M, Rist PM, Shapiro RE, Kurth T. Migraine and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011; 31(12): 1301-1314.
35. World Health Organization. Women's health. Fact sheet number 334. Uptaded in September, 2013.
36. Åsberg AN, Stovner LJ, Zwart JA, Winsvold BS, Heuch I, Hagen K. Migraine as a predictor of mortality: The HUNT study. *Cephalalgia* 2016; 36(4): 351-357.
37. Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of migraine: insights into the molecular basis of migraine disorders. *Headache* 2017; 57(4): 537-569.
38. Eikermann-Haerter K, Lee JH, Yuzawa I, Liu CH, Zhou Z, Shin HK, Zheng Y, Qin T,

- Kurth T, Waeber C, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Moskowitz MA, Ayata C. Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations. *Circulation* 2012; 125(2): 335-345.
39. Puledra F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol* 2017; Epub ahead of print 20 March 2017. DOI: 10.1007/s00415-017-8434-y.
 40. Malik R, Freilinger T, Winsvold BS, Malik R, Freilinger T, Winsvold BS, Anttila V, Heiden JV, Traylor M, de Vries B, Holliday EG, Terwindt GM, Sturm J, Bis JC, Hopewell JC, Ferrari MD, Rannikmae K, Wessman M, Kallela M, Kubisch C, Fornage M, Meschia JF, Lehtimäki T, Sudlow C, Clarke R, Chasman DI, Mitchell BD, Maguire J, Kaprio J, Farrall M, Raitakari OT, Kurth T, Ikram MA, Reiner AP, Longstreth WT Jr, Rothwell PM, Strachan DP, Sharma P, Seshadri S, Quaye L, Cherkas L, Schürks M, Rosand J, Ligthart L, Boncoraglio GB, Smith GD, van Duijn CM, Stefansson K, Worrall BB, Nyholt DR, Markus HS, van den Maagdenberg AMJM, Cotsapas C, Zwart JA, Palotie A; International Headache Genetics Consortium, Dichgans M; METASTROKE Collaboration of the International Stroke Genetics Consortium. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: a genome-wide analysis of common variants. *Neurology* 2015; 84(21): 2132-2145.
 41. Mawet J, Eikermann-Haerter K, Park KY, Helenius J, Daneshmand A, Pearlman L, Avery R, Negro A, Velioglu M, Arsava EM, Ay H, Ayata C. Sensitivity to acute cerebral ischemic injury in migraineurs: a retrospective case-control study. *Neurology* 2015; 85(22): 1945-1949.
 42. Winsvold BS, Nelson CP, Malik R, Gormley P, Anttila V, Vander Heiden J, Elliott KS, Jacobsen LM, Palta P, Amin N, de Vries B, Hämäläinen E, Freilinger T, Ikram MA, Kessler T, Koironen M, Ligthart L, McMahon G, Pedersen LM, Willenborg C, Won HH, Olesen J, Artto V, Assimes TL, Blankenberg S, Boomsma DI, Cherkas L, Davey Smith G, Epstein SE, Erdmann J, Ferrari MD, Göbel H, Hall AS, Jarvelin MR, Kallela M, Kaprio J, Kathiresan S, Lehtimäki T, McPherson R, März W, Nyholt DR, O'Donnell CJ, Quaye L, Rader DJ, Raitakari O, Roberts R, Schunkert H, Schürks M, Stewart AF, Terwindt GM, Thorsteinsdottir U, van den Maagdenberg AM, van Duijn C, Wessman M, Kurth T, Kubisch C, Dichgans M, Chasman DI, Cotsapas C, Zwart JA, Samani NJ, Palotie A; CARDIoGRAM Consortium and the International Headache Genetics Consortium. Genetic analysis for a shared biological basis between migraine and coronary artery disease. *Neurol Genet* 2015; 1(1): e10.
 43. Malik R, Winsvold B, Auffenberg E, Dichgans M, Freilinger T. The migraine-stroke connection: a genetic perspective. *Cephalalgia* 2016; 36(7): 658-668.
 44. Ducros A. Are migraineurs naturally born "well-hearted"? *Neurol Genet* 2015; 1(1): e8.
 45. Goadsby PJ. The vascular theory of migraine - a great story wrecked by the facts. *Brain* 2009; 132(1): 6-7.
 46. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, Tolias C, Oliveira-Ferreira AI, Fabricius M, Hartings JA, Vajkoczy P, Lauritzen M, Dirnagl U, Böhner G, Strong AJ; COSBID study group. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 2009; 132(Pt 7): 1866-1881.
 47. Tietjen GE. Migraine as a systemic disorder. *Neurology* 2007; 68(19): 1555-1556.
 48. Tietjen GE, Sacco S. Migraine makes the stroke grow faster? *Neurology* 2015; 85(22): 1920-1921.
 49. Neri M, Frustaci A, Milic M, Valdiglesias V, Fini M, Bonassi S, Barbanti P. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine.

- Cephalalgia* 2015; 35(10): 931-937.
50. Borkun JM. Migraine triggers and oxidative stress: a narrative review and synthesis. *Headache* 2015; 56(1): 12-35.
 51. Sacco S, Ripa P, Grassi D, Pistoia F, Ornello R, Carolei A, Kurth T. Peripheral vascular dysfunction in migraine: a review. *J Headache Pain* 2013; 14: 80.
 52. Butt JH, Franzmann U, Kruuse C. Endothelial function in migraine with aura – a systematic review. *Headache* 2015; 55(1): 35-54.
 53. Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia* 2015; 35(2): 95-117.
 54. Sacco S, Pistoia F, Degan D, Carolei A. Conventional vascular risk factors: their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. *Cephalalgia* 2015; 35(2): 146-164.
 55. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a636.
 56. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie L, Howard VJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Piña IL, Reeves MJ, Rexrode KM, Saposnik G, Singh V, Towfighi A, Vaccarino V, Walters MR; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(5): 1545-1588.
 57. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6): 1453-1472.
 58. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use – fifth edition, http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/ (2015, accessed 31 May 2017).
 59. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, Simmons KB, Pagano HP, Jamieson DJ, Whiteman MK. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65(3): 1-103.
 60. Roberto G, Raschi E, Piccini C, Conti V, Vignatelli L, D'Alessandro R, De Ponti F, Poluzzi E. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia* 2015; 35(2): 118-131.
 61. Diener HC, Kurth T, Holle D. Practical implications of the migraine cardio- and cerebrovascular association: unmet needs of patients. *Cephalalgia* 2015; 35(2): 140-145.
 62. He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 26.
 63. Halker RB, Starling AJ, Vargas BB, Schwedt TJ. ACE and ARB agents in the prophylactic therapy of migraine – how effective are they? *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(4): 15.
 64. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. C-reactive protein and migraine. Facts or speculation? *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(9): 1265-1272.
 65. Medeiros FL, Medeiros PL, Valença MM, Dodick D. Simvastatin for migraine prevention. *Headache* 2007; 47(6): 855-856.
 66. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, Bernstein C, Schaim A, Mittleman MA, Burstein R. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: a randomized, controlled trial.

- Ann Neurol* 2015; 78(6): 970-981.
67. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78(17): 1346-1353.
 68. Baena CP, D'Amico RC, Slongo H, Brunoni AR, Goulart AC, Benseñor I. The effectiveness of aspirin for migraine prophylaxis: a systematic review. *Sao Paulo Med J* 2017; 135(1): 42-49.
 69. Kurth T, Diener HC, Buring JE. Migraine and cardiovascular disease in women and the role of aspirin – subgroup analysis in the Women's Health Study. *Cephalalgia* 2011; 31(10): 1106-1115.

Tabela 1 – Características das revisões sistemáticas

Estudo	Número de estudos	Número total de participantes	Última inclusão	Tipo de migração (número de estudos)	Desfechos (número de estudos)	Comentários
Schürks, 2009 ¹¹	25 estudos - 13 caso-controles - 10 coortes - 2 cortes transversais (apenas estudos que restringiram a análise a eventos cardiovasculares ocorridos após o surgimento da migração)	737.185	Janeiro 2009	- Qualquer migração (18) - Subtipos de migração (16)	- Doença cardiovascular maior (3) - AVCI (16) - AIT (3) - AVCI combinado com (3) - AVCH (5) - qualquer AVC (5) - Infarto do miocárdio (6) - Angina (5) - Procedimentos de revascularização miocárdica (3) - Morte por doença coronariana (1) - Morte por doença cardiovascular (5) - Doença cardíaca isquêmica (5) - Infarto do miocárdio (10) - Angina (8) - Procedimentos de revascularização miocárdica (3) - Mortalidade por doença cardíaca isquêmica (4) - AVCI (14)	- Protocolos MOOSE - Baixa a moderada heterogeneidade estatística - Publicação sem viés
Sacco, 2015 ²⁰	15 estudos - 13 coortes - 1 caso-controle - 1 corte transversal	702.529	Abril 2014	- Qualquer migração (14) - Subtipos de migração (8)	- Qualquer migração (14) - Subtipos de migração (8)	- Protocolos PRISMA - Baixa heterogeneidade estatística - Baixa probabilidade de viés de publicação para infarto do miocárdio e poucos estudos para acessar o viés para os outros desfechos
Eminan, 2005 ¹⁰	14 estudos - 11 caso-controles - 3 coortes	43.455	Junho 2004	- Qualquer migração (14) - Subtipos de migração (6)	- Qualquer migração (14) - Subtipos de migração (6)	- Protocolos não abordados - Heterogeneidade não abordada - Publicação sem viés
Spector, 2010 ¹²	21 estudos - 13 caso-controles - 8 coortes	622.647	Fevereiro 2009	- Qualquer migração (19) - Subtipos de migração (8)	- AVCI (21)	- Protocolos da Colaboração Cochrane, MOOSE e STROBE - Baixa a alta heterogeneidade estatística
Sacco, 2013 ¹³	8 estudos - 4 coortes - 4 caso-controles	320.539	Março 2013	- Qualquer migração (8) - Subtipos de migração (3)	- Qualquer AVCH (4) - Hemorragia intracerebral (6) - Hemorragia subaracnóidea (7)	- Sem viés de publicação significativo - Protocolos MOOSE - Heterogeneidade estatística de baixa a substancial
Swartz, 2004 ¹⁷	7 estudos - 7 caso-controles	629	Não reportado	- Qualquer migração (7)	- Anormalidades da substância branca (7)	- Baixo risco de viés de publicação - Protocolos não abordados - Sem heterogeneidade estatística - Viés de publicação não abordado

Continua...

Estudo	Número de estudos	Número total de participantes	Última inclusão	Tipo de migração (número de estudos)	Desfechos (número de estudos)	Comentários
Bashir, 2013 ^{19*}	19 estudos - Subtipos de estudo não abordados especificamente (13 em clínicas especializadas e 6 populacionais, “a maior parte transversais”)	7.213	Janeiro 2013	- Qualquer migração (19) - Subtipos de migração (8)	- Anormalidades da substância branca (8/4**) - Lesões semelhantes ao infarto cerebral (5/2**) - Modificações volumétricas cerebrais (9/0**)	- Protocolos não abordados - Sem heterogeneidade estatística substancial - Viés de publicação não abordado
Feng, 2016 ²⁴	6 estudos - 6 caso-controles	720 (número de olhos avaliados)	Fevereiro 2014	- Qualquer migração (6) - Subtipos de migração (6)	- Espessura da camada de fibras nervosas da retina (6)	- Protocolo PRISMA - Heterogeneidade estatística não abordada
Rist, 2011 ²⁵	5 estudos - 5 caso-controles	1.126	Outubro 2010	- Qualquer migração (5) - Subtipos de migração (5)	- Dissecção arterial cervical (5)	- Sem evidência de viés de publicação - Protocolo MOOSE - Baixa a moderada heterogeneidade estatística - Sem evidências de viés de publicação
Schurks, 2011 ³⁴	10 estudos - 10 coortes	563.488	Março 2011	- Qualquer migração (10) - Subtipos de migração (4)	- Mortalidade por qualquer causa (5) - Mortalidade por doença cardiovascular (6) - Doença cardíaca coronariana (3) - AVCH fatal (1)	- Protocolo MOOSE - Heterogeneidade estatística moderada a alta - Sem evidências de viés de publicação

* Número de participantes e número de estudos explorando subtipos de migração não foram reportados nos estudos que investigaram modificações volumétricas cerebrais.

** Número de estudos elegíveis para metanálise

AIT: ataque isquêmico transitório; AVCI: infarto cerebral isquêmico; AVCH: infarto cerebral hemorrágico; MOOSE: *Meta-analyses of observational studies in epidemiology*; PRISMA: *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*; STROBE: *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*.

Tabela 2 – Características dos estudos de pesquisa originais

Estudo	Desenho (população)	Tipo de estudo	Período de inclusão	Tempo de seguimento (anos)	Mulheres (%)	Faixa etária (anos)	Tipo de migração	Tipo de desfecho	Migranosos (%)	Não-migranosos
Kurth, 2016 ¹⁴ (United States)	Coorte, prospectivo (Nurses' Health Study II)	Estudo clínico*	1989 – 2011	Não reportado precisamente (mais de 20 anos)	100	25 – 42	Qualquer (diagnóstico auto-relatado ao médico)	- CVD Maior (Infarto do miocárdio; angina e procedimentos de revascularização coronariana; AVC e AVC "silencioso") - CVD fatal - AVCI	17,531 (15.2)	98,010
Peng, 2017 ¹⁵ (Taiwan)	Coorte, prospectivo (National Health Insurance Research Database)	População geral	2005 – 2009	1 – 6	72,1	≥ 20	Qualquer, MA, MO (diagnóstico por neurologista)	- AVCH (hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnóidea)	119,017 (50)	119,017 (coorte combinada por propensão) 12.405
Gaist, 2014 ¹⁶ (United Kingdom)	Caso-controle aninhado (The Health Improvement Network database)	População geral	2000 – 2008	< 2 – ≥ 20 (tempo entre o diagnóstico da migração e o evento desfecho)	72 (mulher com migração, dados totais não relatados)	20 – 89	Qualquer, MA, MO (diagnóstico revisado por neurologista)	- AVCH (hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnóidea)	732 (5,6)	
Wolf, 2011 ⁸ (Alemanha)	Corte transversal	Hospital	1998 – 2009	Não se aplica	76,5	20 – 71	- MA com infarto migranoso, MO com primeira isquemia cerebral (diagnóstico por neurologista) - MA com infarto migranoso (diagnóstico por neurologista)	- Padrões de lesão cerebral isquêmica nas imagens de ressonância magnética	17 (100)	-
Arboix, 2003 ⁶ (Spain)	Corte transversal	Hospital	1986 – 1995	Não se aplica	54,3	Não relatado	- MA com infarto migranoso (diagnóstico por neurologista) - MA e infarto migranoso (diagnóstico por neurologista)	- AVCI de causa não-identificada	9 (12.8)	61
Laurell, 2011 ⁹ (Suécia)	Corte transversal	Hospital	1980s – 2000s (dados específicos não relatados)	Não se aplica	61	19 – 76	- MA e infarto migranoso (diagnóstico por neurologista)	- Características clínicas de infarto migranoso	33 (100)	-

Continua...

Estudo	Desenho (população)	Tipo de estudo	Período de inclusão	Tempo de seguimento (anos)	Mulheres (%)	Faixa etária (anos)	Tipo de migração	Tipo de defeito	Migrancos (%)	Não-migrancos
Liew, 2006 ²¹ (Austrália)	Corte transversal (The Blue Mountains Eye study)	População geral	1997	5	57,7 (dados das mulheres com “outra migração” não relatados)	49 – 97	Qualquer, MA, MO (diagnóstico por médico)	- Diâmetro microvascular retiniano - Taxa arteriolo-venular	351 (17,8)	1619
Rose, 2007 ²² (United States)	Corte transversal	População geral	1993 – 1995	Não se aplica	56	45 – 64	MA, MO (questionário diagnóstico)	- Sinais microvasculares retinianos (retinopatia, estreitamento arteriolar focal, entalhes arteriovenosos) - Sinais de retinopatia	1.129 (10,4)	9.973
Wen, 2017 ²³ (Holanda)	Corte transversal (the Rotterdam study)	População geral	2006 – 2009	Não se aplica	56,0	45 – 89	Qualquer, MA, MO (questionário diagnóstico)	- Diâmetro microvascular retiniano	562 (17,3)	2708
Metso, 2012 ²⁶ (multicêntrico)	Caso-controle (Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients study)	Hospital, Estudo clínico**	2004 – 2009	Não se aplica	41,1	≥ 18	Qualquer, MA, MO (diagnóstico por neurologista)	- Dissecção arterial cervical	406 (31,5)	882
De Giuli, 2017 ²⁷ (Itália)	Corte transversal (Italian Project on stroke at Young Age)	Hospital	2000 – 2015	Não se aplica	46,8	18-45	Qualquer, MA, MO (diagnóstico por médico)	- Dissecção arterial cervical	628 (25,3)	1.857
Jurno, 2010 ²⁹ (Brasil)	Caso-controle	Hospital	2008 – 2009	Não se aplica	70,4	18 – 60	Qualquer (diagnóstico por neurologista)	- Índice tornozelo-braquial (Doppler)	50 (56,8)	38
Ikeda, 2011 ³⁰ (Japão)	Caso-controle (PL Tokyo Health Care Center)	População geral	Não reportado	Não se aplica	72,8	40 – 60	Qualquer, MA, MO	- Velocidade de onda de pulso tornozelo-braquial - Índice tornozelo-braquial (pletismografia)	111 (50,2)	110
Stam, 2013 ³¹ (Holanda)	Caso-controle (Erasmus Rucphen Family study)	População geral	Não relatado	Não se aplica	57,3	> 18	Qualquer, MA, MO (diagnóstico revisado por neurologista)	- Espessura íntima média - Velocidade de onda de pulso - Índice tornozelo-braquial (Doppler)	360 (36,8)	617

Continua...

Estudo	Desenho (população)	Tipo de estudo	Período de inclusão	Tempo de seguimento (anos)	Mulheres (%)	Faixa etária (anos)	Tipo de migração	Tipo de desfecho	Migranços (%)	Não-migranços
Schwaiger, 2008 ³² (Itália)	Corte transversal (the Bruneck Study)	População geral	2005	Não se aplica	53,8	55 – 94	Qualquer, MA, MO (diagnóstico por neurologista)	-Tromboembolismo venoso	111 (19,3)	463
Peng, 2016 ³³ (Taiwan)	Coorte, prospectivo (National Health Insurance Research Database)	População geral	2005 – 2007	Não reportado (follow-up médio= 4,2 ± 1,1 anos)	72,3	≥ 20	Qualquer, MA, MO (diagnóstico por neurologista)	- Tromboembolismo venoso	102,159 (50)	102,159 (coorte combinada por propensão)
Asberg, 2016 ³⁶ (Noruega)	Coorte, prospectivo (The Nord-Trøndelag Health Survey – HUNT2)	População geral	1995 – 1997	Não reportado (follow-up médio = 14,1 ± 3,4 anos)	54	≥ 20	Qualquer, MA, MO (questionário de diagnóstico auto-relatado)	- Morte por qualquer causa - Morte por CVD (morte por doença cerebrovascular, morte por IHD, e morte por outras doenças por possível DCV - Morte não-vascular	6,831 (13,2)	45,022

* Incluídos dados do Nurses' Health Study. ** incluídos dados de bancos de DNA existente nas centros dos estudos para os controles saudáveis. DCV: doença cardiovascular; MA: migração com aura; MO: migração sem aura.

Tabela 3 – Estimativas de risco para doenças cerebrovasculares estratificadas por subtipos de migrânea, sexo, idade, uso de contraceptivos orais e tabagismo.

Eventos	Referência	N*	Risco estimado	IC 95%
Ataque isquêmico transitório:				
Qualquer migrânea	Schürks et al., 2009 ¹¹	3	2,34‡	1,90—2,88
Qualquer AVC:				
Qualquer migrânea	Schürks et al., 2009 ¹¹	4	1,53‡	1,36—1,72
Qualquer migrânea, mulheres	Kurth et al., 2016 ¹⁴	-	1,62‡	1,37—1,92
AVC isquêmico:				
Qualquer migrânea	Etminan et al., 2005 ¹⁰	14	2,16‡	1,89—2,48
	Schürks et al., 2009 ¹¹	9	1,73‡	1,31—2,29
	Spector et al., 2010 ¹²	19	2,04‡	1,72—2,43
	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,24‡	1,12—1,38
Qualquer migrânea, mulheres	Schürks et al., 2009 ¹¹	4	2,08‡	1,13—3,84
	Spector et al., 2010 ¹²	8	2,43‡	1,80—3,27
	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,28‡	1,11—1,47
Qualquer migrânea, mulheres, < 45 anos	Etminan et al., 2005 ¹⁰	7	2,76‡	2,17—3,52
	Schürks et al., 2009 ¹¹	3	3,65‡	2,21—6,04
	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	3,44‡	2,20—5,38
Qualquer migrânea, mulheres, ≥ 45 anos	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	1,22	0,88—1,68
	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,09	0,94—1,26
Qualquer migrânea, mulheres atualmente usando contraceptivos orais	Etminan et al., 2005 ¹⁰	3	8,72‡	5,05—15,05
	Schürks et al., 2009 ¹¹	3	7,02‡	1,51—32,68
Qualquer migrânea, mulheres atualmente não usando contraceptivos orais	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	2,27	0,69—7,47
Qualquer migrânea, homens	Schürks et al., 2009 ¹¹	3	1,37	0,89—2,11
	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,20‡	1,01—1,42
Qualquer migrânea, homens, < 45 anos	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,54	0,96—2,48
Qualquer migrânea, homens, ≥ 45 anos	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,12	0,94—1,35
Qualquer migrânea, homens e mulheres < 45 anos	Etminan et al., 2005 ¹⁰	9	2,36‡	1,92—2,90
	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	2,43‡	1,76—3,34
Qualquer migrânea, homens e mulheres ≥ 45 anos	Schürks et al., 2009 ¹¹	4	2,65‡	1,41—4,97
	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,10	0,98—1,24
Qualquer migrânea, fumantes	Schürks et al., 2009 ¹¹	3	9,03‡	4,22—19,34
Qualquer migrânea, não-fumantes	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	1,56	0,41—5,85
Migrânea com aura	Etminan et al., 2005 ¹⁰	7	2,27‡	1,61—3,19
	Schürks et al., 2009 ¹¹	8	2,16‡	1,53—3,03
	Spector et al., 2010 ¹²	8	2,25‡	1,53—3,33
	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,64‡	1,19—2,25
Migrânea com aura, mulheres	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,60‡	1,08—2,38

Migrânea com aura, mulheres, < 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	5,79‡	1,69—19,89
Migrânea com aura, mulheres, ≥ 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	1,25	0,82—1,92
Migrânea com aura, homens	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,72‡	1,00—2,96
Migrânea com aura, homens, < 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	1,38	0,31—6,16
Migrânea com aura, homens, ≥ 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	1,65	0,92—2,96
Migrânea com aura, homens e mulheres, < 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	3,58‡	1,43—8,91
Migrânea com aura, homens e mulheres, ≥ 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	1,38	0,98—1,95
Migrânea com aura, fumantes	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	1,50‡	1,10—2,30
Migrânea com aura, mulheres, fumantes atualmente usando contraceptivos orais	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	10,0‡	1,40—73,7
Migrânea sem aura	Etminan et al., 2005 ¹⁰	6	1,83‡	1,06—3,15
	Schürks et al., 2009 ¹¹	8	1,23	0,90—1,69
	Spector et al., 2010 ¹²	7	1,24	0,86—1,79
	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,10	0,89—1,37
Migrânea sem aura, mulheres	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,08	0,82—1,42
Migrânea sem aura, mulheres, < 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	1,38	0,61—3,15
Migrânea sem aura, mulheres, ≥ 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	1,02	0,76—1,36
Migrânea sem aura, homens	Peng et al., 2017 ¹⁵	-	1,14	0,80—1,61
Migrânea sem aura, homens, < 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	1,60	0,61—4,21
Migrânea sem aura, homens, ≥ 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	1,04	0,72—1,51
Migrânea sem aura, homens e mulheres, < 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	1,46	0,78—2,73
Migrânea sem aura, homens e mulheres, ≥ 45 anos	Peng et al., 2017 ^{†15}	-	1,03	0,82—1,29
AVC hemorrágico:				
Qualquer migrânea	Schürks et al., 2009 ¹¹	3	1,18	0,87—1,60
	Sacco et al., 2013 ¹³	8	1,48‡	1,16—1,88
	Gaist et al., 2014 ¹⁶	-	1,20	1,00—1,40
Qualquer migrânea, mulheres	Sacco et al., 2013 ¹³	5	1,55‡	1,16—2,07
Qualquer migrânea, mulheres < 45 anos	Sacco et al., 2013 ¹³	3	1,57‡	1,10—2,24
Migrânea com aura	Sacco et al., 2013 ¹³	3	1,62	0,87—3,03
	Gaist et al., 2014 ¹⁶	-	1,00	0,70—1,60
Migrânea com aura, mulheres	Gaist et al., 2014 ¹⁶	-	1,40	0,80—2,30
Migrânea com aura, homens	Gaist et al., 2014 ¹⁶	-	0,40	0,20—1,30
Migrânea com aura < 60 anos	Gaist et al., 2014 ¹⁶	-	1,40	0,80—2,60
Migrânea com aura ≥ 60 anos	Gaist et al., 2014 ¹⁶	-	0,70	0,30—1,40
Migrânea sem aura	Sacco et al., 2013 ¹³	3	1,39	0,74—2,62
	Gaist et al., 2014 ¹⁶	-	1,20	1,00—1,40

Migrânea sem aura, mulheres	Gaist et al., 2014 ¹⁶	-	1,20	1,00—1,50
Migrânea sem aura, homens	Gaist et al., 2014 ¹⁶	-	1,10	0,80—1,60
Migrânea sem aura < 60 anos	Gaist et al., 2014 ¹⁶	-	1,20	0,90—1,60
Migrânea sem aura ≥ 60 anos	Gaist et al., 2014 ¹⁶	-	1,10	0,90—1,40
Anormalidades da substância branca:				
Qualquer migrânea	Swartz et al., 2004 ¹⁷	7	3,90‡	2,26—6,72
Sem comorbidades	Swartz et al., 2004 ¹⁷	4	4,14‡	2,05—8,37
Comorbidades	Swartz et al., 2004 ¹⁷	3	3,56‡	1,51—8,42
Migrânea com aura	Bashir et al., 2013 ¹⁹	4	1,68‡	1,07—2,65
Migrânea sem aura	Bashir et al., 2013 ¹⁹	4	1,34	0,96—1,87
Lesão semelhantes ao infarto cerebral:				
Migrânea com aura	Bashir et al., 2013 ¹⁹	2	1,07	0,87—1,33
Migrânea sem aura	Bashir et al., 2013 ¹⁹	2	0,76	0,56—1,03

* Número de estudos incluídos para a análise agrupada (“1” indica que a estimativa do risco não é baseada em metanálise porque só havia um estudo disponível e “—” indica que a estimativa do risco foi retirada de um artigo original de pesquisa e não de uma revisão sistemática).

† Peng et al.¹⁵ estratificou a idade como > 45 anos ou ≤ 45 anos.

‡ Significante estatisticamente (valor de $p < 0,05$).

Tabela 4 – Estimativas de risco de doenças cardíacas isquêmicas estratificadas por subtipos de migrânea e sexo.

Eventos	Referência	N*	Risco estimado	IC 95%
Doença cardíaca isquêmica no geral:				
Qualquer migrânea	Sacco et al., 2015 ²⁰	4	1,48	0,94—2,33
Infarto do miocárdio:				
Qualquer migrânea	Schürks et al., 2009 ¹¹	8	1,12	0,95—1,32
	Sacco et al., 2015 ²⁰	10	1,33‡	1,08—1,64
Qualquer migrânea, mulheres	Schürks et al., 2009 ¹¹	3	1,14	0,75—1,73
	Sacco et al., 2015 ²⁰	5	1,67‡	1,36—2,06
	Kurth et al., 2016 ¹⁴	-	1,39‡	1,18—1,64
Qualquer migrânea, homens	Schürks et al., 2009 ¹¹	3	1,15	0,81—1,64
	Sacco et al., 2015 ²⁰	5	1,48	0,89—2,45
Migrânea com aura	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	2,08‡	1,30—3,31
	Sacco et al., 2015 ²⁰	2	2,61‡	1,86—3,65
Migrânea sem aura	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	1,22	0,73—2,05
	Sacco et al., 2015 ²⁰	2	1,41	0,81—2,45
Angina:				
Qualquer migrânea	Schürks et al., 2009 ¹¹	3	1,29‡	1,12—1,47
	Sacco et al., 2015 ²⁰	5	1,29‡	1,17—1,43
Qualquer migrânea, mulheres	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	1,47‡	1,17—1,86
	Sacco et al., 2015 ²⁰	3	1,38‡	1,17—1,63
Qualquer migrânea, homens	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	1,15	0,99—1,33
	Sacco et al., 2015 ²⁰	2	1,44	0,84—2,46
Migrânea com aura	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	1,71‡	1,16—2,53
	Sacco et al., 2015 ²⁰	3	2,94‡	1,59—5,43
Migrânea sem aura	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	1,12	0,75—1,66
	Sacco et al., 2015 ²⁰	3	1,45‡	1,06—2,00
Revascularização miocárdica:				
Qualquer migrânea	Sacco et al., 2015 ²⁰	3	1,11	0,87—1,40
Qualquer migrânea, mulheres	Sacco et al., 2015 ²⁰	2	1,09	0,66—1,80
Angina e revascularização miocárdica:				
Qualquer migrânea, mulheres	Kurth et al., 2016 ¹⁴	-	1,73‡	1,29—2,32

* Número de estudos incluídos para a análise agrupada (“1” indica que a estimativa do risco não é baseada em metanálise porque só havia um estudo disponível e “—” indica que a estimativa do risco foi retirada de um artigo original de pesquisa e não de uma revisão sistemática).

‡ Significante estatisticamente (valor de $p < 0,05$).

Tabela 5 – Estimativas de risco de outras comorbidades vasculares estratificadas por subtipo de migrânea, sexo e idade.

Eventos	Referência	N*	Risco estimado	IC 95%
Dissecção arterial cervical:				
Qualquer migrânea	Rist et al., 2011 ²⁵	5	2,06‡	1,33—3,19
	Metso et al., 2012 ³⁷	-	1,51‡	1,15—1,99
	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	1,44‡	1,11—1,88
Qualquer migrânea, mulheres	Rist et al., 2011 ²⁵	2	2,10‡	1,27—3,47
	Metso et al., 2012 ³⁷	-	1,40	0,94—2,08
	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	1,30	0,92—1,85
Qualquer migrânea, homens	Rist et al., 2011 ²⁵	2	2,18‡	1,38—3,45
	Metso et al., 2012 ³⁷	-	1,68‡	1,14—2,49
	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	1,48‡	1,01—2,18
Qualquer migrânea, ≤ 39 anos	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	1,54‡	1,08—2,21
Qualquer migrânea, > 39 anos	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	1,18	0,82—1,70
Migrânea com aura	Rist et al., 2011 ²⁵	5	1,50	0,76—2,96
	Metso et al., 2012 ³⁷	-	0,83	0,57—1,20
	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	0,80	0,49—1,29
Migrânea com aura, mulheres	Metso et al., 2012 ³⁷	-	0,84	0,51—1,40
	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	0,89	0,50—1,59
Migrânea com aura, homens	Metso et al., 2012 ³⁷	-	0,77	0,44—1,36
	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	0,60	0,26—1,42
Migrânea com aura, ≤ 39 anos	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	1,04	0,56—1,93
Migrânea com aura, > 39 anos	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	0,55	0,26—1,15
Migrânea sem aura	Rist et al., 2011 ²⁵	5	1,94‡	1,21—3,10
	Metso et al., 2012 ³⁷	-	2,09‡	1,46—2,99
	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	1,74‡	1,30—2,33
Migrânea sem aura, mulheres	Metso et al., 2012 ³⁷	-	1,52	0,93—2,49
	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	1,53‡	1,04—2,25
Migrânea sem aura, homens	Metso et al., 2012 ³⁷	-	3,09‡	1,79—5,31
	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	1,99‡	1,31—3,04
Migrânea sem aura, ≤ 39 anos	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	1,82‡	1,22—2,71
Migrânea sem aura, > 39 anos	De Giuli et al., 2017 ³⁸	-	1,55‡	1,04—2,31
Doença arterial periférica				
Qualquer migrânea	Jurno et al., 2010 ²⁹	-	3,90‡	1,20—12,68
Tromboembolismo venoso:				
Qualquer migrânea, > 55 anos†	Schwaiger et al., 2008 ³²	-	2,26‡	1,36—3,75 [§]
	Peng et al., 2016 ³³	-	1,12	0,92—1,35
Migrânea com aura	Peng et al., 2016 ³³	-	2,42‡	1,40—4,90
Migrânea sem aura	Peng et al., 2016 ³³	-	0,81	0,55—1,20

* Número de estudos incluídos para a análise agrupada (“1” indica que a estimativa do risco não é baseada em metanálise porque só havia um estudo disponível e “—” indica que a estimativa do risco foi retirada de um artigo original de pesquisa e não de uma revisão sistemática).

† A estimativa de risco foi calculada.

‡ Significante estatisticamente (valor de $p < 0,05$).

Tabela 6 – Estimativas de risco de mortalidade por todas as causas e causas vasculares estratificadas por subtipo de migrânea e sexo.

Eventos	Referências	N*	Risco estimado	IC 95%
Mortalidade por todas as causas:				
Qualquer migrânea	Schürks et al., 2011 ³⁴	5	0,90	0,71—1,16
	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	0,94	0,86—1,02
Qualquer migrânea, mulheres	Schürks et al., 2011 ³⁴	5	0,88	0,69—1,12
Qualquer migrânea, homens	Schürks et al., 2011 ³⁴	3	0,97	0,76—1,23
Migrânea com aura	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	1,18	0,93—1,48
Migrânea sem aura	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	0,91	0,83—1,00
Mortalidade por doença cardiovascular:				
Qualquer migrânea	Schürks et al., 2009 ¹¹	5	1,03	0,79—1,34
	Schürks et al., 2011 ³⁴	6	1,09	0,89—1,32
	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	0,88	0,76—1,01
Qualquer migrânea, mulheres	Schürks et al., 2009 ¹¹	2	1,60‡	1,06—2,42
	Schürks et al., 2011 ³⁴	3	1,23‡	1,02—1,48
	Kurth et al., 2016 ¹⁴	-	1,37‡	1,02—1,83
	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	1,03	0,86—1,23
Qualquer migrânea, homens	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	1,07	0,80—1,43
	Schürks et al., 2011 ³⁴	2	1,25‡	1,00—1,55
	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	0,74	0,58—0,94
Migrânea com aura	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	2,33‡	1,21—4,51
	Schürks et al., 2011 ³⁴	2	1,57	0,89—2,78
	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	1,17	0,80—1,72
Migrânea com aura, mulheres	Schürks et al., 2011 ³⁴	2	1,54	0,80—2,94
	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	1,39	0,89—2,17
Migrânea com aura, homens	Schürks et al., 2011 ³⁴	1	1,42‡	1,20—1,68
	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	0,88	0,42—1,87
Migrânea sem aura	Schürks et al., 2009 ¹¹	1	1,06	0,46—2,45
	Schürks et al., 2011 ³⁴	2	1,10	0,91—1,33
	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	0,85‡	0,73—0,97
Migrânea sem aura, mulheres	Schürks et al., 2011 ³⁴	2	1,09	0,86—1,38
	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	0,97	0,80—1,18
Migrânea sem aura, homens	Schürks et al., 2011 ³⁴	1	1,14	0,83—1,57
	Åsberg et al., 2016 ³⁶	-	0,72‡	0,56—0,93
Mortalidade por doença coronariana:				
Qualquer migrânea	Schürks et al., 2011 ¹⁶	3	0,95	0,57—1,60
Qualquer migrânea, mulheres	Sacco et al., 2015 ²⁰	2	1,13	0,93—1,36
	Schürks et al., 2011 ³⁴	2	1,13	0,93—1,37
Qualquer migrânea, homens	Sacco et al., 2015 ²⁰	2	0,94	0,41—2,13
	Schürks et al., 2011 ³⁴	2	0,94	0,41—2,14
Migrânea com aura	Schürks et al., 2011 ³⁴	2	1,29‡	1,12—1,50
Migrânea com aura, mulheres	Schürks et al., 2011 ³⁴	2	1,26	0,85—1,86
Migrânea com aura, homens	Schürks et al., 2011 ³⁴	1	1,43‡	1,18—1,74
Migrânea sem aura	Schürks et al., 2011 ³⁴	2	0,88	0,37—2,08
Migrânea sem aura, mulheres	Schürks et al., 2011 ³⁴	2	0,87	0,38—2,00
Migrânea sem aura, homens	Schürks et al., 2011 ³⁴	1	1,12	0,76—1,65
Mortalidade por AVC:				
Qualquer migrânea	Schürks et al., 2011 ³⁴	-	1,30‡	1,05—1,61
Migrânea com aura	Schürks et al., 2011 ³⁴	-	1,40‡	1,10—1,78
Mortalidade por AVC hemorrágico:				
Migrânea com aura, mulheres	Schürks et al., 2011 ³⁴	-	3,56‡	1,23—10,31

* Número de estudos incluídos para a análise agrupada (“1” indica que a estimativa do risco não é baseada em metanálise porque só havia um estudo disponível e “—” indica que a estimativa do risco foi retirada de um artigo original de pesquisa e não de uma revisão sistemática).

‡ Significante estatisticamente (valor de $p < 0,05$).

3 HIPÓTESES

- A migrânea está associada com maior ocorrência de marcadores de doença arterial.
- A apneia obstrutiva do sono está associada com maior ocorrência e mais gravidade da cefaleia quando comparadas aos pacientes sem apneia.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a associação entre a ocorrência de migrânea e a identificação de marcadores de doença arterial em mulheres de meia-idade.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar a existência de associação entre o diagnóstico de migrânea e a ocorrência de espessamento da camada íntima-média das artérias carótidas;
- Estudar a existência de associação entre o diagnóstico de migrânea e a ocorrência de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas;
- Estudar a existência de associação entre o diagnóstico de migrânea e a ocorrência de rigidez arterial na aorta;
- Estudar a existência de correlação entre a gravidade da migrânea e os marcadores de dano arterial;
- Comparar as características clínicas das cefaleias referidas pelas mulheres de meia-idade estratificadas pelo diagnóstico de apneia obstrutiva do sono;
- Estudar a existência de correlação entre os parâmetros de gravidade da apneia obstrutiva do sono e a gravidade da cefaleia.

5 MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO

Esse é um estudo de corte transversal, observacional e analítico. O estudo foi realizado em duas fases: na primeira fase, o objetivo era avaliar prevalência e fatores de risco de aterosclerose de carótidas em mulheres de meia-idade, e na segunda fase, o objetivo é avaliar a associação entre fatores de risco cardiovascular e aterosclerose sistêmica no mesmo grupo.

5.2 LOCAL DO ESTUDO

Todas as participantes, provenientes da cidade de Recife, Pernambuco, Brasil, são acompanhadas clinicamente em dois centros de referência, especializados no atendimento do climatério, para mulheres de meia-idade: o Ambulatório do Climatério, Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros da Universidade de Pernambuco (UPE), e do Ambulatório Especializado da Mulher da Prefeitura da Cidade de Recife.

As avaliações e exames complementares foram realizados no Ambulatório de Cardiologia do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) e no Ambulatório de Cefaleias, Serviço de Neurologia, do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, incluídos no Complexo Hospitalar da UPE. A complementação da análise de dados ultrassonográficos foi realizada no Laboratório de USG do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

5.3 POPULAÇÃO

5.3.1 Critérios de Inclusão

Mulheres com idade entre 45 e 65 anos, regularmente acompanhadas nos serviços especializados em climatério e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; Apêndice E).

5.3.2 Critérios de Exclusão

Participantes com relato de eventos cardiovasculares prévios, queixa de angina do peito, sinais de insuficiência cardíaca, doença hepática, doença renal ou doenças reumatológicas, gestantes, uso de corticóides, dispositivo intrauterino, contraceptivos hormonais no último ano ou dieta rica em soja nos últimos dois meses e sinais de doença aguda.

5.3.3 Amostragem

Na primeira fase (Apêndice A), um tamanho de amostra de 780 mulheres foi estimado com base na população feminina na faixa etária de 45 a 65 anos no ano de 2008, de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, e na prevalência de aterosclerose na população geral.

Foram consecutivamente recrutadas 1.315 mulheres no período de outubro de 2009 a outubro de 2011. Foram incluídas 823 participantes que preencheram os critérios de elegibilidade. Os resultados dessa fase, que mostraram alta prevalência de aterosclerose carotídea associada com os fatores de risco clássicos, se encontram em fase de publicação.⁴²

Na segunda fase (Apêndice A), as mulheres foram convidadas para participar de três braços do estudo inicial, realizados paralelamente, para avaliação da associação de outros fatores de risco com aterosclerose sistêmica. Dois desses estudos, já concluídos, mostraram associação entre AOS e aterosclerose sistêmica.^{58,59}

Essa tese é o resultado do terceiro braço do estudo (Apêndice A). Foi estimado um tamanho mínimo de amostra com 168 mulheres, com base na necessidade de pelo menos dez casos para cada variável explanatória incluída em modelos de regressão múltipla para estudos de associação. Então, seria necessário entre 10—14 fatores para estudar a associação entre migrânea e aterosclerose sistêmica. O cálculo também levou em conta a possibilidade aceitável de perdas de até 20%.

Foram recrutadas consecutivamente 304 mulheres no período de maio de 2011 a junho de 2012 (Figura 1). Foram excluídas 27 mulheres e 277 participantes, que concordaram em assinar o TCLE, foram incluídas nesse estudo (Apêndice F).

5.4 AVALIAÇÕES

5.4.1 Banco de Dados

Todas as informações coletadas nos estudos anteriores foram inseridas em um mesmo banco de dados, através de dupla-entrada para validação, composto por dados sócio-demográfico, clínicos e laboratoriais. Os resultados dos exames complementares, realizados subsequentemente, foram incluídos em bancos de dados auxiliares e interligados com o banco principal.

As informações sócio-demográficos foram coletados na entrevista inicial, realizada por uma cardiologista utilizando-se um questionário semiestruturado. Os dados, que foram registrados no banco, incluíam: idade, cor da pele, renda familiar mensal, escolaridade, diagnóstico de HAS, DM, dislipidemia ou tratamento específica para cada uma dessas

doenças, sedentarismo, história familiar de DCV em parentes de primeiro grau, com idade abaixo de 55 anos para homens e 60 anos para mulheres.

Também foi realizado exame físico geral e as informações foram registrados no banco de dados. Nesse exame foram realizadas medidas antropométricas com a participante em pé, braços pendentes, descalça com os calcanhares unidos e com o mínimo de roupas possível ou sentada em ambiente confortável.

O peso e a altura foram aferidos em balança mecânica, com capacidade para 150kg e graduações de 100g, e estadiômetro, com escala de 2m e graduações de 0,5cm (Welmy[®]; São Paulo, Brasil). O IMC foi calculado como a relação do peso com o quadrado da altura e o resultado registrado em kg/m².

A cintura abdominal foi medida na mesma postura citada com abdome relaxado, utilizando-se fita métrica de celulose não-extensível, com escala de 1,5m e graduações de 0,1cm, colocada no meio da distância entre a última costela flutuante e a crista ilíaca e aferida ao final de uma expiração normal. A medida do pescoço foi realizada nas mesmas condições com a fita métrica aplicada abaixo da proeminência laríngea, perpendicular ao eixo mais longo do pescoço.

A pressão arterial sistêmica foi aferida com a participante sentada, através da técnica oscilométrica com esfigmomanômetro digital automático (HEM 781INT; OMROM Co., Kyoto, Japão), e repetida por três vezes com intervalo de um minuto entre as medidas. A média aritmética das duas últimas medidas foi registrada como a pressão arterial individual.

Os exames laboratoriais foram realizados, seguindo padronização internacional, em amostra de sangue coletada da veia antecubital por técnico treinado, pela manhã após período de jejum de 12 horas e repouso por trinta minutos. Foram dosados e os resultados registrados no banco de dados: colesterol total, LDL, lipoproteínas de baixa densidade (HDL), triglicerídeos, hormônio folículo estimulante (FSH).

5.4.2 Ultrassonografia de Artérias Carótidas

Os exames de imagem das carótidas foram realizados na primeira fase do estudo, por um único médico radiologista experiente, devidamente treinado e certificado para realizar USG vascular, que não conhecia os detalhes das participantes ou os objetivos da pesquisa. As imagens foram adquiridas no serviço de USG do PROCAPE com a utilização de transdutor linear 12-3 MHz acoplado ao aparelho de USG de alta resolução (EnVisor ultrasound system; Philips Eletronics, Best, Holanda).

As mulheres foram posicionadas em decúbito dorsal, cabeça repousando em posição neutra e levemente lateralizada para o lado contrário ao da avaliação. O exame é iniciado na fossa supraclavicular, lateral ao músculo esternocleidomastóideo, e a imagem em corte transversal da artéria carótida comum e o sistema carotídeo é seguido até o ângulo da mandíbula.

São realizadas imagens no modo-B em corte longitudinal de 1—3 cm, distalmente na artéria carótida comum e seus ramos, com medidas de teste da EIMC realizadas no pico da onda R do ritmo cardíaco no eletrocardiograma, repetidas por seis ciclos cardíacos.^{90,96} Todas as imagens foram gravadas em formato digital DICOM (*digital imaging and communications in medicine*).

As imagens foram analisadas no InCor, FMUSP, de forma automatizada e conduzida por um único médico experiente, que também não teve acesso às informações do estudo, utilizando o programa de computador *QLAB-Intima Media Thickness* (Philips Eletronics, Best, Holanda), que realiza mais de cem medições da EIMC em segmento de 10mm, selecionado distalmente na parede posterior da carótida comum, abaixo do bulbo carotídeo.

As médias das seis medidas da EIMC com melhor qualidade de cada carótida são fornecidas juntamente com a média bilateral, indicando a medida da EIMC individual. A média combinada das duas artérias tem maior reprodutibilidade.^{90,96}

Também foram registradas a presença de placas ateroscleróticas, indicadas por qualquer protrusão luminal da EIMC $\geq 1,5\text{cm}$ ou 50% acima da medida da EIMC circunjacente, correspondendo a protrusão $\geq 0,5\text{cm}$ acima da superfície interna da artéria, e que permanecia inalterada em pelo menos duas incidências de insonação.^{87,90,96}

A varredura dos vasos cervicais para pesquisa de placas adicionais é realizada desde a região supraclavicular e acompanhando o trajeto das artérias subclávias e dos sistemas carotídeos de cada lado.^{90,96}

5.4.3 Avaliação Neurológica

Antes da realização dos demais exames complementares, todas as pacientes foram avaliadas por neurologista experiente no diagnóstico e tratamento de cefaleias. As participantes foram submetidas à anamnese e ao exame neurológico de rotina.

A entrevista foi realizada com a utilização de questionário semiestruturado (Apêndice B), organizado pelo diagnóstico dos tipos de cefaleias primárias mais comuns de acordo com os critérios da terceira edição da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-3 beta),³ para tentar identificar a coexistência de mais de um tipo de cefaleia.

Foram registrados no banco de dados desse estudo as seguintes características: ocorrência de cefaleia de forma geral e no último ano, tempo desde a primeira crise de cefaleia, número de dias com cefaleia nos últimos 3 meses, horário preferencial de ocorrência e duração da cefaleia, tipo e frequência de uso de medicamentos analgésicos, além de ocorrência e tipo dos sintomas de aura.

Quanto as características clínicas da cefaleia, foram registrados a lateralidade e qualidade da dor, ocorrência de náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia, osmofobia, sintomas autonômicos ou agravamento da dor com atividade física de rotina.

A intensidade da dor foi registrada de forma subjetiva, como o grau de incapacidade relacionada a cefaleia, e também graduada objetivamente com uma escala numérica analógica (ENA), variando de 1—10 pontos, com relação direta e crescente com a dor.

O grau de comprometimento da qualidade de vida foi avaliado com a aplicação do teste de impacto da cefaleia de 6-itens (HIT-6), questionário estruturado, traduzido e validado em português brasileiro, com seis itens (Anexo 7). A pontuação varia de 36—78 pontos, indicando diretamente a gravidade da incapacidade relacionada à cefaleia.^{141—143}

Todas essas características foram utilizadas para classificar o diagnóstico da cefaleia de cada participante de acordo com os critérios da ICHD. Foram registrados os diagnósticos de migrânea, MA, MO, migrânea crônica, CTT e cefaleia por uso excessivo de medicamentos analgésicos.

As pacientes responderam ainda a escala de ansiedade e depressão hospitalar (EADH), questionário estruturado, traduzido e validado em português brasileiro, que contém 14 questões, sendo metade delas para cada transtorno (Anexo 8). A pontuação é realizada de forma separada respectivamente para as subescalas de ansiedade (EADHa) e depressão (EADHd), cada uma delas variando de 0—21 pontos.^{144—147}

5.4.4 Avaliação da Velocidade da Onda de Pulso

A tonometria por aplanção (Complior SP; Artech-Medical Co., Saint-Quentin-Fallavier, França) foi realizada na segunda fase do estudo, por um único cardiologista experiente e devidamente treinado, que desconhecia detalhes da avaliação neurológica, no Ambulatório de Cardiologia do PROCAPE. As participantes foram avaliadas em decúbito dorsal, após repouso para estabilização da frequência cardíaca.

Os sensores são colocados no ponto de maior pulsação identificada pela palpação das artérias carótida no pescoço e femoral na região inguinal do mesmo lado. As medidas da distância entre os sensores e da pressão arterial sistólica antes do início do exame e inseridos em programa específico no próprio aparelho. O registro das ondas de pressão de pulso é feito automaticamente.

A VOP é calculada pelo aparelho como a relação entre a distância linear entre os dois sensores, medida com fita métrica não-extensível, e a diferença de tempo entre o registro das ondas de pulso nos dois pontos. A média de três medidas consecutivas foi registrada como a VOP individual.

5.4.5 Estudo do Sono

Um estudo de poligrafia portátil foi realizado em todas as participantes na segunda fase do estudo, avaliado por um único médico experiente, devidamente treinado e certificado em diagnóstico das doenças do sono, que desconhecia as informações da avaliação neurológica.

O exame foi realizado no Laboratório do Sono do PROCAPE utilizando-se um aparelho de poligrafia portátil digital (Embletta PDS; ResMed, Reykjavik, Islândia), com monitorização da posição corporal, ronco, frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio medidas por oximetria de pulso, fluxo de ar medido por cânula nasal de pressão, movimentos torácicos e abdominais durante a respiração medidos por cintas de impedância.

O aparelho foi instalado e checado por técnico treinado antes do início do registro, ligado na hora de dormir e desligado pela manhã ao acordar. Exames com qualidade ruim de registro foram repetidos uma vez. Os parâmetros são medidos por tempo de registro.

Foram avaliados, em programa de computador próprio do aparelho, o número de eventos respiratórios obstrutivos, definidos como apneia, redução $> 90\%$ do fluxo de ar nasal por $> 10s$, ou hipopneia, redução $> 50\%$ do fluxo aéreo com queda $\geq 4\%$ na saturação de oxigênio por $> 10s$.^{56,57}

O índice de apneia-hipopneia (IAH) é calculado como a relação entre o número de eventos e o tempo total de registro. São avaliados ainda a saturação mínima e média, o tempo total com saturação $< 90\%$ e o índice de dessaturação do oxigênio (IDO), como sendo a relação entre o número de dessaturações por tempo de registro.

5.4.6 Definição das variáveis

As unidades de medida e a categorização das variáveis numéricas está demonstrada na Tabela 1. As definições adotadas por esse estudo estão discriminadas abaixo:

5.4.6.1 Desfechos:

- Espessamento médio-intimal de carótidas: representa doença difusa das artérias carótidas, indicada por medida da EIMC $> 0,9\text{mm}$.^{67,69,96}
- Placas ateroscleróticas de carótidas: representa doença focal das artérias carótidas, indicada pela presença de protrusão luminal da EIMC $\geq 1,5\text{cm}$ ou 50% acima da medida da EIMC circunjacente, correspondendo a protrusão $\geq 0,5\text{cm}$ acima da superfície interna da artéria, em qualquer quantidade.^{67,69,87,96}
- Rigidez arterial central: representa perda de elasticidade e enrijecimento das paredes da aorta e seus grandes ramos com aumento da pressão de pulso central, indicada por medida da VOP $\geq 10\text{m/s}$.^{67,69,71}

5.4.6.2 Outras Variáveis:

- Cefaleia: qualquer processo doloroso recorrente acometendo o segmento cefálico acima da linha orbito medial e acompanhada por qualquer grau de prejuízo.³
- Migrânea: cefaleia com características específicas, habitualmente unilateral, pulsátil, moderada a forte intensidade e acompanhada por outros sintomas, e definida de acordo com os critérios da ICHD.³
- Migrânea com aura: crises de sintomas neurológicos transitórios que antecedem ou acompanham uma crise de cefaleia da migrânea, mas que pode ocorrer sem cefaleia concomitante, definida de acordo com os critérios da ICHD (Quadro 1, página 19).³
- Migrânea crônica: crises de cefaleia com características de migrânea, pelo menos no início, que ocorrem ≥ 15 dias/mês por > 3 meses, definida de acordo com os critérios da ICHD (Quadro 2, página 20).³
- Cefaleia do tipo tensional: cefaleia com características pouco específicas, habitualmente bilateral, não-pulsátil e sem sintomas associados, de acordo com os critérios da ICHD (Quadro 3, página 24).³

- Cefaleia por uso excessivo de medicamentos analgésicos: cefaleia crônica associada com evidente uso de medicamentos para tratamento agudo da dor, de acordo com os critério da ICHD (Quadro 4, página 25).³
- Cefaleia matinal: cefaleia que já está presente ao acordar do sono noturno.¹¹⁶
- Cefaleia com padrão migranoso: cefaleia com um conjunto de características semelhantes à migrânea, de acordo com os critérios da ICHD, considerados como uma síndrome clínica que pode ter uma causa bem definida, sendo então definida com cefaleia secundária.
- Cefaleia pulsátil: cefaleia que predominantemente apresenta qualidade pulsante, com intensificação rítmica da dor, geralmente acompanhando os batimentos cardíacos, e deve ser diferenciada das cefaleia não-pulsáteis que habitualmente são mal caracterizadas, apresentando mais frequentemente qualidade em aperto ou tensão e com o padrão da CTT.³
- Cefaleia unilateral: cefaleia que em todas ou na maioria das crises é localizada de um lado só da cabeça, sem cruzar a linha média do crânio, podendo alternar o lado e ocupar todo ou parte do hemicrânio.³
- Fotofobia: maior sensibilidade à luz.³
- Fonofobia: maior sensibilidade aos sons.³
- Osmofobia: maior sensibilidade aos cheiros.
- Características autonômicas: conjunto de sinais ou sintomas, referidos pelo paciente ou observado por terceiros, que acontecem por instabilidade do sistema nervoso autonômico, habitualmente incluindo hiperemia conjuntival, lacrimejamento, rinorreia, congestão nasal, sudorese facial, miose, ptose, edema palpebral, dentre outros, especialmente relacionados com algumas formas de cefaleia e acontecendo de forma uni e ipsilateral à dor.³
- Duração da crise de cefaleia: tempo decorrido desde o início dos sintomas até sua resolução completa, com ou sem tratamento.³
- Cefaleia de longa duração: cefaleia com duração ≥ 4 horas.
- Intensidade da cefaleia: grau de incômodo que a dor causa, percebido pelo paciente e referido de forma subjetiva (leve, moderada ou forte) ou objetivamente graduada utilizando-se escalas visuais ou numéricas, que variam de 0 (sem dor) a 10 (dor percebido com o máximo de incômodo possível) com intervalos de 1 ponto, sendo: dor leve = 1—3 pontos, dor moderada = 4—7 pontos e dor forte > 7 pontos.

- Frequência da cefaleia: número total de dias com cefaleia em um mês, habitualmente registrada como a média dos últimos 3 meses.³
- Cefaleia frequente: cefaleia que ocorre por quatro ou mais dias por mês, podendo ser graduada de baixa a alta, nesse estudo consideramos como cefaleia frequente ≥ 10 dias/mês.
- Cefaleia crônica: cefaleia recorrente com frequência muito alta ≥ 15 dias por mês por pelo menos 3 meses.³
- Impacto da cefaleia na qualidade de vida: grau de incapacidade causada pela cefaleia na vida do paciente, pode ser referida subjetivamente ou graduada com a utilização de escalas, nesse estudo utilizamos o HIT-6 (Anexo 7), questionário estruturado, traduzido e validado para uso no Brasil, cuja pontuação varia de 36—78 pontos, sendo que nenhum ou pouco impacto < 49 pontos, impacto leve < 55 pontos, impacto moderado = 56—59 pontos e impacto grave > 60 pontos, mas nesse estudo consideramos como importante impacto o HIT-6 > 55 pontos.^{142,143}
- Ansiedade: presença de sintomas ansiosos definidos pela subescala EAHDa > 8 pontos (Anexo 8).¹⁴⁴
- Depressão: presença de sintomas depressivos definidos pela subescala EAHDd > 8 pontos (Anexo 8).¹⁴⁴
- Roncos: eventos sonoros produzidos durante o sono pela vibração das estruturas das vias aéreas superiores parcialmente obstruídas durante a inspiração, referido por observadores ou percebido pelo paciente como episódios de despertar noturno com sensação de sufocamento, habitualmente associados com a AOS.¹¹⁶
- Índice de apneia-hipopneia (IAH): número de eventos respiratórios obstrutivos por hora de monitorização durante o estudo do sono e que persistem por pelo menos 10 segundos, definidos como apneia (obstrução do fluxo aéreo $> 90\%$) ou hipopneia (obstrução $> 50\%$ com dessaturação do oxigênio $\geq 4\%$).
- Índice de dessaturação do oxigênio (IDO): número de eventos por hora de monitorização durante o estudo do sono e que persistem por pelo menos 10 segundos, caracterizados por dessaturação do oxigênio $\geq 4\%$.
- Apneia obstrutiva do sono (AOS): episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, diagnosticada por estudo do sono de acordo com os critérios da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (Quadro 6, página 44), definida pelo IAH > 5 eventos por hora com sintomas ou IAH > 15 eventos por hora

isoladamente, graduada em leve (IAH = 5—15), moderada (IAH = 15—30) ou grave (IAH > 30 pontos) e podendo ser igualmente caracterizada pelo índice de dessaturação, que em conjunto com o IAH representam parâmetros de gravidade da AOS.¹¹⁶

- Cefaleia da apneia do sono (CAS): cefaleia crônica causada pela AOS, definida por critérios temporais ou clínicos de acordo com a ICHD (Quadro 7, página 46).³
- Cor da pele: referida pelo paciente, pode ser graduada de variadas formas, nesse estudo utilizamos a gradação branca, parda e negra.
- Baixa escolaridade: duração da educação formal < 8 anos.
- Baixa renda familiar: renda familiar mensal < 2 salários mínimos.
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS): diagnóstico ou tratamento específico prévio referido pelo paciente, corroborado por pressão arterial (PA) sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg.^{50,148,149}
- Diabetes mellitus: diagnóstico ou tratamento específico prévio referido pelo paciente.
- Dislipidemia: diagnóstico ou tratamento específico prévio referido pelo paciente, corroborado por níveis de colesterol total > 200 mg/dL, LDL > 130mg/dL, HDL < 50mg/dL (mulheres) ou triglicerídeos > 150mg/dL.^{50,150}
- Obesidade: índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².^{50,149}
- Obesidade abdominal: circunferência da cintura ≥ 80 cm, parâmetro para mulheres sul-americanas.^{50,149}
- Doenças cardiovasculares (DCVs): qualquer evento vascular, incluindo DAC, IAM, angina do peito, AVC, infarto cerebral isquêmico (AVCI), infarto cerebral hemorrágico (AVCH), AIT, vasculopatia retiniana, DAP, TEV, DACe ou morte súbita de causa presumivelmente vascular.^{35,38}
- História familiar de DCV: relato de DCV em parentes de primeiro grau < 55 anos para homens e < 60 anos para mulheres.⁵⁰
- Escore de risco de Framingham (ERF): algoritmo especificado por sexo para cálculo do risco de DCV em 10 anos, baseado na soma de pontos por cada fator de risco clássico (Anexo 9).^{50,53}
- Alto risco cardiovascular: risco de DCV em 10 anos > 10% para mulheres, conforme definido pelo ERF ≥ 13 pontos (Anexo 9).^{50,53}

Tabela 1 – Medidas e categorização padronizadas para o estudo.

Variáveis	Medida	Categorização
Idade	Anos	≥ 55 ; < 55 anos
Cor da pele	—	Branca; parda ou negra
Renda mensal	salários-mínimos	≥ 2 ; < 2 salários-mínimos
Escolaridade	anos de estudo	≥ 8 ; < 8 anos de estudo
Peso	kg	—
Altura	m	—
Índice de massa corporal (IMC)	kg/m ²	≥ 30 kg/m ² ; < 30 kg/m ²
Cintura abdominal (mulheres sul-americanas)	cm	≥ 80 cm; < 80 cm
Circunferência cervical	cm	—
Pressão arterial sistêmica (PA)	mmHg	≥ 140 mmHg e ≥ 90 mmHg; < 140 mmHg e < 90 mmHg
Frequência mensal de cefaleia	dias	≥ 15 dias; ≥ 10 dias; < 10 dias
Duração da cefaleia	h	≥ 4 hs; < 4 hs
Intensidade da cefaleia	pontos	≥ 7 pontos; 4—7 pontos; < 4 pontos
Impacto da cefaleia na qualidade de vida (HIT-6)	pontos	> 55 pontos; ≤ 55 pontos
Sintomas ansiosos (EADHa)	pontos	≥ 8 pontos; < 8 pontos
Sintomas depressivos (EADHd)	pontos	≥ 8 pontos; < 8 pontos
Espessura médio-intimal de carótidas (EIMC)	mm	$> 0,9$ mm; $\leq 0,9$ mm
Velocidade da onda de pulso	m/s	≥ 10 m/s; < 10 m/s
Índice de apneia-hipopneia	eventos/hora	≥ 5 eventos/hora; < 5 eventos/hora
Índice de dessaturação do oxigênio	eventos/hora	≥ 5 eventos/hora; < 5 eventos/hora
Hormônio folículo-estimulante	mg/dL	—
Colesterol total	mg/dL	≥ 200 mg/dL; < 200 mg/dL
Lipoproteínas de alta densidade (HDL) (mulheres)	mg/dL	< 50 mg/dL; ≥ 50 mg/dL
Lipoproteína de baixa densidade (LDL)	mg/dL	≥ 130 mg/dL; < 130 mg/dL
Triglicerídeos	mg/dL	≥ 150 mg/dL; < 150 mg/dL
Escore de risco de Framingham (mulheres)	pontos	≥ 13 pontos; < 13 pontos
Risco cardiovascular em 10 anos (mulheres)	%	$\geq 10\%$; $< 10\%$

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados para esse estudo foram tabulados e validados por dupla-entrada no programa de computador Microsoft Office Excel 2011, versão 14.6.5 (Microsoft Co., Redmond, Estados Unidos da América). O pacote estatístico SPSS Statistics versão 23.0 (IBM; Nova Iorque, Estados Unidos da América) foi utilizado para as análises.

Os dados estão apresentados como números absolutos e percentuais, para as variáveis nominais, tanto para a apresentação da população como todo, quanto para caracterização de subgrupos. A normalidade dos dados das variáveis contínuas foi testado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e, como todas elas apresentavam distribuições não-normais, estão apresentadas como mediana $\pm$ intervalo interquartil.

Os dados perdidos foram manejados automaticamente nas análises pelo método de exclusão de pares (*pairwise*).

Os vários subgrupos de diagnóstico foram comparados e significância das associações foi analisada com o teste do qui-quadrado ou o teste-U de Mann-Whitney, de acordo com o tipo de variável, para amostras independentes. As comparações englobaram os diagnósticos de qualquer migrânea, MA ou MO vs. sem migrânea e, também, da AOS ou AOS moderada-grave vs. sem apneia.

Os coeficientes de Spearman (r_s) foram calculados para avaliar a correlação entre as variáveis contínuas. Foram comparadas as medidas da EIMC e da VOP vs. duração das crises, frequência mensal e intensidade da dor para a migrânea, como parâmetros respectivamente do comprometimento arterial e da gravidade da migrânea. Mas também, os parâmetros de gravidade da AOS, como a medida do IAH e do IDO vs. os mesmos parâmetros de gravidade para todas cefaleias.

Análise multivariada por regressão logística foi realizada para identificar qualquer associação entre a migrânea e os marcadores de doença vascular. Os ajustes foram feitos para idade, baixa renda familiar e diagnóstico de AOS em conjunto com os subtipos de migrânea como variáveis explanatórias para espessamento difuso das carótidas. Idade, tratamento de DM e dislipidemia e hipertensão sistólica para placas de carótida. Mas também idade, baixa

renda familiar, hipertensão sistólica e tratamento de diabetes para rigidez arterial. A referência em todos os modelos foi o grupo sem migrânea.

As associações entre a AOS e as cefaleias também foram avaliadas da mesma forma, os modelos foram ajustados para idade, HAS, obesidade, ansiedade e depressão. A referência em todas as comparações foi o grupo sem cefaleia.

Para os modelos de análise multivariada, as variáveis explanatórias foram individualmente selecionadas por plausibilidade biológica ou quando a associação com o desfecho na análise univariada resultou em valor de $p < 0.10$. Elas foram incluídas no modelo uma de cada vez pelo método sequencial (*stepwise*). O fator era excluído do modelo se comprometesse a estabilidade, com variação $> 10\%$ no erro-padrão, que habitualmente indica colinearidade. Os resultados estão apresentados como *odds ratios* (OR) e intervalos de confiança (IC) de 95%.

Para uma confiança de 95% e poder de teste de 80%, a significância estatística foi indicada por valores de $p < 0.05$, para testes bicaudais.

7 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de pesquisa para o estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Complexo Hospitalar (Pronto Socorro Cardiológico e Hospital Universitário Oswaldo Cruz) da Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil, sob número de registro CAAE-0135.0.106.000-10.

A pesquisa seguiu as diretrizes e regulamentações de pesquisa envolvendo seres humanos contidas na Resolução nº. 196/96. As participantes foram extensivamente informadas sobre os objetivos da pesquisa, os direitos e deveres individuais, bem como da relevância social do processo de produção do conhecimento.

Em todas as fases do estudo, a autonomia das participantes foi preservada, desde a assinatura do TCLE até o momento de sua retirada, se assim fosse o seu desejo. A dignidade de cada indivíduo foi respeitada desde o momento do primeiro convite até a ampla divulgação dos resultados.

8 RESULTADOS

8.1 MANUSCRITO 1 – Migrânea e marcadores de doença arterial em mulheres de meia-idade: um estudo transversal

João Eudes Magalhães, MD, MSc [1,2]; Isly Maria Lucena de Barros, MD, PhD [3]; Rodrigo Pinto Pedrosa, MD, PhD [4]; Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho, MD, PhD [1,2,5].

Informações Institucionais:

[1] Programa de pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

[2] Serviço de Neurologia, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil.

[3] Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco, Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil.

[4] Laboratório de Sono, Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco, Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil.

[5] Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

Autor correspondente:

Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho

The Plaza Business Center

Rua General Joaquim Inácio, 830 – Sala 1412

Recife, PE, Brazil, 50070-270

pedroasampaio@gmail.com

Resumo

Introdução: a migrânea aumenta o risco de eventos cardiovasculares, mas a relação com a disfunção vascular é incerta. Esse estudo avaliou a associação entre a migrânea e marcadores de doença arterial.

Métodos: Mulheres de meia-idade sem doenças cardiovasculares conhecidas realizaram avaliações clínica, neurológica e laboratorial, análise da velocidade de onda de pulso e ultrassonografia de artérias carótidas. As participantes foram separadas em grupos de acordo com o diagnóstico da migrânea. As associações entre migrânea e espessamento de carótida (espessura da íntima-média $> 0,9\text{mm}$), placas de carótidas ou rigidez arterial (velocidade da onda de pulso $> 10\text{m/s}$) foram avaliadas por análise multivariada.

Resultados: Esse estudo incluiu 277 mulheres, das quais 40% tinha migrânea e 17% referiu ter aura. Comparadas com as participantes sem migrânea, a migrânea com aura aumentou o risco de espessamento difuso de carótida em sete vezes (OR=7,12, IC 95% 1,05—48,49) e a migrânea sem aura está associada com menor risco de placas de carótidas (OR=0,28, IC 95% 0,08—0,99) e rigidez arterial (OR=0,39, IC 95% 0,19—0,79). Não havia correlação entre as características da migrânea e as medidas da rigidez arterial ou espessamento da carótida.

Conclusão: A migrânea com aura aumentou o risco de espessamento das carótidas, que pode indicar um achado precoce e subclínico de aterosclerose ou arteriosclerose.

Palavras-chave: migrânea; espessura da íntima-média de carótida; placas de carótidas; rigidez arterial; aterosclerose; doença cardiovascular.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte ao redor do mundo.¹ As DCVs são também a principal causa de mortes em mulheres.² A migrânea está associada com aumento do risco de doença arterial coronariana³ e cerebrovascular,⁴ e a mortalidade cardiovascular aumenta em mulheres que tem migrânea com aura (MA).⁵ Os mecanismos fisiopatológicos da relação entre a migrânea e as DCVs permanecem desconhecidos e podem incluir uma doença vascular sistêmica.

A maioria das DCVs são diretamente relacionadas com a doença vascular aterosclerótica, um processo inflamatório progressivo e lento que envolve a deposição de gordura na parede das artérias.⁶ Além disso, a arteriosclerose é um processo de disfunção vascular mais amplo, que envolve o remodelamento estrutural das artérias, determinado principalmente pelo envelhecimento vascular.⁷ No entanto, o enrijecimento vascular na arteriosclerose está intrinsecamente relacionado com o processo aterosclerótico,⁸ possivelmente representando um *continuum*.⁹

As doenças vasculares, relacionadas tanto ao processo arteriosclerótico quanto aterosclerótico, provavelmente resultam da exposição aos fatores de risco vascular ao longo da vida e os danos concomitantes ao endotélio, resultando em disfunção endotelial (DE) devido ao estresse oxidativo e predispondo às DCVs.⁶⁻⁸ Embora a relação entre estresse oxidativo e migrânea seja incerta,¹⁰ distúrbios do sono e mentais são tanto desencadeantes de migrânea quanto, possivelmente, geradores de estresse oxidativo.¹¹

A avaliação do fenótipo vascular, através da medida da velocidade da onda de pulso (VOP) e dos estudos de imagem de carótidas, dentre outros parâmetros, permite mapear os processos patológicos arteriais.⁷ A imagem das artérias carótidas usando ultrassonografia é o método não-invasivo mais amplamente utilizado para acessar marcadores estruturais de dano vascular.¹²⁻¹⁵ O espessamento das carótidas é o primeiro estágio detectável da doença aterosclerótica,¹³ mas também pode ser encontrado no envelhecimento vascular.¹² A medida da espessura íntima-média das carótidas (EIMC) é facilmente realizada por ultrassonografia e tem boa correlação com os achados histopatológicos na parede arterial.¹⁶ A imagem carotídea também permite a identificação de estágios avançados da aterosclerose, tais como placas e estenoses, e o espessamento carotídeo pode ou não estar presente.^{12,17}

Qualquer sinal de doença das carótidas é um indicador independente do risco vascular geral e de eventos cerebrovasculares.¹⁸ Aumento da EIMC é um indicador forte e

independente do risco de eventos vasculares futuros,^{13,19,20} enquanto as placas da carótida indicam independentemente eventos cardíacos¹⁸ e recorrência de DCV em pacientes com infarto cerebral (AVC) prévio.²¹ Além disso, a medida da VOP é o método mais apropriado para avaliar a rigidez arterial,^{22,23} e a identificação de VOP aumentada ajuda na melhor discriminação do risco do primeiro evento cardiovascular em jovens.^{8,22}

Entretanto, existem controvérsias na relação entre migrânea e rigidez arterial²⁴⁻²⁸ ou doença da carótidas.^{24,27-41} Consequentemente, esse estudo tem por objetivo avaliar a associação entre a migrânea e os marcadores de doença arterial, especificamente espessamento de carótidas, placas de carótidas e rigidez arterial, em mulheres de meia-idade. Além disso, correlacionar parâmetros de gravidade da migrânea com o grau de comprometimento dos marcadores de doença arterial.

Métodos

Participantes

Esse estudo transversal é um braço de uma pesquisa prévia que avaliou os fatores de risco cardiovascular em mulheres de meia-idade,⁴² do qual foram recrutadas consecutivamente sem DCV conhecida, faixa etária de 45 a 65 anos, que foram encaminhadas de dois serviços ginecológicos especializados em Recife, Brasil, entre maio de 2011 e junho de 2012. Os critérios de exclusão foram gravidez, tabagismo nos últimos 5 anos e uso de terapia hormonal ou dispositivo intrauterino.

Todas as participantes forneceram consentimento por escrito e o protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Complexo Hospitalar (Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco) da Universidade de Pernambuco em Recife, Brasil, com número de aprovação CAAE-0135.0.106.000-10.

Avaliações

As informações demográficas e médicas das participantes foram coletadas do banco de dados inicial, incluindo idade, cor da pele, escolaridade, renda familiar mensal, diagnóstico ou tratamento prévio de hipertensão arterial, diabetes ou dislipidemia, história familiar de DCV, sedentarismo, medida da pressão arterial (PA) na avaliação, circunferência da cintura e índice de massa corporal. Obesidade foi definida pelo índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Além disso, foram coletados resultados dos exames laboratoriais, incluindo colesterol

total, lipoproteínas de baixo peso molecular (HDL) e triglicerídeos, que foram examinados em uma amostra de sangue venoso coletada pela manhã após 12 horas de jejum. Também foram coletados o índice de apneia-hipopneia (IAH) dos resultados de um estudo do sono (Embletta, PDS; Medcare, Reykjavik, Islândia) realizado no laboratório do sono. Apneia obstrutiva do sono (AOS) e AOS moderada-grave foram definidas respectivamente pelo $IAH \geq 5$ e $IAH \geq 15$ eventos por hora.

O perfil de risco cardiovascular foi calculado pelo escore de risco de Framingham (ERF), que inclui idade, níveis de colesterol total e HDL, PA sistólica, tabagismo e diagnóstico de diabetes. O $ERF \geq 13$ pontos indica alto risco de DCV em 10 anos para mulheres.⁴³ Ansiedade e depressão foram avaliados com a escalar de ansiedade e depressão hospitalar e o diagnóstico foi definido por ≥ 8 pontos respectivamente em cada subescala.⁴⁴

Diagnóstico da cefaleia

Um neurologista experiente no tratamento de cefaleia, sem conhecer os resultados da avaliação vascular, entrevistou todas as participantes usando um questionário semiestruturado para avaliar a ocorrência e as características das cefaleias (duração das crises, frequência mensal e intensidade da dor), além de realizar o exame neurológico para afastar outras doenças neurológicas. A migrânea foi diagnosticada de acordo com os critérios da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD).⁴⁵ As participantes foram divididas em grupos de acordo com o diagnóstico e o grupo da migrânea foi subdividido em migrânea com aura (MA) ou sem aura (MO).

Avaliação da artéria carótida

As participantes realizaram uma ultrassonografia de alta-resolução, modo B, das carótidas (EnVisor ultrasound system com transdutor linear de 12-3 MHz; Philips Electronics, Best, Holanda), com um radiologista que não conhecia os objetivos da pesquisa. As imagens gravadas do exame de um segmento de 10mm na parede posterior da porção distal das carótidas comuns foram submetidas a medidas automatizadas por um programa de computador específico para captação de bordas (QLAB Intima-Media Thickness; Philips Electronics, Best, Holanda).

A média das seis melhores medidas da EIMC dos dois lados combinados > 0.9 mm foi usada para classificar as participantes com aumento da EIMC ou espessamento das carótidas,⁴⁶ que indica doença carotídea difusa. Qualquer espessamento focal da $EIMC \geq 1.5$

mm, ou protrusões para dentro do lúmen vascular ≥ 0.5 mm ou $\geq 50\%$ da EIMC circunjacente, foi classificado como placa de carótida,⁴⁶ que indica doença carotídea focal.

Avaliação da VOP carótido-femoral

A VOP das participantes foi calculada como a razão entre a distância (metros) entre as duas marcas cutâneas sobre as artérias carótida comum e femoral e a diferença de tempo (segundos) do início da onda de pulso aferida através de tonometria de aplanção (Complior SP; Artech-Medical Co., Paris, França), realizada por um cardiologista que desconhecia as informações sobre as cefaleias. A média de três medidas consecutivas ≥ 10 m/s foi classificada como aumento da VOP central, que indica rigidez arterial.⁴⁶

Análises estatísticas

As variáveis categóricas estão relatadas como números absolutos e frequências. Os dados contínuos são apresentados como medianas e intervalo interquartil, uma vez que todas as distribuições foram não-normais no teste de Kolmogorov-Smirnov.

O teste do qui-quadrado e o teste-U de Mann-Whitney para amostras independentes foram usados para comparar os subtipos de migrânea com o grupo sem migrânea. O coeficiente de Spearman (r_s) foi calculado para estudar a correlação entre as variáveis contínuas. Os dados perdidos foram manejados na análise pelo método de exclusão de pares.

Análise multivariada por regressão logística foi realizada para identificar qualquer associação entre a migrânea e os marcadores de doença vascular. Os ajustes foram feitos usando como variáveis explanatórias: idade, baixa renda familiar e diagnóstico de AOS para espessamento difuso das carótidas; idade, tratamento de diabetes e dislipidemia e hipertensão sistólica para placas de carótida; e idade, baixa renda familiar, hipertensão sistólica e tratamento de diabetes para rigidez arterial.

As variáveis explanatórias, individualmente selecionadas por plausibilidade biológica ou $p < 0.10$ na análise univariadas, foram sequencialmente incluídas. Foram excluídos os fatores de acordo com a estabilidade do modelo estatístico. Os resultados estão apresentados como *odds ratios* (OR) e intervalos de confiança (IC) de 95%.

A significância estatística foi considerada como sendo $p < 0.05$ bicaudal. Os dados foram analisado com o pacote estatístico SPSS versão 21.0 (IBM Corporation; Armonk, Nova Iorque, Estados Unidos da América).

Resultados

Um total de 304 mulheres foram recrutadas, mas com as perdas a amostra final incluiu 277 participantes (Figura 1). As características das participantes que não realizaram algum dos estudos vasculares não foi diferente daquelas que realizaram todas as avaliações.

A Tabela 1 mostra o número de participantes de acordo com o diagnóstico da migração e as características de cada grupo. Migração foi diagnosticada em 112 mulheres (40%) , das quais 46 (17%) tinham MA. Comparado com o grupo sem migração, mulheres com MA eram mais jovens e tinham mais hipertensão arterial e espessamento difuso da carótidas. Enquanto as mulheres com MO tinham menos placas de carótida e rigidez arterial. Ansiedade e depressão foram mais frequentes em todos os grupos de migração.

Comparando os subtipos de migração, mulheres com MA tinham mais placas de carótida do que aquelas com MO (20,5% vs. 4,7%, $p = 0,01$), mas não houve diferença na prevalência de espessamento de carótidas ou rigidez arterial.

Os resultados da análise multivariada para os marcadores de doença arterial de acordo com o diagnóstico de migração comparados com mulheres sem migração estão na Tabela 2. Foram encontrados que a MA aumenta em sete vezes o risco de espessamento difuso das carótidas, enquanto a MO está associada com menor risco de placas de carótida e rigidez arterial.

Nos pacientes sem migração, correlações positivas foram demonstradas entre as medidas da VOP e da EIMC ($r_s = 0,34$, $p < 0,001$), entre a medida da VOP e o ERF ($r_s = 0,51$, $p < 0,001$), também entre a medida da EIMC e o ERF ($r_s = 0,51$, $p < 0,001$). No entanto, nenhuma dessas correlações foi significativa em pacientes com migração.

Além disso, não encontramos correlação entre as características da migração e a medida da VOP (duração da crise: $r_s = -0,12$, $p = 0,11$; frequência mensal: $r_s = 0,04$, $p = 0,66$; intensidade da dor: $r_s = 0,005$, $p = 0,95$) ou com a medida da EIMC (duração da crise: $r_s = -0,07$, $p = 0,39$; frequência mensal: $r_s = 0,008$, $p = 0,92$; intensidade da dor: $r_s = 0,05$, $p = 0,55$).

A prevalência de placas de carótidas em pacientes sem migração foi maior quando associada com rigidez arterial ($VOP \geq 10\text{m/s} = 25\%$ vs. $VOP < 10\text{m/s} = 8\%$, $p = 0,009$). Essa associação não foi demonstrada em pacientes com migração (13% vs. 11%, $p = 0,76$).

Discussão

Nesse estudo, demonstramos que a MA está associada com aumento do risco de espessamento difuso das carótidas em mulheres de meia-idade. Por outro lado, os riscos de placas de carótida e rigidez arterial foram mais baixos nas mulheres com MO. Até onde sabemos, esse é o primeiro estudo a avaliar a prevalência de marcadores de doença arterial em pacientes com migrânea.

Escolhemos essa abordagem porque parece ser mais plausível que valores altos e anormais dos marcadores do fenótipo vascular estejam associados com alto risco individual de desenvolvimento futuro de DCVs. A avaliação dos valores médios daqueles marcadores mostra o perfil da população, mas pode não indicar o verdadeiro perfil de risco vascular individual.⁷ Dessa forma, considerar a prevalência da doença arterial foi considerada mais racional para avaliar a saúde vascular dos pacientes com migrânea do que apenas os valores médios de EIMC ou VOP.

Não encontramos diferenças na comparação das medianas da EIMC em relação ao diagnóstico da migrânea, achado similar aos resultados da maioria dos estudos prévios sobre a relação da migrânea com a medida da EIMC.^{24,27,29,34,35,37,39} O alto risco de espessamento carotídeo em associação com MA é incomparável.

O espessamento da camada íntima-média é o resultado do acúmulo de células musculares lisas formando uma nova camada subintimal. Possivelmente esse é a alteração estrutural mais precoce associada com o estresse oxidativo na arteriosclerose dos vasos de médio-calibre.^{12,47} Como existe uma correlação direta entre a medida da EIMC e as DCVs,⁴⁸ o espessamento das carótidas deve ser considerada uma doença vascular independente e não apenas um marcador substituto de risco.

Algumas evidências científicas sugerem que a EIMC aumentada e as placas carotídeas são biologicamente diferentes. As placas são fortemente influenciadas por fatores ambientais com uma história natural distinta,^{17,48} enquanto o espessamento da íntima-média parece ser mais influenciada geneticamente, podendo indicar o remodelamento não-aterosclerótico da parede arterial e um processo de envelhecimento vascular precoce.¹⁷

Embora seja possível detectar o espessamento das carótidas sem a presença de placas como um fenótipo vascular na MA, observamos uma tendência de que as mulheres com MA tinham mais placas que aquelas sem migrânea. Além disso, a prevalência de placas associadas com MA foi significativamente maior que nas mulheres com MO. Dessa forma, é razoável

concluir que o espessamento difuso encontrado nas participantes desse estudo possa subsequentemente resultar em mais placas de carótidas em associação com a MA.

Alterações na EIMC podem estar relacionadas com a disfunção endotelial,⁴⁹ que é caracterizada pela redução na vasodilatação dependente do óxido nítrico e um estado de ativação endotelial, incluindo uma tendência pró-inflamatória, proliferativa e pró-coagulante.⁵⁰ Embora muitos estudos indiquem que a função endotelial não está claramente comprometida em associação com a MA,⁴⁹ existem promissoras evidências científicas de que marcadores de ativação endotelial estariam aumentados em pacientes com migrânea.⁵¹

Ativação endotelial com alterações pró-trombóticas podem ocorrer separadas ou mesmo antes do desenvolvimento do processo aterosclerótico em pacientes com migrânea.⁵¹ Além disso, alguns marcadores de disfunção endotelial estão associados com a migrânea,^{5,52,53} da mesma forma que a associação entre migrânea e DCVs,⁵⁴ independente dos fatores de risco convencionais habitualmente relacionados com a aterosclerose. Nas participantes desse estudo, a associação entre a MA e a doença carotídea também foi independente de fatores de risco cardiovasculares o que pode indicar um mecanismo alternativo, possivelmente ativação endotelial.

Estresse oxidativo está associado com disfunção endotelial e espessamento das carótidas.⁴⁷ Também está possivelmente envolvido na fisiopatologia da migrânea,^{10,55} incluindo a associação entre estresse oxidativo e alguns desencadeantes das crises de migrânea que também são reconhecidos como fatores de risco vascular, tais como ansiedade, distúrbios do sono, alimentos pouco saudáveis e os estrógenos.¹¹

Os mecanismos envolvidos na geração da aura da migrânea podem estar associados com estresse oxidativo e alterações pró-trombóticas.^{51,55} Diante desses achados, sugerimos que o comprometimento dos sistemas de regulação da produção de espécies reativas do oxigênio, ligadas ao estresse oxidativo e levando a ativação endotelial, poderiam explicar a associação entre MA e espessamento das carótidas.

A prevalência de placas parece ser melhor para medir o grau de comprometimento aterosclerótico do que a medida da EIMC.¹⁵ A relação entre placas de carótida e migrânea não está clara, uma vez que a presença de estenoses ou placas são habitualmente consideradas critérios de exclusão.^{34,36,41} Poucos estudos mencionam esse marcadores de doença vascular avançados em pacientes com migrânea.^{30,31,36,40} Entretanto, não encontramos diferença na prevalência de placas de carótida de acordo com o diagnóstico da migrânea, o que é similar ao único estudo que claramente relatou esse marcador.³⁰

Além disso, comparando com pacientes sem migrânea, a MO esteve associada com redução no risco de placas carotídeas. A relação entre DCVs e MO é incerta, já que a MO não parece estar associada com risco de infarto do miocárdio³ ou AVC isquêmico.⁴ Nossos resultados sugerem que se a MO está realmente associada com as DCVs, a aterosclerose pode não ser a causa.

Comparando apenas as medidas da rigidez arterial, não encontramos diferenças nas medianas da VOP de acordo com o diagnóstico da migrânea, da mesma forma que foi relatado em outros estudos prévios.^{24,27} Entretanto, a MO esteve também associada com uma redução no risco de rigidez arterial comparada com os pacientes sem migrânea em nosso estudo. A medida da rigidez arterial indica as propriedades elásticas da parede das grandes artérias e o processo de enrijecimento é um marcador do envelhecimento vascular, possivelmente também relacionado com estresse oxidativo e disfunção endotelial.^{25,26}

As evidências epidemiológicas sugerem uma maior susceptibilidade dos pacientes com migrânea para eventos cerebrais do que cardíacos.³ Mais ainda, a disfunção endotelial na migrânea pode ser mais intensa em artérias cerebrais.⁴⁹ Embora nossos achados indiquem que possivelmente a migrânea não está associada com a arteriosclerose, a medida da VOP indica rigidez na aorta e pode não refletir diretamente o dano carotídeo que encontramos nas participantes com MA.

Esse estudo tem algumas limitações. O recrutamento consecutivo foi realizado para melhorar o processo de amostragem e minimizar o viés de seleção. A inclusão apenas de mulheres de meia-idade limita a generalização dos resultados, principalmente porque existem evidências científicas de taxa acelerada de progressão do espessamento da EIMC durante a transição da menopausa.⁵⁶ Além disso, viés de informação é um problema em estudos transversais. Consideramos que o viés de memória não foi um problema, uma vez que utilizamos apenas o estado atual da cefaleia para o diagnóstico de migrânea e só utilizamos métodos objetivos de avaliação dos marcadores de disfunção vascular.

Embora o desenho do estudo não seja apropriado para testar hipótese, tentamos ajustar as análises para o máximo de fatores de confusão, usando um extenso banco de dados. Tentamos incluir o máximo de fatores que pudessem interferir com a relação entre a migrânea e a disfunção vascular. Um estudo mostrou que drogas profiláticas da migrânea reduzem a VOP com apenas um mês de tratamento.²⁸ Consequentemente, não podemos descartar que algum tratamento possa ter interferido na medida da VOP ou nos outros parâmetros, porque não incluímos essa informação nas análises.

Mas também, não incluímos mulheres com DCV prévia e não podemos também descartar que os marcadores de doença arterial estão pouco representados em nossas pacientes com migrânea. Dessa forma, acreditamos que o poder do estudo em demonstrar a ligação entre MA e aterosclerose foi restrita, uma vez que espessamento carotídeo pode ser um achado precoce da doença aterosclerótica.

Os próximos estudos devem incluir amostras maiores de paciente, expandir a faixa etária, incluir homens e focar em outros parâmetros mais amplos das doenças artérias, não apenas a EIMC ou a VOP isoladamente. De qualquer forma, acreditamos ser importante usar valores referenciais racionais e estudar a prevalência da doença arterial em pacientes com migrânea.

Conclusão

Em resumo, nesse estudo encontramos que a MA aumenta o risco de espessamento difuso das carótida e a MO está associada com menor risco de placas de carótida e rigidez arterial. Dessa forma, a avaliação da EIMC parece ser um marcador útil de doença arterial em pacientes com migrânea. O espessamento das carótidas possivelmente está associado com algum mecanismo de disfunção vascular específico da migrânea. Como a ultrassonografia de carótidas é um exame simples e acessível, ele deve ser considerado na avaliação da saúde vascular na prática neurológica.

Pontos de Interesse:

- A migrânea com aura aumentou em sete vezes o risco de espessamento difuso das carótidas.
- A migrânea sem aura esteve associada com baixo risco de placas de carótida e rigidez arterial.
- Os parâmetros de gravidade da migrânea (duração das crise, frequência mensal e intensidade da dor) não se correlacionaram com as medidas da rigidez arterial ou espessura da íntima-média das carótidas.
- A prevalência de placas de carótidas foi maior em associação com a rigidez arterial apenas em pacientes sem migrânea.

Financiamento:

Esse estudo não recebeu qualquer forma de financiamento público, privado ou de entidades sem fins lucrativos.

Declaração de conflito de interesses:

Os autores declaram que não há conflitos de interesse em relação à pesquisa, autoria ou publicação desse artigo.

Referências

1. WHO (Organization). Cardiovascular diseases. [Internet]. Fact sheet. 2017 [cited 2018 Mar 15]. Available from: <http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
2. WHO (Organization). Women's health. [Internet]. Fact sheet No334. 2013 [cited 2018 Mar 15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/en/>
3. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, et al. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):1001–11.
4. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine Headache and Ischemic Stroke Risk: An Updated Meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(7):612–24.
5. Schürks M, Rist PM, Shapiro RE, Kurth T. Migraine and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2011;31(12):1301–14.
6. Faxon DP. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive Summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference Proceeding for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the American Heart Association. *Circulation*. 2004;109(21):2595–604.
7. Currie G, Delles C. Healthy Vascular Aging. *Hypertension*. 2017;70(2):229–31.
8. Terentes-Printzios D, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Baou K, et al. Cardiovascular Risk Factors Accelerate Progression of Vascular Aging in the General Population: Novelty and Significance. *Hypertension*. 2017;70(5):1057–64.
9. Tomiyama H, Ishizu T, Kohro T, Matsumoto C, Higashi Y, Takase B, et al. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;253:161–6.
10. Neri M, Frustaci A, Milic M, Valdiglesias V, Fini M, Bonassi S, et al. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(10):931–7.
11. Borkum JM. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache J Head Face Pain*. 2016;56(1):12–35.
12. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111.
13. van den Oord SCH, Sijbrands EJG, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AFW, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk

- assessment: Systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):1–11.
14. Lee CJ, Park S. The Role of Carotid Ultrasound for Cardiovascular Risk Stratification beyond Traditional Risk Factors. *Yonsei Med J*. 2014;55(3):551.
 15. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(1):18–31.
 16. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R, Pignoli P, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399–406.
 17. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290–6.
 18. Amato M, Veglia F, de Faire U, Giral P, Rauramaa R, Smit AJ, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis*. 2017;263:412–9.
 19. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459–67.
 20. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction. *JAMA*. 2012;308(8):796.
 21. Yoon HJ, Kim KH, Park H, Cho JY, Hong YJ, Park HW, et al. Carotid plaque rather than intima-media thickness as a predictor of recurrent vascular events in patients with acute ischemic stroke. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15(1):19.
 22. Quinn U, Tomlinson LA, Cockcroft JR. Arterial stiffness. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012 Sep;1(6):1–8.
 23. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2012;30(SUPPL. 1):S3–8.
 24. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology*. 2007;68(19):1563–70.
 25. Schillaci G, Sarchielli P, Corbelli I, Pucci G, Settini L, Mannarino MR, et al. Aortic stiffness and pulse wave reflection in young subjects with migraine: A case-control study. *Neurology*. 2010;75(11):960–6.
 26. Ikeda K, Hirayama T, Iwamoto K, Takazawa T, Kawase Y, Yoshii Y, et al. Pulse Wave Velocity Study in Middle-Aged Migraineurs at Low Cardiovascular Disease Risk. *Headache J Head Face Pain*. 2011;51(8):1239–44.
 27. Stam AH, Weller CM, Janssens ACJ, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, et al. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia*. 2013;33(4):228–35.
 28. Dogan A, Orselik O, Kocyigit M, Elcik D, Baran O, Cerit N, et al. The effect of prophylactic migraine treatment on arterial stiffness. *Blood Press*. 2015;24(4):222–9.
 29. de Hoon J, Willigers J, Troost J, Struijker-Boudier H, Van Bortel L. Cranial and Peripheral Interictal Vascular Changes in Migraine Patients. *Cephalalgia*. 2003;23(2):96–104.
 30. Tzourio C, Gagnière B, El Amrani M, Alperovitch A, Bousser M-G. Relationship Between Migraine, Blood Pressure and Carotid Thickness. A Population-Based Study in the Elderly. *Cephalalgia*. 2003;23(9):914–20.
 31. Schwaiger J, Kiechl S, Stockner H, Knoflach M, Werner P, Rungger G, et al. Burden of atherosclerosis and risk of venous thromboembolism in patients with migraine. *Neurology*. 2008;71(12):937–43.

32. Hamed SA, Hamed EA, Ezz Eldin AM, Mahmoud NM. Vascular Risk Factors, Endothelial Function, and Carotid Thickness in Patients with Migraine: Relationship to Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(2):92–103.
33. Rossato A, Veronese F, Maggioni F, Vedovetto V, Zancan A, Biasiolo M, et al. Autonomic dysfunction and endothelial changes in migraine sufferers. *Panminerva Med*. 2011;53(1):13–8.
34. Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Endothelium-dependent vasodilatation in migraine patients. *Cephalalgia*. 2011;31(6):654–60.
35. Liman T, Neeb L, Rosinski J, Wellwood I, Reuter U, Doehner W, et al. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in women with migraine with aura: a case-control study. *Cephalalgia*. 2012;32(6):459–66.
36. Besir FH, Koçer A, Dikici S, Yazgan S, Ozdem Ş. The Evaluation of Atherosclerosis in Migraine Patients. *Pain Pract*. 2013;13(1):41–5.
37. Jiménez Caballero PE, Muñoz Escudero F. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic migraine: a case–control study. *J Headache Pain*. 2013;14(1):8.
38. González-Quintanilla V, Toriello M, Palacio E, González-Gay MA, Castillo J, Montes S, et al. Systemic and cerebral endothelial dysfunction in chronic migraine. A case-control study with an active comparator. *Cephalalgia*. 2016;36(6):552–60.
39. Goulart AC, Santos IS, Bittencourt MS, Lotufo PA, Benseñor IM. Migraine and subclinical atherosclerosis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cephalalgia*. 2016;36(9):840–8.
40. Kes VB, Jurasić M-J, Zavoreo I, Corić L, Rotim K. Migraine, carotid stiffness and genetic polymorphism. *Acta Clin Croat*. 2015;54(4):409–16.
41. Tatar IG. Evaluation of Subclinical Atherosclerosis in Migraine Patients by Ultrasound Radiofrequency-Data Technology, Preliminary Results. *Ağrı - J Turkish Soc Algol*. 2016;28(3):121–6.
42. Pedrosa RP, Barros IML, Drager LF, Bittencourt MS, Medeiros AKL, Carvalho LL, et al. OSA Is Common and Independently Associated With Hypertension and Increased Arterial Stiffness in Consecutive Perimenopausal Women. *Chest*. 2014;146(1):66–72.
43. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743–53.
44. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69–77.
45. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808.
46. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81.
47. Burtenshaw D, Hakimjavadi R, Redmond E, Cahill P. Nox, Reactive Oxygen Species and Regulation of Vascular Cell Fate. *Antioxidants*. 2017;6(4):90.
48. Bartels S, Franco AR, Rundek T. Carotid intima-media thickness (cIMT) and plaque from risk assessment and clinical use to genetic discoveries. *Perspect Med*. 2012;1(1–12):139–45.
49. Butt JH, Franzmann U, Kruuse C. Endothelial Function in Migraine With Aura - A Systematic Review. *Headache J Head Face Pain*. 2015;55(1):35–54.
50. Sacco S, Ripa P, Grassi D, Pistoia F, Ornello R, Carolei A, et al. Peripheral vascular dysfunction in migraine: a review. *J Headache Pain*. 2013;14(1):80.
51. Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia*.

- 2015;35(2):95–117.
52. Tietjen GE. Migraine as a systemic disorder. *Neurology*. 2007;68(19):1555–6.
 53. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337(aug07 1):a636–a636.
 54. Sacco S, Pistoia F, Degan D, Carolei A. Conventional vascular risk factors: Their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. *Cephalalgia*. 2015;35(2):146–64.
 55. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553–622.
 56. El Khoudary SR, Wildman RP, Matthews K, Thurston RC, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition. *Menopause J North Am Menopause Soc*. 2013;20(1):8–14.

Figura 1 – Fluxograma do estudo.

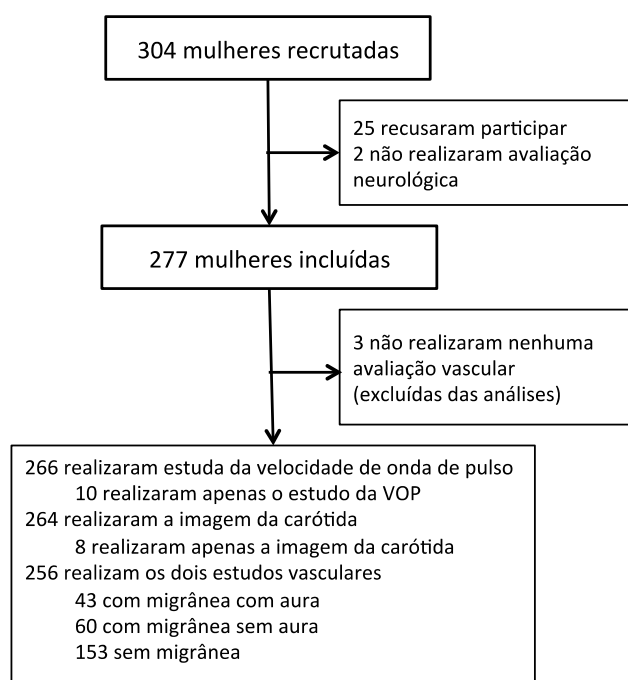


Tabela 1 – Características das participantes de acordo com o diagnóstico de migrânea.

Características	Total (n=277)	Migrânea (n=112)	MA (n=46)	MO (n=66)	Sem migrânea (n=165)
Demográficas					
Idade (anos)	57 (52—61)	52 (51,5—60)*	54 (51—60)*	56 (52—61)	57,5 (53—61)
Branços (%)	51 (18,4)	18 (16,2)	6 (13)	12 (18,5)	33 (19,9)
Escolaridade (anos)	7 (4—11)	7 (4—11)	6 (4—11)	8 (4—11)	6 (4—11)
Renda familiar baixa** (%)	190 (68,6)	74 (66,1)	34 (73,9)	40 (61,5)	116 (70,3)
Clinicas					
Hipertensão (%)	169 (61,2)	72 (64,3)	35 (76,1)*	37 (56,1)	97 (59,1)
Diabetes (%)	64 (23,1)	29 (25,9)	13 (18,3)	16 (24,2)	35 (21,2)
Dislipidemia (%)	77 (27,8)	30 (26,8)	19 (41,3)	11 (16,7)	47 (28,5)
Obesidade (%)	98 (35,4)	43 (38,4)	21 (45,7)	22 (33,8)	55 (33,3)
Sedentarismo (%)	203 (73,3)	85 (75,9)	36 (78,3)	49 (75,4)	118 (71,5)
História familiar de CVD (%)	74 (26,8)	28 (25,2)	13 (28,9)	14 (21,5)	46 (27,9)
Depressão (%)	132 (47,7)	70 (62,5)*	33 (71,7)*	36 (55,4)*	62 (37,6)
Ansiedade (%)	189 (68,2)	94 (83,9)*	38 (82,6)*	55 (84,6)*	95 (57,6)
Colesterol total (mg/dL)	208 (186—244)	208 (190—241)	209 (191,5—240)	207 (189,5—244)	210 (181—244)
Colesterol HDL (mg/dL)	50 (45—59)	50 (46—57)	50 (46—56)	50 (46—62)	52 (45—60)
Triglicérides (mg/dL)	117 (88—161)	124 (96,5—158)	126 (90,5—153,5)	116 (98—161)	114 (83—166)
AOS (%)	111 (40,4)	47 (42,7)	19 (41,3)	27 (42,9)	64 (38,8)
AOS moderada-grave (%)	30 (10,9)	13 (11,8)	8 (17,4)	5 (7,8)	17 (10,3)
Escore de risco Framingham (pontos)	13 (10—16)	13 (9,5—17)	12 (9—18)	12,5 (9—16)	13 (10—16)
Alto risco de DCV em 10 anos (%)	140 (50,5)	54 (48,2)	21 (45,7)	32 (49,2)	86 (52,1)
Tonometria por applanção:					
	(n=266)	(n=106)	(n=45)	(n=61)	(n=160)
Mediana da VOP (m/s)	9,9 (8,9—11,3)	9,5 (8,6—10,9)	9,8 (8,6—11,2)	9,5 (8,8—10,8)	10,1 (8,9—11,3)
Rigidez Arterial (%)	123 (46)	40 (37,7)*	19 (42,2)	21 (34,4)*	82 (51,2)
Ultrassonografia de carótidas					
	(n=264)	(n=108)	(n=44)	(n=64)	(n=156)
Mediana da EIMC (mm)	0,62	0,62	0,62	0,60	0,64
	(0,57—0,72)	(0,57—0,72)	(0,57—0,76)	(0,57—0,68)	(0,57—0,72)
Espessamento de carótida (%)	6 (2,3)	4 (3,7)	3 (6,8)*	1 (1,6)	2 (1,3)
Placas carotídeas (%)	38 (14,3)	12 (11,1)	9 (20,5)	3 (4,7)*	26 (16,7)

MA: migrânea com aura; MO: migrânea sem aura; DCV: doença cardiovascular; HDL: Lipoproteína de alta densidade; OSA: Apnéia obstrutiva do sono; VOP: Velocidade de onda de pulso; EIMC: Espessura da íntima-média de carótidas.

* $p < 0,05$ em comparação com não-migranosos.

** Renda familiar inferior a 2 salários mínimos brasileiros.

Tabela 2 – Análise multivariada entre diagnóstico de migrânea e marcadores de dano vascular.

	Odds ratio não-ajustado	Valor de p	Odds ratio ajustado	p-value
Espessamento das carótidas*				
Migrânea	2,96 (0,53—16,46)	0,22	2,98 (0,52—17,32)	0,22
Migrânea com aura	5,63 (0,91—34,84)	0,06	7,12 (1,05—48,49)	0,04 [§]
Migrânea sem aura	1,22 (0,11—13,72)	0,87	1,14 (0,10—13,04)	0,92
Placas de carótida**				
Migrânea	0,63 (0,30—1,30)	0,21	0,62 (0,28—1,35)	0,23
Migrânea com aura	1,25 (0,54—2,91)	0,61	1,10 (0,43—2,82)	0,84
Migrânea sem aura	0,25 (0,07—0,86)	0,03	0,28 (0,08—0,99)	0,04 [§]
Rigidez arterial***				
Migrânea	0,58 (0,35—0,95)	0,03 [§]	0,54 (0,30—0,95)	0,03 [§]
Migrânea com aura	0,70 (0,36—1,36)	0,29	0,89 (0,41—1,94)	0,76
Migrânea sem aura	0,50 (0,27—0,92)	0,03	0,39 (0,19—0,79)	0,008 [§]

§ $p < 0,05$ em comparação com não-migranosas.
* Ajustados para idade, baixa renda familiar e diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.
** Ajustados para tratamento de dislipidemia, idade, tratamento de diabetes e hipertensão sistólica.
*** Ajustados para idade, baixa renda familiar, hipertensão sistólica e diabetes.

8.2 MANUSCRITO 2 – Cefaleia e apneia do sono em mulheres de meia-idade: um estudo transversal

João Eudes Magalhães MD, MSc [1,2], Rodrigo Pinto Pedrosa, MD, PhD [3], Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho, MD, PhD [2,4]

Informações institucionais:

[1] Programa de pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

[2] Serviço de Neurologia, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil.

[3] Laboratório do Sono, Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Brasil.

[4] Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

Autor correspondente:

Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho

Rua General Joaquim Inácio, 830, Sala 1412

Edifício The Plaza Business Center, Recife, Pernambuco , Brasil

CEP: 50070-270

e-mail: pasrf1@hotmail.com ou pedroasampaio@gmail.com

Resumo

Introdução: Cefaleia é uma queixa frequente e possivelmente inespecífica em pacientes com apneia obstrutiva do sono. Esse estudo avaliou a associação entre cefaleias e apneia do sono.

Método: Estudo transversal com mulheres entre 45 e 65 anos, que realizaram avaliação da cefaleia (localização, qualidade, duração, frequência e intensidade), teste de impacto da cefaleia, escala hospitalar de ansiedade e depressão e estudo portátil do sono (apneia obstrutiva do sono com índice de apneia-hipopneia > 5). A associação entre a apneia do sono e as cefaleias foi estudada por análise multivariada.

Resultados: Foram incluídas 275 mulheres, das quais 40% tinha apneia do sono e 61% tinha cefaleia. Cefaleia matinal acometia 63% das participantes com apneia do sono e destas, apenas 11% tinha as características clínicas da cefaleia da apneia do sono. Não foi demonstrada qualquer associação entre os diagnósticos (migrânea ou cefaleia tensional) ou as características das cefaleias e a apneia do sono. Também não houve associação entre os parâmetros de gravidade da apneia no estudo do sono e a ocorrência de cefaleia ou com os parâmetros de gravidade da cefaleia.

Conclusão: Cefaleia é uma queixa frequente em mulheres de meia-idade, mas o diagnóstico e as características da cefaleia não estão associados com a ocorrência de apneia obstrutiva do sono. Melhor definição dos critérios clínicos da cefaleia da apneia do sono são necessários.

Palavras-chave: Cefaleia; Apneia obstrutiva do sono; Migrânea; Índice de apneia-hipopneia.

Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) acomete até 38% da população em geral.¹ Embora seja duas vezes mais frequente nos homens,^{1,2} a AOS também tem prevalência acima de 40% em mulheres de meia idade.³ Quase 70% dos pacientes com AOS refere algum tipo de cefaleia.⁴

Cefaleia matinal é um sintoma inespecífico que afeta até 8% da população geral. Esse sintoma é mais frequente em associação com a AOS, acometendo cerca de 18% dos pacientes⁵⁻⁸ e três vezes mais frequentemente em mulheres com AOS.²

A Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD)⁹ define a cefaleia da apneia do sono (CAS) como a cefaleia matinal que persiste por até 4 horas após acordar e recorre por mais de 15 dias por mês. Pode ser caracterizada por dor bilateral em pressão, sem náuseas, fotofobia ou fonofobia. Esses achados clínicos, entretanto, não são obrigatórios para o diagnóstico^{8,10} e são referidos apenas por cerca de 40% dos pacientes com CAS.^{11,12}

A CAS é uma das poucas cefaleias secundárias que é caracterizada clinicamente nos critérios diagnósticos da ICHD.⁹ No entanto, os estudos que avaliaram esses parâmetros em pacientes com AOS são heterogêneos e inconsistentes, habitualmente não demonstrando diferenças em relação as características das cefaleias nos pacientes sem AOS.^{7-12,15}

Além disso, a relação entre a AOS e as cefaleias primárias é incerta,^{16,17} uma vez que a migrânea e a cefaleia tensional também podem ocorrer durante o sono ou após o despertar,¹⁸ inclusive acometendo concomitantemente pacientes com AOS.¹⁹

Os objetivos desse estudo foram avaliar a prevalência e as características clínicas das cefaleias comparando os pacientes de acordo com o diagnóstico da AOS e avaliar a correlação entre os parâmetros de gravidade da AOS e a ocorrência ou gravidade da cefaleia em mulheres de meia-idade.

Método

Este é um estudo transversal, cujo protocolo foi aprovado pelo comitê de ética do Complexo Hospitalar - Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco - da Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil, sob o número CAAE-0135.0.106.000-10. Todas as participantes deram o consentimento livre e esclarecido por escrito.

Participantes

Entre maio de 2011 e junho de 2012, mulheres com idade entre 45 e 65 anos foram consecutivamente recrutadas em duas clínicas de acompanhamento do climatério, com o objetivo de avaliar a AOS como fator de risco cardiovascular, independente de queixas relacionados ao sono ou relato de cefaleia.³ Os critérios de exclusão foram gravidez, tabagismo nos últimos 5 anos, terapia hormonal ou eventos cardiovasculares prévios.

Avaliações

Foram coletados dados demográficos, clínicos e laboratoriais do banco de dados do estudo inicial, incluindo idade, cor da pele, tempo de educação formal, renda familiar; relato de roncos, hipertensão arterial e sedentarismo; índice de massa corporal (IMC) e medida da circunferência da cintura e do pescoço; nível sérico do hormônio folículo estimulante (FSH).³

Obesidade foi definida como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e obesidade abdominal se a circunferência da cintura $> 80 \text{ cm}$, conforme recomendado para mulheres sul-americanas.²⁰

Avaliação da cefaleia

Todas as mulheres foram entrevistadas por um neurologista com experiência no diagnóstico e tratamento de cefaleias, antes da realização do estudo do sono. Foi utilizado um questionário semiestruturado para avaliar as características das cefaleias.

Foram avaliadas localização e qualidade da dor, sintomas associados (náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia e sintomas autonômicos), relação da dor com exercícios físicos, horário preferencial de aparecimento da cefaleia, duração dos episódios, número de dias com dor por mês (frequência alta > 10 dias e crônica > 15 dias). A intensidade da cefaleia foi medida em uma escala numérica variando de um a dez (leve < 4 pontos, moderada = 4 a 7 pontos e forte > 7 pontos).

O teste de impacto da cefaleia (HIT-6) foi utilizado para avaliar o impacto da cefaleia na qualidade de vida. Impacto moderado a grave (importante) foi indicado pela pontuação no HIT-6 > 55 pontos.²¹

O exame neurológico foi realizado em todas as participantes. As cefaleias foram classificadas de acordo com os critérios da ICHD.⁹

Sintomas ansiosos e depressivos foram avaliados com a escala de ansiedade e depressão hospitalar (HADS) e definidos quando havia pelo menos 8 pontos em cada uma das respectivas subescalas.²²

Estudo do sono

Todas as mulheres realizaram um estudo de sono, usando um aparelho portátil de poligrafia (Resmed Embletta PDS; Medcare) no laboratório do sono, que monitorizou a posição corporal, ronco, frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio medidas por oximetria de pulso, fluxo de ar medido por cânula nasal de pressão, movimentos torácicos e abdominais durante a respiração medidos por cintas de impedância.³

Os parâmetros foram avaliados por um especialista sem acesso ao diagnóstico da cefaleia. Os resultados incluíram o índice de apneia-hipopnéia (AHI), que representa o número total de apneias (obstrução > 90% do fluxo aéreo) e hipopneias (obstrução > 50% do fluxo aéreo com dessaturação $\geq 4\%$) que persistem por > 10 segundos e medidos por hora de registro, a saturação de oxigênio mais baixa e a média, o índice de dessaturação de oxigênio (ODI), que indica o número total de dessaturações por hora de registro.

A AOS e a AOS moderada-grave foram definidas respectivamente como AHI > 5 e 15 eventos por hora. AHI > 30 define AOS grave.¹⁸

Análise estatística

Os dados são relatados como valores absolutos e percentuais para variáveis categóricas ou medianas e intervalo interquartil para variáveis contínuas, uma vez que todas as distribuições foram não-normais pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As diferenças nas características entre os grupos de acordo com os diagnósticos de AOS e cefaleia foram estudadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste de Mann-Whitney, adequado para cada tipo de variável.

As associações entre a AOS e os subtipos de cefaleia foram avaliadas usando modelos de regressão logística, comparadas com o grupo sem cefaleia. As variáveis explanatórias foram selecionados com base em resultados com $p < 0.10$ na análise univariada, incluídos sequencialmente um de cada vez e excluídos de acordo com a estabilidade do modelo.

O modelo foi ajustado para idade, hipertensão, obesidade, ansiedade e depressão. Os resultados são apresentados como odds ratios (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

A significância estatística foi estabelecida como $p < 0,05$ em testes bicaudais. Os dados foram analisados com o pacote de software estatístico SPSS (IBM Corporation; Armonk, Nova York, EUA), versão 21.0.

Resultados

Das 304 mulheres inicialmente recrutadas, 25 se recusaram a participar, duas mulheres não completaram a avaliação neurológica e duas foram excluídas devido ao estudo do sono inadequado. Foram incluídas 275 mulheres na amostra final.

AOS foi diagnosticada em 112 (40,1%) participantes, das quais 31 (11,1%) tinham AOS moderada a grave. Quatro pacientes apresentavam AOS grave (1,4%). As características das pacientes de acordo com o diagnóstico de AOS são mostradas na Tabela 1.

As mulheres com AOS eram mais velhas e tinham mais frequentemente diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, obesidade, ansiedade e depressão do que aquelas sem apneia.

A prevalência e as características das cefaleias (incluindo o diagnóstico de cefaleias especificadas na ICHD) de acordo com o diagnóstico de AOS são mostradas respectivamente nas Tabelas 2 e 3.

Mesmo após o ajuste para os possíveis fatores de confusão, não foram encontradas diferenças na prevalência dos vários subtipos de cefaleia ou nas características clínicas da dor de acordo com o diagnóstico de AOS.

No modelo estatístico para estudo da associação entre as cefaleias e a AOS, ansiedade aumentou o risco de qualquer cefaleia em pacientes com AOS (OR = 2,6, IC 95% 1,2—5,9), enquanto depressão aumentou o risco de migrânea crônica em pacientes com AOS (OR = 9,5, IC 95% 1,6—56,5).

As mesmas comparações foram realizadas separando as participantes com AOS moderada-grave daquelas com AOS leve e sem AOS. Da mesma forma, não foram encontradas nenhuma diferença significativa.

A Tabela 4 mostra a frequência de pacientes com cefaleia e AOS que preencheram os critérios da ICHD para CAS. Por se tratar de um estudo transversal, os critérios temporais e de tratamento não foram avaliados. Dessa forma, 36% das participantes tinham AOS, cefaleia e preenchiam o critério C.3 (caracterização clínica).

A Tabela 5 mostra os parâmetros do estudo do sono de acordo com o ocorrência de cefaleia. Não foram encontradas diferenças entre os parâmetros avaliados, mesmo após o controle dos fatores de confusão.

Não foi encontrada correlação entre o AHI e a duração ($r = 0,03$; $p = 0,73$), frequência

mensal ($r = -0,05$; $p = 0,54$) ou intensidade da cefaleia ($r = 0,03$; $p = 0,72$). Também não houve correlação entre o grau de dessaturação do oxigênio e a duração ($r = 0,04$; $p = 0,54$), frequência mensal ($r = 0,13$; $p = 0,09$) ou intensidade da cefaleia ($r = -0,001$; $p = 0,94$).

Discussão

Até onde temos conhecimento, esse é o primeiro estudo que avaliou as características das cefaleias em mulheres de meia-idade com AOS, um grupo frequentemente acometido pelas duas doenças. Não encontramos, entretanto, qualquer associação entre a ocorrência ou as características das cefaleias e o diagnóstico de AOS, nem mesmo quando comparamos as participantes de acordo com a gravidade da AOS.

Além disso, os parâmetros de gravidade da AOS no estudo do sono não foram diferentes na comparação entre mulheres com e sem cefaleia. Também não houve correlação entre os parâmetros de gravidade da AOS e as características das cefaleias.

Nossos achados são corroborados por estudos populacionais, que também não encontraram diferença na prevalência de migrânea ou cefaleia tensional comparando participantes de acordo com o diagnóstico de AOS.^{23,24}

Estudos populacionais mostram que a prevalência de cefaleia matinal em pacientes com AOS é cerca de duas vezes maior em comparação aos pacientes sem apneia.^{7,8} Não encontramos essa associação em nosso estudo.

Um estudo mostrou, entretanto, que a cefaleia matinal só é mais frequente nos pacientes com AOS apenas depois de excluídos os pacientes com cefaleias primárias.¹⁵ A alta frequência de cefaleias primárias em mulheres de meia-idade²⁵ pode ter influenciado negativamente os nossos resultados.

As características das cefaleias nas participantes com AOS nesse estudo, sem considerar o grupo de comparação, diferem dos estudos prévios. Nesses estudos os pacientes com AOS comumente referem cefaleia localizada bilateralmente, mas principalmente dor com qualidade em pressão ou aperto.^{7,12-15} Sintomas associados são em geral incomuns, sendo náusea o mais frequente e acometendo até um terço dos pacientes com AOS.^{7,12,13,15}

A cefaleia tensional é a forma mais frequente de cefaleia no mundo²⁵ e esse fato pode influenciar as características das cefaleias descritas pelos pacientes com AOS de forma geral nos estudos prévios. Cefaleia com padrão migranoso foi frequente em nosso estudo, mais que o relatado em estudos prévios.^{12,15} A migrânea é mais frequente em mulheres de meia-idade,²⁵ o que pode justificar nosso achado.

Os pacientes com AOS em estudos prévios referiram comumente cefaleia com frequência menor que 15 dias por mês,^{7,12-15,26} semelhante aos nossos achados. A intensidade da dor é variável, mas habitualmente referida como moderada em alguns estudos,^{7,12-14} como também referido pelas participantes em nosso estudo.

Dois terços dos participantes com AOS referiram que ter cefaleia influenciava na vida diária em um estudo prévio.¹⁴ Em nosso estudo, utilizando um critério objetivo de avaliação, encontramos menos impacto na qualidade de vida.

No entanto, nenhuma dessas características das cefaleias esteve associada ao diagnóstico ou gravidade da AOS em nosso estudo, achado semelhante ao relatado na maioria dos estudos prévios.^{7,12-15} Apenas um estudo encontrou que pacientes com AOS relataram menos náuseas/vômitos do que os pacientes sem apneia.¹⁵ Como a maioria dos estudos não combina esses dois sintomas, esse fato pode ter influenciado na diferença encontrada.

Outro estudo mostrou maior frequência mensal e intensidade da cefaleia em pacientes com AOS,¹⁴ entretanto essa diferença não foi melhor detalhada estatisticamente e os resultados são duvidosos. Dessa forma, considerando apenas esses raros e inconsistentes achados, não é possível identificar uma síndrome de cefaleia que possa ser associada à AOS.

De acordo com a definição de CAS pela ICHD,⁹ menos de um terço das participantes em nosso estudo tinha pelo menos uma das características clínicas exigidas no critério C.3. Entretanto, em outros estudos prévios também menos de metade dos participantes referiram essas características.^{11,12} A frequência pode ter sido subestimada porque não utilizamos um diário de cefaleia para melhor caracterização da dor.

De qualquer forma, esses achados indicam que os critérios clínicos da CAS na ICHD tem mesmo baixa acurácia. O diagnóstico parece depender quase integralmente da relação temporal de associação entre a cefaleia e a AOS.

Uma possível explicação para a ocorrência de CAS estaria relacionada à hipóxia, hipercapnia ou fragmentação do sono causada pela AOS.⁹ Não encontramos associação dos parâmetros de gravidade da apneia no estudo do sono comparados de acordo com a ocorrência de cefaleia ou parâmetros de gravidade da cefaleia.

No entanto, a estrutura do sono não pode ser estudada já que o aparelho portátil para estudo do sono não realiza monitorização eletroencefalográfica. Outros estudos prévios indicam que a associação da cefaleia matinal com a dessaturação de oxigênio é incerta^{7,15,17} e que a estrutura do sono não parece ser alterada pela ocorrência de cefaleia.^{13,14,27}

Esse estudo tem algumas limitações. O desenho transversal não permite estabelecer

uma relação de causa e efeito entre a AOS e as cefaleias. Além disso, o diagnóstico da CAS e outras cefaleias pelos critérios da ICHD só seria possível com acompanhamento prospectivo. Como também não foi utilizado diário da cefaleia, viés de memória pode ter influenciado na caracterização das cefaleias.

De qualquer forma, o diagnóstico baseado na ICHD foi realizado por neurologista experiente para diminuir o risco de viés de classificação. Tanto o neurologista quanto o especialista que realizou o estudo do sono não tiveram acesso aos resultados das avaliações e também não conheciam os objetivos do estudo para diminuir o viés de informação.

Consideramos baixo o percentual de 9,5% de perdas de participantes, portanto a validade interna do estudo não deve ter sido comprometida. A inclusão apenas de mulheres na transição da menopausa, apesar de ser um grupo altamente afetado pelas doenças em estudo, limita a interpretação dos achados do ponto de vista populacional.

No entanto, incluir mulheres sem diagnóstico prévio de cefaleia ou distúrbio do sono ou não termos recrutado pacientes em ambulatório especializado nesses distúrbios pode ter aumentado o poder do estudo e a capacidade de generalização. Para isso também foi realizado o ajuste para os fatores de confusão, como hipertensão arterial, obesidade, ansiedade e depressão, que podem estar relacionadas com a gravidade das cefaleias primárias.²⁸

Conclusões

Nossos resultados sugerem que a AOS não tem influência sobre as cefaleias que afetam mulheres de meia-idade. A associação habitual entre cefaleia matinal e AOS não se baseia em evidências científicas e as cefaleias em pacientes com AOS possivelmente resultam da ocorrência concomitante de outros distúrbios, especialmente as cefaleias primárias. Mais estudos são necessários para definir melhor a CAS.

Financiamento

Essa pesquisa não recebeu nenhuma forma de financiamento público, comercial ou de entidades sem fim lucrativo.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Pontos de interesse

- Cefaleias e apneia obstrutiva do sono são distúrbios frequentes em mulheres de meia-idade, mas não há associação entre elas.
- O diagnóstico de cefaleias especificadas na Classificação Internacional das Cefaleias em mulheres de meia-idade não esteve associado com a apneia obstrutiva do sono.
- As características clínicas das cefaleias que acometem mulheres de meia-idade não são influenciadas pela ocorrência ou gravidade da apneia obstrutiva do sono.
- As características clínicas constante do critério de cefaleia da apneia do sono da Classificação Internacional de Cefaleias foram infrequentes em mulheres de meia-idade com apneia obstrutiva do sono.

Referências

1. Senaratna C V., Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*; 2017;34:70–81.
2. Basoglu OK, Tasbakan MS. Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients. *Sleep Breath*; 2018;22(1):241–9.
3. Pedrosa RP, Barros IML, Drager LF, Bittencourt MS, Medeiros AKL, Carvalho LL, et al. OSA Is Common and Independently Associated With Hypertension and Increased Arterial Stiffness in Consecutive Perimenopausal Women. *Chest*. 2014;146(1):66–72.
4. Mitsikostas DD, Viskos A, Papadopoulos D. Sleep and Headache: The Clinical Relationship. *Headache J Head Face Pain*. 2010;50(7):1233–45.
5. Ohayon MM. Prevalence and Risk Factors of Morning Headaches in the General Population. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):97.
6. Seidel S, Klösch G, Moser D, Weber M, Anderer P, Wöber C, et al. Morning headaches, daytime functioning and sleep problems – a population-based controlled study. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122(19–20):579–83.
7. Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Øverland B, Sandvik L, Russell MB. Sleep apnoea headache in the general population. *Cephalalgia*. 2012;32(6):451–8.
8. Russell MB, Kristiansen HA, Kværner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: Epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014;34(10):752–5.
9. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul 14;33(9):629–808.
10. Lovati C. Sleep apnea headache and headaches with sleep apnea: the importance of being secondary. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(11):1135–7.
11. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Numao A, Suzuki S, Sakuta H, et al. Sleep apnoea headache in obstructive sleep apnoea syndrome patients presenting with morning headache: comparison of the ICHD-2 and ICHD-3 beta criteria. *J Headache Pain*; 2015;16(1):56.
12. Chen P-K, Fuh J-L, Lane H-Y, Chiu P-Y, Tien H-C, Wang S-J. Morning headache in habitual snorers: Frequency, characteristics, predictors and impacts. *Cephalalgia*. 2011;31(7):829–36.
13. Alberti A, Mazzotta G, Gallinella E, Sarchielli P. Headache characteristics in obstructive sleep apnea syndrome and insomnia. *Acta Neurol Scand*.

- 2005;111(5):309–16.
14. Goksan B, Gunduz A, Karadeniz D, Ağan K, Tascilar F, Tan F, et al. Morning Headache in Sleep Apnoea: Clinical and Polysomnographic Evaluation and Response to Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Cephalalgia*. 2009;29(6):635–41.
 15. Neau J-P, Paquereau J, Bailbe M, Meurice J-C, Ingrand P, Gil R. Relationship Between Sleep Apnoea Syndrome, Snoring and Headaches. *Cephalalgia*. 2002;22(5):333–9.
 16. Cheng S, Stark CD, Stark RJ. Sleep apnoea and the neurologist. *Pract Neurol*. 2017;17(1):21–7.
 17. Stark CD, Stark RJ. Sleep and Chronic Daily Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19(1):468.
 18. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd edition. Sateia MJ, editor. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
 19. Almozni G, Benoliel R, Sharav Y, Haviv Y. Sleep disorders and chronic craniofacial pain: Characteristics and management possibilities. *Sleep Med Rev*; 2017;33:39–50.
 20. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
 21. Gandek B, Alacoque J, Uzun V, Andrew-Hobbs M, Davis K. Translating the Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) in 27 countries: methodological and conceptual issues. *Qual Life Res*. 2003;12(8):975–9.
 22. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69–77.
 23. Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Øverland B, Russell MB. Migraine and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain*. 2011;12(1):55–61.
 24. Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Øverland B, Russell MB. Tension-type headache and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain*. 2011;12(1):63–9.
 25. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):354–61.
 26. Jensen R, Olsborg C, Salvesen R, Torbergsen T, Bekkelund SI. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurol Scand*. 2004;109(3):180–4.
 27. Greenough GP, Nowell PD, Sateia MJ. Headache complaints in relation to nocturnal oxygen saturation among patients with sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2002;3(4):361–4.
 28. Borkum JM. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache J Head Face Pain*. 2016;56(1):12–35.

Tabela 1 – Características gerais das participantes estratificadas pelo diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.

Características	Total (n=277)	Apneia (n=112)	Sem apneia (n=165)	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	56 (52—161)	59 (54—62)	55 (52—60)	< 0,001
Cor branca (%)	52 (18,8)	23 (20,5)	29 (17,6)	0,76
Escolaridade (anos)	7 (4—11)	6 (4—11)	7,5 (4—11)	0,49
Baixa renda familiar* (%)	189 (68,7)	80 (72,1)	109 (66,5)	0,32
Diagnóstico de hipertensão (%)	207 (74,7)	94 (83,9)	113 (68,5)	0,004
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27,8 (25—31,6)	30,7 (26,3—34,6)	27,1 (24—29,3)	< 0,001
Circunferência abdominal (cm)	95 (89—103)	101 (94—106)	92 (87—98)	< 0,001
Circunferência do pescoço (cm)	35 (33—37)	36 (34—37,5)	34 (33—36)	< 0,001
Roncos (%)	108 (39,0)	60 (53,6)	48 (29,1)	< 0,001
Obesidade (%)	99 (35,7)	61 (54,5)	38 (23,0)	< 0,001
Obesidade abdominal (%)	264 (95,3)	111 (99,1)	153 (92,7)	0,01
Sedentarismo (%)	203 (73,3)	83 (74,1)	120 (72,7)	0,80
Depressão (%)	130 (47,3)	61 (55,0)	69 (42,1)	0,04
Ansiedade (%)	188 (68,4)	84 (75,7)	104 (63,4)	0,03
Hormônio folículo-estimulante (mg/dl)	60,5 (40,2—79,8)	57,4 (46,0—73,8)	63,5 (40,5—84,6)	0,80
Índice de apneia-hipopneia (eventos/h)	3,8 (1,3—8,3)	10,3 (6,8—15,1)	2,0 (0,7—3,3)	< 0,001
Índice de dessaturação de oxigênio (eventos/h)	3,1 (0,8—6,8)	8,8 (5,9—11,9)	1,2 (0,3—2,5)	< 0,001

Os dados estão apresentados com números absolutos (percentuais) ou medianas (intervalo interquartil).

* Baixa renda familiar definida como < 2 salários mínimos brasileiros por mês.

Tabela 2 – Prevalência dos tipos de cefaleia estratificados pelo diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.

Diagnóstico*	Total (n=275)	Apneia (n=111)	Sem apneia (n=164)	Valor de p (univariado)	OR (IC 95%)	Valor de p (ajustado**)
Qualquer cefaleia	168 (61,1)	74 (66,7)	94 (57,3)	0,12	1,13 (0,54—2,37)	0,74
Migrânea	110 (40,0)	47 (42,3)	63 (38,4)	0,51	1,12 (0,54—2,31)	0,76
Migrânea com aura	47 (17,1)	20 (18,0)	27 (16,5)	0,89	1,13 (0,44—2,85)	0,80
Migrânea sem aura	63 (22,9)	27 (24,3)	36 (22,0)	0,53	1,21 (0,48—3,05)	0,67
Migrânea crônica	19 (6,9)	8 (7,2)	11 (6,7)	0,87	1,24 (0,33—4,59)	0,75
Cefaleia tensional	51 (18,5)	24 (21,6)	27 (16,5)	0,37	0,89 (0,30—2,60)	0,82
Cefaleia não-classificada	7 (2,5)	3 (2,7)	4 (2,4)	0,89	2,15 (0,28—16,7)	0,46
Cefaleia por uso excessivo de medicamentos analgésicos	19 (6,9)	9 (8,1)	10 (6,1)	0,52	1,27 (0,35—4,55)	0,72

* Diagnósticos definidos de acordo com os critérios da Classificação Internacional das Cefaleias.

** Modelo ajustado por idade ≥ 55 anos, ronco, obesidade, hipertensão, ansiedade, e depressão.

Tabela 3 – Características das cefaleias estratificadas por diagnóstico da apneia obstrutiva do sono (AOS).

Características	Total (n=168)	AOS (n=74)	Sem AOS (n=94)	Valor de <i>p</i> (univariado)	OR (IC 95%)	Valor de <i>p</i> (ajustado ¹)
Cefaleia matinal(%)	119 (70,8)	47 (63,5)	72 (76,6)	0,06	0,56 (0,21–1,48)	0,24
Cefaleia migranosa (%)	109 (64,9)	47 (63,5)	62 (66,0)	0,74	1,14 (0,44–2,95)	0,79
Cefaleia pulsátil (%)	115 (68,5)	50 (67,6)	65 (69,1)	0,83	1,62 (0,62–4,23)	0,33
Cefaleia unilateral ² (%)	34 (20,2)	17 (23,0)	17 (18,1)	0,43	3,07 (0,92–10,2)	0,07
Náusea (%)	87 (51,8)	38 (52,7)	48 (51,1)	0,83	1,34 (0,54–3,33)	0,53
Vômitos (%)	15 (8,9)	9 (12,2)	6 (6,4)	0,19	3,26 (0,72–14,8)	0,13
Fotofobia (%)	112 (66,7)	51 (68,9)	61 (64,9)	0,58	1,69 (0,66–4,33)	0,27
Fonofobia (%)	122 (72,6)	53 (71,6)	69 (73,4)	0,78	0,89 (0,31–2,51)	0,82
Fenômenos autonômicos (%)	2 (1,2)	1 (1,4)	1 (1,1)	0,87	—	—
Agravamento com atividade física (%)	102 (60,7)	44 (59,5)	58 (61,7)	0,77	1,11 (0,44–2,80)	0,83
Duração mediana das crises (horas)	12 (8–12)	12 (8–12)	12 (6–12)	0,61	1,01 (0,98–1,03)	0,59
Duração da cefaleia > 4 horas (%)	153 (91,1)	69 (93,2)	84 (89,4)	0,38	1,71 (0,37–7,82)	0,49
Intensidade mediana da cefaleia (IQR)	6 (5–7,5)	6 (5–8)	6 (5–7)	0,66	0,98 (0,77–1,25)	0,86
Cefaleia moderada ou severa (%)	156 (92,9)	68 (91,9)	88 (93,6)	0,67	0,47 (0,09–2,39)	0,37
Cefaleia severa(%)	61 (36,3)	25 (33,8)	36 (38,3)	0,55	1,10 (0,44–2,76)	0,84
Frequência mediana por mês (IQR)	4 (2–10)	3 (2–8)	5 (2–12)	0,48	1,01 (0,94–1,08)	0,86
Cefaleia frequente ³ (%)	42 (25,3)	15 (20,5)	27 (29,0)	0,21	1,35 (0,47–3,86)	0,57
Cefaleia crônica ⁴ (%)	22 (13,1)	9 (12,2)	13 (13,8)	0,75	0,94 (0,28–3,16)	0,93
Escore mediano no HIT-6 (IQR)	53 (46–59)	53 (44–59)	54 (48–60)	0,98	1,01 (0,95–1,06)	0,89
Impacto importante na qualidade de vida ⁵ (%)	66 (39,3)	29 (39,2)	37 (39,4)	0,98	1,42 (0,57–3,52)	0,46

1. Modelo ajustado para roncos, idade ≥ 55 anos, obesidade, hipertensão, ansiedade e depressão. 2. Incluindo apenas localização unilateral ou alternância unilateral e bilateral dos ataques. 3. Ataques de cefaleia por mais de 10 dias por mês. 4. Ataques de cefaleia por mais de 15 dias por mês. 5. Impacto na qualidade de vida moderado a grave medido pelo teste de impacto da cefaleia com 6 itens (HIT-6) > 55 pontos.

Tabela 4 – Frequência das características das cefaleias em pacientes com apneia obstrutiva do sono de acordo com critérios adaptados de cefaleia da apneia do sono da Classificação Internacional de Cefaleias

Critérios:	N	%
A. Cefaleia presente ao acordar	47	63,5
B. Diagnóstico de apneia do sono (índice de apneia-hipopneia ≥ 5)	74	100
C. Evidência de causalidade demonstrada por pelo menos dois dos seguintes:	—	—
1. cefaleia que se desenvolveu em relação temporal com o início da apneia do sono	NA	NA
2. um ou os dois seguintes:	NA	NA
a) cefaleia que piorou paralelamente com piora da apneia do sono	NA	NA
b) cefaleia que melhorou significativamente ou remitiu em paralelo com a melhora ou resolução da apneia do sono	NA	NA
3. cefaleia que tem pelo menos uma das três características seguintes:	17	23
a) recorrência >15 dias por mês	9	12,2
b) todos os seguintes:	3	6,4
(i) localização bilateral	37	78,7
(ii) qualidade em pressão	14	29,8
(iii) não acompanhada por nenhuma das três características seguintes:	7	9,5
- náusea	35	47,3
- fotofobia	23	31,1
- fonofobia	21	28,4
c) resolução em até 4 horas	3	4,1
D. Não explicada por outro diagnóstico na ICHD	NA	NA
Cefaleia preenchendo os critérios A + B + C.3	17	36,2

FONTE: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1–211, 25 jan. 2018.

NA: não aplicável.

Tabela 5 – Parâmetros do estudo do sono nos pacientes com apneia obstrutiva do sono estratificados pelo diagnóstico de cefaleia.

Parâmetros	Total (n=111)	Cefaleia (n=74)	Sem cefaleia (n=37)	Valor de <i>p</i> (univariado)	OR (95% IC)	Valor de <i>p</i> (ajustado*)
Índice apneia-hipopneia	10,35 (6,8-15,1)	10,2 (6,6-15)	10,4 (7,7-15,2)	0,39	0,99 (0,93-1,05)	0,75
Saturação média de oxigênio	95,6 (94,1-96,2)	95,6 (94,0-96,3)	95,4 (94,3-96,1)	0,71	1,08 (0,80-1,44)	0,62
Menor saturação de oxigênio	83,5 (80,5-87)	83 (81-87)	85 (79,0-88)	0,57	0,97 (0,90-1,05)	0,51
Índice de dessaturação de oxigênio	8,75 (5,95-11,95)	8,25 (5,9-11,7)	9,1 (6,6-13,4)	0,29	0,96 (0,89-1,04)	0,30

* Modelo ajustado para ronco, idade $\geq$ 55 anos, obesidade, hipertensão, ansiedade e depressão.

9 CONCLUSÕES

- A migrânea com aura está associada com maior ocorrência de espessamento da camada íntima-média das artérias carótidas, mas não está associada com a ocorrência de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas ou rigidez arterial na aorta.
- A migrânea sem aura está associada com menor ocorrência de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas e rigidez arterial na aorta, mas não está associada com a ocorrência de espessamento da camada íntima-média das artérias carótidas.
- Não há correlação entre a gravidade da migrânea e os marcadores de dano arterial.
- Não há diferença na ocorrência de cefaleia comparando pacientes com e sem o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.
- As características clínicas das cefaleias referidas por pacientes com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono não são diferentes das cefaleias nos pacientes sem apneia.
- Não há correlação entre a gravidade da cefaleia e da apneia em pacientes com apneia obstrutiva do sono.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação da migrânea com aura com aumento do risco de espessamento da camada íntima-média das carótidas pode ser a ligação entre migrânea e doenças cardiovasculares. Possivelmente está relacionada com mecanismos intrínsecos da fisiopatologia da aura. Corroborando porque a migrânea sem aura não está associada com lesão arterial e estudos epidemiológicos mostram baixo risco de eventos cardiovasculares.

O processo de envelhecimento vascular e a doença aterosclerótica estão associados com a exposição aos fatores de risco cardiovasculares ao longo da vida. No entanto, os fatores de risco clássicos e outros menos convencionais, como a apneia obstrutiva do sono, não estão associados com a migrânea e explicam insuficientemente o perfil vascular nesses pacientes.

Mecanismos ligados ao estresse oxidativo e ativação endotelial, aparentemente mais intensos no sistema cerebrovascular, podem estar ligados com o processo fisiopatológico de desencadeamento da depressão cortical alastrante e da oligoemia cerebral concomitante na aura, até mesmo da disfunção cerebral difusa própria da migrânea.

Os mesmos mecanismos também são a base dos processos de desenvolvimento da doença arterial. Como a relação entre migrânea e eventos cardiovasculares parece ser bidirecional, provavelmente esse mecanismo único deve estar envolvido no gênese das duas doenças. No futuro, um componente genético comum possivelmente será identificado.

Mulheres de meia-idade apresentam alta prevalência de cefaleia, especialmente migrânea, e também apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares. Portanto, esse grupo merece atenção maior em relação aos fatores de risco cardiovasculares não-convencionais, que habitualmente não são contabilizados na prática.

Os resultados desse estudo mostram que a migrânea deve ser sempre considerada na avaliação individual do risco de doenças vasculares. Mais estudos são necessários para entender o relacionamento entre essas doenças, ampliando para grupos menos avaliados como os homens, as crianças e as mulheres na pós-menopausa.

REFERÊNCIAS

1. PULEDDA, F.; MESSINA, R.; GOADSBY, P. J. An update on migraine: current understanding and future directions. **Journal of Neurology**, v. 264, n. 9, p. 2031–2039, 20 set. 2017.
2. JENSEN, R.; STOVNER, L. J. Epidemiology and comorbidity of headache. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 4, p. 354–361, abr. 2008.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1–211, 25 jan. 2018.
4. WHO (ORGANIZATION). **Headache disorders**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>>. Acesso em: 15 mar. 2018.
5. CHARLES, A. Migraine. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 6, p. 553–561, 10 ago. 2017.
6. GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 386, n. 9995, p. 743–800, 2015.
7. GOADSBY, P. J. et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 2, p. 553–622, 2017.
8. CHARLES, A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 2, p. 174–182, fev. 2018.
9. GOADSBY, P. J. The vascular theory of migraine—a great story wrecked by the facts. **Brain**, v. 132, n. 1, p. 6–7, jan. 2009.
10. EIKERMANN-HAERTER, K. et al. Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations. **Circulation**, v. 125, n. 2, p. 335–345, 2012.
11. EIKERMANN-HAERTER, K. Spreading Depolarization May Link Migraine and Stroke. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 54, n. 7, p. 1146–1157, jul. 2014.
12. EIKERMANN-HAERTER, K. et al. Migraine Prophylaxis, Ischemic Depolarizations, and Stroke Outcomes in Mice. **Stroke**, v. 46, n. 1, p. 229–236, 1 jan. 2015.
13. TIETJEN, G. E.; SACCO, S. Migraine makes the stroke grow faster? **Neurology**, v. 85, n. 22, p. 1920–1921, 1 dez. 2015.

14. TIETJEN, G. E. Migraine as a systemic disorder. **Neurology**, v. 68, n. 19, p. 1555–1556, 8 maio 2007.
15. SACCO, S. et al. Peripheral vascular dysfunction in migraine: a review. **The Journal of Headache and Pain**, v. 14, n. 1, p. 80, 1 dez. 2013.
16. BUTT, J. H.; FRANZMANN, U.; KRUUSE, C. Endothelial Function in Migraine With Aura - A Systematic Review. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, n. 1, p. 35–54, jan. 2015.
17. TIETJEN, G. E. The role of the endothelium in migraine. **Cephalalgia**, v. 31, n. 6, p. 645–647, 18 abr. 2011.
18. TIETJEN, G. E.; KHUBCHANDANI, J. Vascular biomarkers in migraine. **Cephalalgia**, v. 35, n. 2, p. 95–117, 3 fev. 2015.
19. BORKUM, J. M. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 56, n. 1, p. 12–35, jan. 2016.
20. NERI, M. et al. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. **Cephalalgia**, v. 35, n. 10, p. 931–937, 8 set. 2015.
21. SACCO, S. et al. Conventional vascular risk factors: Their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. **Cephalalgia**, v. 35, n. 2, p. 146–164, 11 fev. 2015a.
22. SACCO, S.; RICCI, S.; CAROLEI, A. Migraine and vascular diseases: A review of the evidence and potential implications for management. **Cephalalgia**, v. 32, n. 10, p. 785–795, 18 jul. 2012.
23. SCHÜRKS, M. et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 339, n. oct27 1, p. b3914–b3914, 27 out. 2009.
24. SACCO, S. et al. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **European Journal of Neurology**, v. 22, n. 6, p. 1001–1011, jun. 2015b.
25. SPECTOR, J. T. et al. Migraine Headache and Ischemic Stroke Risk: An Updated Meta-analysis. **The American Journal of Medicine**, v. 123, n. 7, p. 612–624, jul. 2010.
26. FINAN, P. H.; GOODIN, B. R.; SMITH, M. T. The Association of Sleep and Pain: An Update and a Path Forward. **The Journal of Pain**, v. 14, n. 12, p. 1539–1552, dez. 2013.
27. ALMOZNINO, G. et al. Sleep disorders and chronic craniofacial pain: Characteristics and management possibilities. **Sleep Medicine Reviews**, v. 33, p. 39–50, jun. 2017.

28. BIGAL, M. E.; HARGREAVES, R. J. Why Does Sleep Stop Migraine? **Current Pain and Headache Reports**, v. 17, n. 10, p. 369, 14 out. 2013.
29. HARNOD, T.; WANG, Y.-C.; KAO, C.-H. Higher risk of developing a subsequent migraine in adults with nonapnea sleep disorders: A nationwide population-based cohort study. **European Journal of Internal Medicine**, v. 26, n. 4, p. 232–236, maio 2015.
30. PEROUTKA, S. J. What Turns on a Migraine? A Systematic Review of Migraine Precipitating Factors. **Current Pain and Headache Reports**, v. 18, n. 10, p. 454, 28 out. 2014.
31. LIN, Y.-K. et al. Associations Between Sleep Quality and Migraine Frequency. **Medicine**, v. 95, n. 17, p. e3554, abr. 2016.
32. KRISTIANSEN, H. A. et al. Migraine and sleep apnea in the general population. **The Journal of Headache and Pain**, v. 12, n. 1, p. 55–61, 17 fev. 2011b.
33. RUSSELL, M. B.; KRISTIANSEN, H. A.; KVÆRNER, K. J. Headache in sleep apnea syndrome: Epidemiology and pathophysiology. **Cephalalgia**, v. 34, n. 10, p. 752–755, 13 set. 2014.
34. KALLWEIT, U. et al. Continuous positive airway pressure therapy is effective for migraines in sleep apnea syndrome. **Neurology**, v. 76, n. 13, p. 1189–1191, 29 mar. 2011.
35. WHO (ORGANIZATION). **Cardiovascular diseases**. Disponível em: <<http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>>. Acesso em: 15 mar. 2018.
36. FAXON, D. P. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive Summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference Proceeding for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the American Heart Association. **Circulation**, v. 109, n. 21, p. 2595–2604, 1 jun. 2004.
37. BURTENSHAW, D. et al. Nox, Reactive Oxygen Species and Regulation of Vascular Cell Fate. **Antioxidants**, v. 6, n. 4, p. 90, 14 nov. 2017.
38. HALL, J. E. **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology**. 13th. ed. [s.l.] Saunders, 2015.
39. **DATASUS**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>>. Acesso em: 1 mar. 2018.
40. WHO (ORGANIZATION). **Women's health**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/en/>>. Acesso em: 15 mar. 2018.
41. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH. **Menopause: full guideline**. [s.l.: s.n.] 2015.

42. BARROS, I. M. L. DE. **Prevalência de aterosclerose de carótida e fatores associados em mulheres a partir do climatério**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 19 ago. 2014.
43. STANDRING, S. **Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice**. 41st. ed. [s.l.] Elsevier, 2015.
44. MOORE, K. L.; DALLEY II, A. F.; AGUR, A. M. R. Moore Clinically Oriented Anatomy. In: 8th. ed. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2017. p. 1168.
45. DAVIGNON, J. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. **Circulation**, v. 109, n. 23_suppl_1, p. III-27-III-32, 15 jun. 2004.
46. PANENI, F. et al. The Aging Cardiovascular System. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 15, p. 1952–1967, abr. 2017.
47. GIMBRONE, M. A.; GARCÍA-CARDEÑA, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 620–636, 19 fev. 2016.
48. BADIMON, L. et al. Microvesicles in Atherosclerosis and Angiogenesis: From Bench to Bedside and Reverse. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 4, n. December, 18 dez. 2017.
49. TERENCE-PRINTZIOS, D. et al. Cardiovascular Risk Factors Accelerate Progression of Vascular Aging in the General Population Novelty and Significance. **Hypertension**, v. 70, n. 5, p. 1057–1064, nov. 2017.
50. SIMÃO, A. et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 6, p. 1–63, 2013.
51. BARTELS, S.; FRANCO, A. R.; RUNDEK, T. Carotid intima-media thickness (cIMT) and plaque from risk assessment and clinical use to genetic discoveries. **Perspectives in Medicine**, v. 1, n. 1–12, p. 139–145, set. 2012.
52. **Framingham Heart Study**. Disponível em: <<https://www.framinghamheartstudy.org/index.php>>. Acesso em: 1 mar. 2018.
53. D'AGOSTINO, R. B. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 743–753, 12 fev. 2008.
54. O'DONNELL, C. J.; ELOSUA, R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, v. 61, n. 3, p. 299–310, jan. 2008.
55. SCHÜRKS, M. et al. Migraine and mortality: A systematic review and meta-analysis. **Cephalalgia**, v. 31, n. 12, p. 1301–1314, 29 set. 2011.
56. JAVAHERI, S. et al. Sleep Apnea. **Journal of the American College of**

Cardiology, v. 69, n. 7, p. 841–858, fev. 2017.

57. PANOSSIAN, L.; DALEY, J. Sleep-Disordered Breathing. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 19, n. 1, p. 86–103, fev. 2013.
58. PEDROSA, R. P. et al. OSA Is Common and Independently Associated With Hypertension and Increased Arterial Stiffness in Consecutive Perimenopausal Women. **Chest**, v. 146, n. 1, p. 66–72, jul. 2014.
59. MEDEIROS, A. K. L. et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with subclinical coronary atherosclerosis among middle-aged women. **Sleep and Breathing**, v. 21, n. 1, p. 77–83, 6 mar. 2017.
60. HIPPISEY-COX, J.; COUPLAND, C.; BRINDLE, P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. **BMJ**, v. 88, p. j2099, 23 maio 2017.
61. CURRIE, G.; DELLES, C. Healthy Vascular Aging. **Hypertension**, v. 70, n. 2, p. 229–231, ago. 2017.
62. BLAHA, M. J. The Future of CV Risk Prediction. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 7, n. 10, p. 1054–1056, out. 2014.
63. GAZIANO, J. M.; WILSON, P. W. F. Cardiovascular Risk Assessment in the 21st Century. **JAMA**, Series in Biomedical Engineering. v. 308, n. 8, p. 816, 22 ago. 2012.
64. VASAN, R. S. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. **Circulation**, v. 113, n. 19, p. 2335–2362, 16 maio 2006.
65. VAN HOLTEN, T. C. et al. Circulating Biomarkers for Predicting Cardiovascular Disease Risk; a Systematic Review and Comprehensive Overview of Meta-Analyses. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e62080, 22 abr. 2013.
66. QUINN, U.; TOMLINSON, L. A.; COCKCROFT, J. R. Arterial stiffness. **JRSM Cardiovascular Disease**, v. 1, n. 6, p. 1–8, set. 2012.
67. MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal**, v. 34, n. 28, p. 2159–2219, 21 jul. 2013.
68. TOMIYAMA, H. et al. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. **International Journal of Cardiology**, v. 253, p. 161–166, fev. 2018.
69. PIEPOLI, M. F. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. **European Heart Journal**, v. 37, n. 29, p. 2315–2381, 1 ago. 2016.
70. BALDO, M. P. et al. Carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy adult

sample: The ELSA-Brasil study. **International Journal of Cardiology**, v. 251, p. 90–95, jan. 2018.

71. VAN BORTEL, L. M. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. **Journal of Hypertension**, v. 30, n. 3, p. 445–448, mar. 2012.
72. KES, V. B. et al. Migraine, carotid stiffness and genetic polymorphism. **Acta clinica Croatica**, v. 54, n. 4, p. 409–16, dez. 2015.
73. DOGAN, A. et al. The effect of prophylactic migraine treatment on arterial stiffness. **Blood Pressure**, v. 24, n. 4, p. 222–229, 2015.
74. JIMÉNEZ CABALLERO, P. E.; MUÑOZ ESCUDERO, F. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic migraine: a case–control study. **The Journal of Headache and Pain**, v. 14, n. 1, p. 8, 31 dez. 2013.
75. LIMAN, T. et al. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in women with migraine with aura: a case-control study. **Cephalalgia**, v. 32, n. 6, p. 459–466, 20 abr. 2012.
76. STAM, A. H. et al. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. **Cephalalgia**, v. 33, n. 4, p. 228–235, 12 mar. 2013.
77. IKEDA, K. et al. Pulse Wave Velocity Study in Middle-Aged Migraineurs at Low Cardiovascular Disease Risk. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 51, n. 8, p. 1239–1244, set. 2011.
78. SCHILLACI, G. et al. Aortic stiffness and pulse wave reflection in young subjects with migraine: A case-control study. **Neurology**, v. 75, n. 11, p. 960–966, 14 set. 2010.
79. NAGAI, T. et al. Migraine Is Associated with Enhanced Arterial Stiffness. **Hypertension Research**, v. 30, n. 7, p. 577–583, 2007.
80. VANMOLKOT, F. H.; VAN BORTEL, L. M.; DE HOON, J. N. Altered arterial function in migraine of recent onset. **Neurology**, v. 68, n. 19, p. 1563–1570, 8 maio 2007.
81. DE HOON, J. et al. Cranial and Peripheral Interictal Vascular Changes in Migraine Patients. **Cephalalgia**, v. 23, n. 2, p. 96–104, 17 mar. 2003.
82. FINN, C. et al. The Association between Carotid Artery Atherosclerosis and Silent Brain Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 7, p. 1594–1601, jul. 2017.
83. BOYTCOV, S. A. et al. Subclinical arterial wall damage in patients at low to moderate cardiovascular risk. **Acta cardiologica**, v. 70, n. 3, p. 274–81, jun. 2015.
84. MATURANA, M. A. et al. Subclinical cardiovascular disease in postmenopausal

women with low/medium cardiovascular risk by the Framingham risk score. **Maturitas**, v. 81, n. 2, p. 311–316, jun. 2015.

85. GEPNER, A. D. et al. Comparison of Coronary Artery Calcium Presence, Carotid Plaque Presence, and Carotid Intima-Media Thickness for Cardiovascular Disease Prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 8, n. 1, p. e002262–e002262, 16 jan. 2015.
86. BRASILEIRO, A. C. L. et al. Association between Ankle-Brachial Index and Carotid Atherosclerotic Disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2013.
87. TOUBOUL, P.-J. et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). **Cerebrovascular Diseases**, v. 34, n. 4, p. 290–296, 2012.
88. STEIN, J. H. et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 21, n. 2, p. 93–111, fev. 2008.
89. VAN DEN OORD, S. C. H. et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. **Atherosclerosis**, v. 228, n. 1, p. 1–11, maio 2013.
90. ENGELHORN, A. L. et al. **Guia Prático de Ultrassonografia Vascular**. 3a. ed. [s.l.] Di Livros Editora LTDA, 2016.
91. PIGNOLI, P. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. **Circulation**, v. 74, n. 6, p. 1399–1406, 1986.
92. LEMOS, S. P. et al. Inconsistent Correlation Between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Peripheral Arterial Tonometry. **Medicine**, v. 94, n. 33, p. e1403, ago. 2015.
93. GOULART, A. C. et al. Migraine and subclinical atherosclerosis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Cephalalgia**, v. 36, n. 9, p. 840–848, 20 ago. 2016.
94. SANTOS, I. S. et al. Carotid intima–media thickness value distributions in The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Atherosclerosis**, v. 237, n. 1, p. 227–235, nov. 2014.
95. SANTOS, I. S. et al. Association between Cardiovascular Health Score and Carotid Intima-Media Thickness: Cross-Sectional Analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) Baseline Assessment. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 29, n. 12, p. 1207–1216.e4, dez. 2016.

96. FREIRE, C. M. V. et al. Recomendação para a Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais: Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC - SBC. **ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA - IMAGEM CARDIOVASCULAR**, v. 28, n. November, 2015.
97. PARK, T. H. Evaluation of Carotid Plaque Using Ultrasound Imaging. **Journal of Cardiovascular Ultrasound**, v. 24, n. 2, p. 91, 2016.
98. NEZU, T. et al. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 23, n. 1, p. 18–31, 2016.
99. COSTANZO, P. et al. Does Carotid Intima-Media Thickness Regression Predict Reduction of Cardiovascular Events? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 24, p. 2006–2020, dez. 2010.
100. MACKINNON, A. D. et al. Rates and Determinants of Site-Specific Progression of Carotid Artery Intima-Media Thickness: The Carotid Atherosclerosis Progression Study. **Stroke**, v. 35, n. 9, p. 2150–2154, 8 jul. 2004.
101. KWAK, B. R. et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. **European Heart Journal**, v. 35, n. 43, p. 3013–3020, 14 nov. 2014.
102. O'ROURKE, M. F. et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. **American Journal of Hypertension**, v. 15, n. 5, p. 426–444, 1 maio 2002.
103. XU, X. et al. Age-related Impairment of Vascular Structure and Functions. **Aging and disease**, v. 8, n. 5, p. 590–610, out. 2017.
104. LAURENT, S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. **Journal of Hypertension**, v. 30, n. SUPPL. 1, p. S3–S8, jun. 2012.
105. AMATO, M. et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. **Atherosclerosis**, v. 263, p. 412–419, ago. 2017.
106. LORENZ, M. W. et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. **The Lancet**, v. 379, n. 9831, p. 2053–2062, jun. 2012.
107. DEN RUIJTER, H. M. et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction. **JAMA**, v. 308, n. 8, p. 796, 22 ago. 2012.
108. YOON, H. J. et al. Carotid plaque rather than intima-media thickness as a predictor of recurrent vascular events in patients with acute ischemic stroke. **Cardiovascular**

Ultrasound, v. 15, n. 1, p. 19, 24 dez. 2017.

109. SCHWAIGER, J. et al. Burden of atherosclerosis and risk of venous thromboembolism in patients with migraine. **Neurology**, v. 71, n. 12, p. 937–943, 16 set. 2008.
110. TZOURIO, C. et al. Relationship Between Migraine, Blood Pressure and Carotid Thickness. A Population-Based Study in the Elderly. **Cephalalgia**, v. 23, n. 9, p. 914–920, 17 nov. 2003.
111. HAMED, S. A. et al. Vascular Risk Factors, Endothelial Function, and Carotid Thickness in Patients with Migraine: Relationship to Atherosclerosis. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 19, n. 2, p. 92–103, mar. 2010.
112. BESIR, F. H. et al. The Evaluation of Atherosclerosis in Migraine Patients. **Pain Practice**, v. 13, n. 1, p. 41–45, jan. 2013.
113. POYRAZOGLU, H. G. et al. Evaluation of carotid intima-media thickness in children with migraine: a marker of subclinical atherosclerosis. **Neurological Sciences**, v. 37, n. 10, p. 1663–1669, 1 out. 2016.
114. HAMED, S. A. The vascular risk associations with migraine: Relation to migraine susceptibility and progression. **Atherosclerosis**, v. 205, n. 1, p. 15–22, jul. 2009.
115. FERINI-STRAMBI, L. et al. Neurological Deficits in Obstructive Sleep Apnea. **Current Treatment Options in Neurology**, v. 19, n. 4, p. 16, 3 abr. 2017.
116. AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **International Classification of Sleep Disorders**. 3rd editio ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
117. SENARATNA, C. V. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. **Sleep Medicine Reviews**, v. 34, p. 70–81, ago. 2017.
118. TUFİK, S. et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Medicine**, v. 11, n. 5, p. 441–446, maio 2010.
119. BASOGLU, O. K.; TASBAKAN, M. S. Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients. **Sleep and Breathing**, v. 22, n. 1, p. 241–249, 14 mar. 2018.
120. FRANKLIN, K. A. et al. Sleep apnoea is a common occurrence in females. **European Respiratory Journal**, v. 41, n. 3, p. 610–615, mar. 2013.
121. PEDROSA, R. P. et al. Obstructive Sleep Apnea: The Most Common Secondary Cause of Hypertension Associated With Resistant Hypertension. **Hypertension**, v. 58, n. 5, p. 811–817, 1 nov. 2011.
122. MITSIKOSTAS, D. D.; VISKOS, A.; PAPADOPOULOS, D. Sleep and Headache:

- The Clinical Relationship. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 50, n. 7, p. 1233–1245, 10 jun. 2010.
123. SUZUKI, K. et al. Sleep apnoea headache in obstructive sleep apnoea syndrome patients presenting with morning headache: comparison of the ICHD-2 and ICHD-3 beta criteria. **The Journal of Headache and Pain**, v. 16, n. 1, p. 56, 19 dez. 2015.
 124. ALDRICH, M. S. Are Morning Headaches Part of Obstructive Sleep Apnea Syndrome? **Archives of Internal Medicine**, v. 150, n. 6, p. 1265, 1 jun. 1990.
 125. NEAU, J.-P. et al. Relationship Between Sleep Apnoea Syndrome, Snoring and Headaches. **Cephalalgia**, v. 22, n. 5, p. 333–339, 17 jun. 2002.
 126. GODER, R. Morning headaches in patients with sleep disorders: a systematic polysomnographic study. **Sleep Medicine**, v. 4, n. 5, p. 385–391, set. 2003.
 127. GOKSAN, B. et al. Morning Headache in Sleep Apnoea: Clinical and Polysomnographic Evaluation and Response to Nasal Continuous Positive Airway Pressure. **Cephalalgia**, v. 29, n. 6, p. 635–641, jun. 2009.
 128. CHEN, P.-K. et al. Morning headache in habitual snorers: Frequency, characteristics, predictors and impacts. **Cephalalgia**, v. 31, n. 7, p. 829–836, 20 maio 2011.
 129. OHAYON, M. M. Prevalence and Risk Factors of Morning Headaches in the General Population. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, n. 1, p. 97, 12 jan. 2004.
 130. SEIDEL, S. et al. Morning headaches, daytime functioning and sleep problems – a population-based controlled study. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 122, n. 19–20, p. 579–583, 1 out. 2010.
 131. KRISTIANSEN, H. A. et al. Sleep apnoea headache in the general population. **Cephalalgia**, v. 32, n. 6, p. 451–458, 15 abr. 2012.
 132. POCETA, J. S.; DALESSIO, D. J. Identification and Treatment of Sleep Apnea in Patients With Chronic Headache. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 35, n. 10, p. 586–589, nov. 1995.
 133. ULFBERG, J. et al. Headache, snoring and sleep apnoea. **Journal of Neurology**, v. 243, n. 9, p. 621–625, 1996.
 134. LOH, N. K. et al. Do Patients With Obstructive Sleep Apnea Wake Up With Headaches? **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 15, p. 1765, 9 ago. 1999.
 135. GREENOUGH, G. P.; NOWELL, P. D.; SATEIA, M. J. Headache complaints in relation to nocturnal oxygen saturation among patients with sleep apnea syndrome. **Sleep Medicine**, v. 3, n. 4, p. 361–364, jul. 2002.

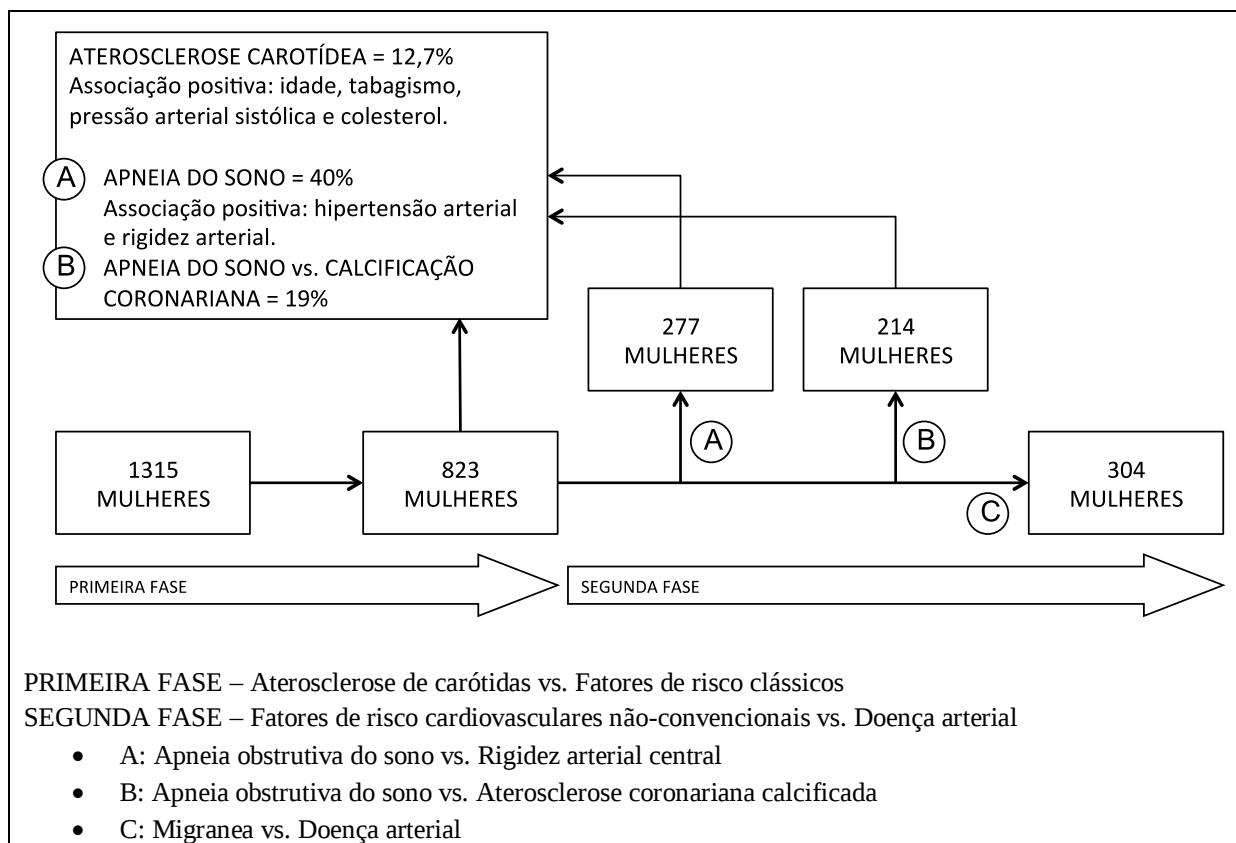
136. IDIMAN, F. et al. Headache in Sleep Apnea Syndrome. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 44, n. 6, p. 603–606, jun. 2004.
137. JENSEN, R. et al. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 109, n. 3, p. 180–184, mar. 2004.
138. ALBERTI, A. et al. Headache characteristics in obstructive sleep apnea syndrome and insomnia. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 111, n. 5, p. 309–316, maio 2005.
139. LOVATI, C. Sleep apnea headache and headaches with sleep apnea: the importance of being secondary. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 13, n. 11, p. 1135–1137, 9 nov. 2013.
140. KRISTIANSEN, H. A. et al. Tension-type headache and sleep apnea in the general population. **The Journal of Headache and Pain**, v. 12, n. 1, p. 63–69, 16 fev. 2011a.
141. GANDEK, B. et al. Translating the Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) in 27 countries: methodological and conceptual issues. **Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation**, v. 12, n. 8, p. 975–9, dez. 2003.
142. MARTIN, M. et al. The Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 57, n. 12, p. 1271–1278, dez. 2004.
143. SHIN, H. E. et al. Headache Impact Test-6 (HIT-6) Scores for Migraine Patients: Their Relation to Disability as Measured from a Headache Diary. **Journal of Clinical Neurology**, v. 4, n. 4, p. 158, 2008.
144. MARCOLINO, J. A. M. et al. Hospital Anxiety and Depression Scale: a study on the validation of the criteria and reliability on preoperative patients. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 57, n. 1, p. 52–62, fev. 2007.
145. BOTEGA, N. J. et al. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Revista de Saúde Pública**, v. 29, n. 5, p. 359–363, out. 1995.
146. BJELLAND, I. et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 52, n. 2, p. 69–77, fev. 2002.
147. ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 67, n. 6, p. 361–370, jun. 1983.
148. MALACHIAS, M. et al. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial - Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, 2016.
149. ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint

Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 20 out. 2009.

150. FALUDI, A. et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 1–76, 2017.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Fases da pesquisa.



FONTES:

BARROS, I. M. L. DE. **Prevalência de aterosclerose de carótida e fatores associados em mulheres a partir do climatério**. São Paulo: Universidade de São Paulo. 2014.

MEDEIROS, A. K. L. et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with subclinical coronary atherosclerosis among middle-aged women. **Sleep and Breathing**, v. 21, n. 1, p. 77–83. 2017.

PEDROSA, R. P. et al. OSA Is Common and Independently Associated With Hypertension and Increased Arterial Stiffness in Consecutive Perimenopausal Women. **Chest**, v. 146, n. 1, p. 66–72. 2014.

APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados para avaliação neurológica.

AVALIAÇÃO DA CEFALÉIA ENXAQUECA E CEFALÉIA TIPO TENSÃO
(Avaliar só se os pacientes tiverem dor de cabeça nos últimos 12 meses)

Pergunte ao entrevistado se ele apresenta um ou dois tipos de dor mais comuns (enxaqueca e cefaléia tipo tensão). Para você avaliar o tipo de cefaléia primária, utilize de forma *absolutamente precisa* os critérios da IHS. Eventualmente um mesmo entrevistado pode apresentar dois ou mais tipos de cefaléia. Se o paciente não preencher os critérios de nenhuma das duas formas de cefaléia, não preencha o formulário. Essa avaliação referir-se-á à presença de dor de cabeça durante a vida. Assim, se o paciente apresentou 5 crises de cefaléia tipo enxaqueca sem aura há 10 anos e nunca mais teve, ele deve ser considerado como portador de enxaqueca sem aura. Baseie a sua classificação na informação que o paciente efetivamente forneceu.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ENXAQUECA E CEFALÉIA TIPO TENSÃO (IHS-1989)	
	ENXAQUECA (sem aura, com aura crônica -> 15 dias por mês, por pelo menos 3 meses)
Número de crises (caráter repetitivo do quadro) e 2 crises para enxaqueca com aura e 4 a 72 horas (em crises sem aura)	5 crises para enxaqueca sem aura e 2 crises para enxaqueca com aura (podem durar 2 horas)
Características da dor (necessário classificar os critérios ao lado)	Intensidade severa, unilateral, pulsátil, agravada por qualquer atividade física
Fenômenos associados (necessário um critério ao lado para enxaqueca e dois critérios para CTT)	Náuseas e/ou vômitos, Fotofobia e fonofobia
	Localização unilateral
	Náuseas e/ou vômitos
	Fotofobia e fonofobia
	Normal ou achados não relacionados ao quadro de cefaléia
	Normal ou achados não relacionados ao quadro de cefaléia

Tendo classificado o paciente, identifique abaixo o diagnóstico feito. Posteriormente você deve responder ao questionário das três formas básicas de cefaléia que você encontrou: enxaqueca, cefaléia tipo tensão ou outras formas de cefaléia. Se o paciente não preencher os critérios de nenhuma das formas de cefaléia, não preencha o formulário. Se o paciente preencher os critérios de uma ou mais formas de cefaléia, preencha o formulário de acordo com o tipo de cefaléia que melhor enxaqueca, porém não preencha estritamente os critérios (por ex., 3 crises durante a vida que parecem enxaqueca sem aura). Neste caso ele deve ser considerado como portador de "outras formas de cefaléia". Avalie cuidadosamente, pois às vezes o paciente conta as crises mais importantes e as outras ele diz que são "suaves" ou "outro tipo de dor de cabeça". O preenchimento dos 3 inquéritos abaixo (enxaqueca, cefaléia tipo tensão e outras formas de cefaléia) deve ser feito baseando-se no seu diagnóstico. Assim, se você concluiu que o entrevistado apresenta enxaqueca e cefaléia tipo tensão, devem ser preenchidos os questionários de ambas as modalidades. Caso o paciente apresente só enxaqueca, só deve ser preenchido o questionário referente à enxaqueca. O entrevistador deve tentar avaliar para cada modalidade o impacto que a mesma tem na vida do entrevistado.

Nome: _____ Idade: _____
Endereço: _____

Telefone: _____ Data: _____
Identidade: _____

1 - Escolaridade (em anos): _____ 2 - Sexo: _____
3 - Peso: _____ Altura: _____ 4 - Profissão: _____
5 - Emprego: Sim Não Aposentado Estudante
6 - Renda média mensal familiar: * Nenhuma * Até 2 SM * 2-5 SM * 6-10 SM * 11-20 SM * >20 SM
7 - Estado Civil: Solteiro * Casado/ Relacionamento estável * Separado/ divorciado * Viúvo *
8 - Ronco? Sim Não
9 - Terapia de reposição hormonal: SIM NÃO Qual? _____
10 - Você teve dor de cabeça nos últimos 12 meses? SIM NÃO

11 - Como é normalmente a intensidade da sua dor de cabeça se você não toma medicação ou a mesma não funciona. USANDO UMA NUMERAÇÃO DE 0 A 10?
(Considere 0 a menor intensidade e 10 a maior intensidade possível.)

00

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

12 - Que medicações são usadas para dor de cabeça ?

13 - Já usa medicação profilática para cefaléia? SIM NÃO Qual: _____

14 - Exame neurológico: Normal Anormal Qual alteração? _____

15 - Polissonografia (resultado): _____

16 - APNEIA DO SONO: SIM NÃO
17 - APNEIA DO SONO: LEVE MODERADA GRAVE
18 - ÍNDICE DE APNEIA: _____
19 - ÍNDICE DE DESSATURACÃO: _____

10) Como é normalmente sua dor do tipo enxaqueca se você não toma medicação ou a mesma não funciona?

Leve – não interfere nem incapacita para as atividades	
Moderada – interfere com as atividades	
Intensa – incapacita para as atividades	

11) A dor de cabeça tipo enxaqueca piora subindo escadas ou descendo escadas ou você evita subir escadas quando esta com dor de cabeça?

Sim Não

12) Sua dor de cabeça tipo enxaqueca é acompanhada por:

Náuseas	
Vômitos	
Fotofobia	
Fonofobia	
Osmofobia	

13) Quais manifestações costumam ocorrer (pode haver mais de uma alternativa)?

a) Embacamento visual	
b) Escotomas negativos	
c) Fotopias ou fosfenos	
d) Hemicranias	
e) Anisocôrio (D (JE ()BILATERAL	
f) Prontíscias	
g) Homíngresia	
h) Disploria	
i) Vertigens	
j) Mares	
k) Ansia	
l) Zumbidos	
m) Outros: _____	

14) Quanto tempo em média duram estas manifestações?

0-4 minutos	
5-60 minutos	
61-120 minutos	
121-240 minutos	
mais de 241 minutos	

15) Suas dores de cabeça tipo ENXAQUECA ocorrem por mais de 15 dias por mês durante os últimos 3 meses?

Sim Não

Se a resposta for sim, responda a questões 16 e 17:

16) Como foi a evolução de sua cefaleia enxaqueca no tempo?

a) iniciou-se com crises episódicas e evoluiu para crônica b) iniciou-se como crônica

DIAGNÓSTICO DEFINIDO

ENXAQUECA SEM AURA ☐

ENXAQUECA COM AURA ☐

ENXAQUECA CRÔNICA ☐

CEFALÉIA TIPO TENSÃO EPISÓDICA ☐

CEFALÉIA TIPO TENSÃO CRÔNICA ☐

OUTRAS FORMAS DE CEFALÉIA ☐

I- AVALIAÇÃO DA CEFALÉIA PARA OS ENTREVISTADOS QUE PREENCHERAM OS CRITÉRIOS PARA ENXAQUECA

- 1) Há quanto tempo você tem cefaleia tipo enxaqueca (anos): _____
- 2) Se enxaqueca com aura, já teve dois ou mais episódios na vida? A – Sim B- Não
- 3) Se enxaqueca sem aura, já teve cinco ou mais episódios na vida? A – Sim B- Não
- 4 - Teve crises de enxaqueca nos últimos 12 meses? A – Sim B- Não
- 5) Frequência nos últimos 3 meses de crises (em dias): _____
- 6- Suas dores de cabeça tipo enxaqueca iniciam-se principalmente em que período?

Manhã (6 as 12 hs)	
Tarde (12 as 18 hs)	
Noite (18 as 6 hs)	
Exclusivamente à noite	
Variável	

7 - Lateralidade habitual das crises de cefaleia tipo enxaqueca:

Dor no lado direito da cabeça exclusivamente	
Dor no lado esquerdo da cabeça exclusivamente	
Dor ora no lado direito e ora no lado esquerdo da cabeça	
Dor ora bilateral e ora unilateral	
Sempre bilateral	

8) Duração habitual de suas dores de cabeça tipo enxaqueca se você não toma medicações ou se elas não funcionam? _____

9) Qual a característica da dor mais comum para descrevê-la?

Dor pulsátil	
Dor em pressão ou aperto	
Dor em pontadas ou furadas	
Outras _____	

17) Quanto tempo demorou para haver essa modificação?

a) até 1 ano	
b) 1 a 3 anos	
c) 4 a 5 anos	
d) 5 a 10 anos	
e) mais de 10 anos	

II-PARA OS ENTREVISTADOS QUE PREENCHERAM OS CRITÉRIOS PARA CEFALÉIA TIPO TENSÃO

- 1)- Há quanto tempo você tem cefaléia tipo tensão:_____
- 2)- Já teve dez ou mais episódios de cefaléia tipo tensão na vida? A – Sim B- Não
- 3 - Teve crises cefaléia tipo tensão nos últimos 12 meses? A – Sim B- Não
- 4)- Frequência nos últimos 3 meses (em dias): _____
- 5)- Suas dores de cabeça tipo cefaléia tipo tensão iniciam-se principalmente em que período?

Manhã (6 as 12 hs)	
Tarde (12 as 18 hs)	
Noite (18 as 6 hs)	
Exclusivamente a noite	
Variável	

6) Lateralidade habitual das crises de cefaléia tipo tensão:

Dor no lado direito da cabeça exclusivamente	
Dor no lado esquerdo da cabeça exclusivamente	
Dor ora no lado direito e ora no lado esquerdo da cabeça	
Dor ora bilateral ora unilateral	
Sempre bilateral	

7)- Duração habitual de suas dores de cabeça tipo cefaléia tipo tensão se você não toma medicações ou se elas não funcionam? _____

8)- Qual a característica da dor mais comum para descrevê-la?

Dor pulsátil	
Dor em pressão ou aperto	
Dor em pontadas ou furadas	
Outras _____	

9)- Como é normalmente sua dor do tipo cefaléia tipo tensão se você não toma medicação ou a mesma não funciona?

Leve – não interfere nem incapacita para as atividades	
Moderada – interfere com as atividades	
Intensa – incapacita para as atividades	

10)- A dor de cabeça tipo tensão piora subindo escadas ou descendo escadas ou você evita subir escadas quando esta com dor de cabeça?

Sim Não

11)- Sua dor de cabeça é acompanhada por:

a) Náuseas	
b) Vômitos	
c) Fotofobia	
d) Fonofobia	
e) Osmofobia	

12)- Suas dores de cabeça tipo tensão ocorrem por mais de 15 dias por mês durante os últimos 3 meses?

Sim Não

Se a resposta for sim, responda a questões 13 e 14:

- 13) Como foi a evolução de sua cefaléia tipo tensão no tempo?
- a)- iniciou-se com crises episódicas e evoluiu para crônica b)- iniciou-se como crônica
- 14) Quanto tempo demorou para haver essa modificação?

a) até 1 ano	
b) 1 a 3 anos	
c) 4 a 5 anos	
d) 5 a 10 anos	
e) mais de 10 anos	

III-PARA OS ENTREVISTADOS QUE NÃO PREENCHERAM OS CRITÉRIOS PARA ENXAQUECA E CEFALÉIA TIPO TENSÃO (OUTRAS FORMAS DE CEFALÉIA)

1) CLASSIFICAÇÃO DE “OUTRAS FORMAS DE CEFALÉIA”: _____

2) Qual o número de crises de dor de cabeça “OUTRAS FORMAS” durante sua vida?

2-4	
5-9	
10-20	
21-50	
> 50	

3) Há quanto tempo você tem cefaléia “outras formas”:

4) Teve crises de cefaléia “outras formas” nos últimos 12 meses? A – Sim B- Não

5)- Frequência nos últimos 3 meses (em dias): _____

APÊNDICE C – Pôster “Carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in perimenopausal women with migraine: a cross-sectional study,” apresentado no 18º Congresso da Sociedade Internacional de Cefaleias, 2017.



Carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in perimenopausal women with migraine: a cross-sectional study

João Eudes Magalhães^{1,2}, Rodrigo Pinto Pedrosa², Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho^{1,2}

¹Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil; ²Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

Objectives

Migraine is associated with increased cardiovascular mortality. There is still an unexplained link between them. It is possible that both conditions share an underlying vascular dysfunction. The aim of this study is to evaluate the association between migraine and increased carotid intima-media thickness (cIMT) and between migraine and arterial stiffness (increased aortic pulse wave velocity (PWV) in perimenopausal women.



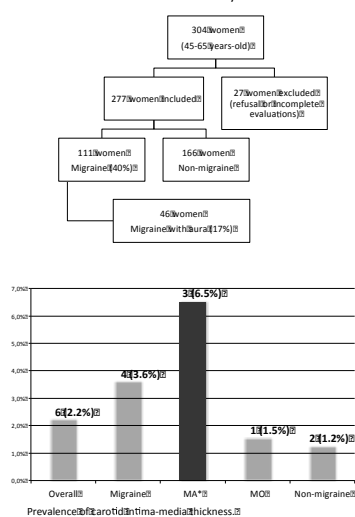
Dr. João Eudes Magalhães

Methods

- Sampling: We recruited 304 consecutive women with more than 50 days of menstrual irregularity, aged 50 to 55 years-old.
- Evaluations: Women were submitted to a strict protocol, including a semi-structured interview, physical examination, blood tests, portable sleep study, high-resolution carotid ultrasound, and aortic pulse wave tonometry. We also used the Hospital Anxiety and Depression Scale, the General Cardiovascular Risk profile from the Framingham Heart Study, and the 5-item Headache Impact Test.
- Outcomes: Increased cIMT (>1.1mm) or carotid plaques were indicative of subclinical atherosclerosis and increased PWV was indicative of arterial stiffness.
- All patients had given their informed consent. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Oswaldo Cruz University Hospital.

Results

Flow chart of the study



Characteristics of patients

	Migraine	Migraine with aura	Non-migraine
Median Age (IQR)	52 (51)	53 (51)**	55 (77)
White (%)	18 (16.2)	6 (13)	33 (19.9)
Median years of education (IQR)	8 (6)	8 (6)	6 (7)
Low monthly family income (%)	74 (66.1)	33 (71.7)	115 (69.7)
Hypertension (%)	72 (64.3)**	35 (76.1)**	97 (59.1)
Median body mass index (IQR)	26.0 (6.6)	24.6 (4.3)	27.8 (8.3)
Obesity (%)	44 (39.3)	21 (45.7)	54 (32.7)
Diabetes mellitus (%)	29 (25.9)	13 (28.3)	35 (21.2)
Dyslipidemia (%)	30 (26.8)	19 (41.3)	47 (28.5)
Sedentary lifestyle (%)	86 (76.8)	36 (78.3)	117 (70.9)
High cardiovascular risk (%)	54 (48.2)	21 (45.7)	86 (52.1)
Depression (%)	70 (62.5)	33 (71.7)**	62 (37.6)
Anxiety (%)	94 (83.9)	38 (82.6)**	95 (57.6)
Median apnea-hypopnea index (IQR)	2.7 (7.0)	2.5 (8.0)	3.4 (4.4)
Obstructive sleep apnea	47 (42)	19 (41.3)	64 (38.8)
Median aortic pulse wave velocity (IQR)	8.8 (1.5)	8.6 (1.7)	8.9 (1.4)

Statistically significant (p<0.05) using Chi-square test (**): Mann-Whitney test (**).

Risk factors associated with carotid intima-media thickness

Clinical features	OR (95% CI) (unadjusted)	p value	OR (95% CI) (adjusted)	p value
Age > 55 years	1.07 (0.92-1.24)	0.36	-	-
Low education	0.96 (0.77-1.19)	0.70	-	-
Low family income	4.88 (0.87-27.21)	0.07	-	-
Hypertension	0.60 (0.07-5.23)	0.64	-	-
Obesity	1.80 (0.36-9.23)	0.47	-	-
Diabetes mellitus	2.52 (0.45-14.01)	0.29	-	-
Sedentary lifestyle	1.36 (0.24-7.57)	0.73	-	-
High cardiovascular risk	1.82 (0.33-10.13)	0.49	-	-
Depression	2.16 (0.39-12.0)	0.38	-	-
Anxiety	1.11 (0.20-6.20)	0.90	-	-
Obstructive sleep apnea	7.45 (0.86-64.70)	0.07	-	-
Migraine with aura	5.63 (0.91-34.84)	0.06	7.12 (1.05-48.49)**	0.04

*Statistically significant (p<0.05) using logistic regression model, step-wise method, adjusted for age, low family income, hypertension, obesity, obstructive sleep apnea, depression and anxiety.

Conclusion

Migraine is not associated with arterial stiffness in perimenopausal women. Migraine with aura is associated with increased carotid intima-media thickness in perimenopausal women. Therefore, it is important to consider that cIMT could be a marker for endothelial dysfunction in migraineurs.

APÊNDICE D – Pôster “*Obstructive sleep apnea and headaches in perimenopausal women*”
apresentado no 18º Congresso da Sociedade Internacional de Cefaleias, 2017.



Obstructive sleep apnea and headaches in perimenopausal women

João Eudes Magalhães^{1,2}, Rodrigo Pinto Pedrosa², Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho^{1,2}

¹Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil; ²Universidade de Pernambuco, Recife, Brazil



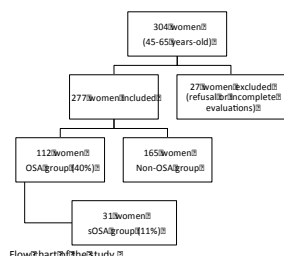
Objectives

To compare the frequency and characteristics of headaches among perimenopausal women with and without obstructive sleep apnea.

Methods

- Sampling: consecutively recruited women aged 45 to 65 years-old with more than 60 days of menstrual irregularity;
- Evaluations: semi-structured interview, the 5-item headache impact test (HIT-6), and the hospital anxiety and depression scale (HADS);
- Sleep study: portable overnight sleep recording in the sleep laboratory using a validated device (Resmed Ebletta PDS; Medcare). Oxygen saturation, body position, air flow, and rib cage and abdominal movements during breathing using impedance belts were measured;
- Apnea: total absence of bronasal flow for more than 10 seconds;
- Hypopnea: a decrease of >30% in the amplitude of bronasal flow for more than 10 seconds followed by a 3% desaturation;
- Apnea-hypopnea index (AHI) → Total number of apneas and hypopneas / total time in bed;
- OSA and moderate to severe OSA (sOSA) were defined as AHI higher than 4 events per hour and AHI higher than 14 events per hour, respectively;
- Diagnosis of headache → third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3beta).
- All patients had given their informed consent. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Oswaldo Cruz University Hospital.

Results



Flowchart of the study.

Prevalence of headaches by obstructive sleep apnea diagnosis

Diagnosis	OSA	Non-OSA	p-value
Any headache (%)	74 (66.7)	94 (57)	0.12
Migraine (%)	47 (40)	63 (38.2)	0.51
Migraine with aura (%)	19 (16.7)	27 (16.5)	0.89
Chronic migraine (%)	8 (6.9)	11 (6.7)	0.87
Tension-type headache (%)	22 (19.3)	27 (16.5)	0.37

Statistics using logistic regression model, step-wise method, adjusted for age, hypertension, obesity, depression and anxiety.

➤ There was no case of chronic TTH or sleep apnea headache.

➤ OSA women's parameters of sleep study were not different comparing headache or morning headache and non-headache subgroup.

Characteristics of patients

	OSA	Non-OSA	p-value
Median age (IQR)	59 (52-61)	55 (52-60)	<0.001**
White (%)	23 (20.5)	29 (17.6)	0.76
Median years of education (IQR)	6 (4-11)	7.5 (4-11)	0.49
Low monthly family income (%)	80 (72.1)	109 (66.5)	0.32
Hypertension (%)	94 (83.9)	113 (68.5)	0.004**
Median body mass index (IQR)	30.7 (26.3-34.6)	27.1 (24-29.3)	<0.001**
Obesity (%)	111 (94.5)	153 (93.0)	<0.001**
Median waist circumference (IQR)	101 (94-106)	92 (87-98)	<0.001**
Median neck circumference (IQR)	36 (34-37.5)	34 (33-36)	<0.001**
Sedentary lifestyle (%)	83 (74.1)	120 (72.7)	0.80
Daytime sleepiness (%)	47 (42)	72 (43.6)	0.78
Depression (%)	61 (55)	69 (42.1)	0.04*
Anxiety (%)	84 (75.7)	104 (63.4)	0.03*

Statistically significant using Chi-square test (*) or Mann-Whitney test (**).

Headache characteristics by obstructive sleep apnea diagnosis

Characteristics	OSA	Non-OSA	p-value
Pulsatile headache (%)	76 (67.6)	114 (69.1)	0.83
Unilateral headache (%)	26 (23)	30 (18.1)	0.43
Migrainous headache (%)	71 (63.5)	109 (66.6)	0.74
Morning headache (%)	71 (63.5)	120 (72.8)	0.20
Median headache intensity (IQR)	6 (5-7.5)	6 (5-7)	0.66
Moderate-severe headache (%)	103 (91.9)	154 (93.6)	0.67
Severe headache (%)	38 (33.8)	63 (38.3)	0.55
Median headache frequency (IQR)	3 (2-8)	5 (2-12)	0.48
Frequent headache (%)	23 (20.5)	48 (29)	0.21
Median HIT-6 score (IQR)	53 (44-59)	54 (48-60)	0.98
Important quality of life impairment (%)	44 (39.2)	65 (39.4)	0.98

Statistics using logistic regression model, step-wise method, adjusted for age, hypertension, obesity, depression and anxiety.

Conclusion

There were no differences in primary headache frequency or headache characteristics among perimenopausal women with or without obstructive sleep apnea.

APÊNDICE E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: ☐ M ☐ F
DATA NASCIMENTO:
ENDEREÇO:
Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: ☐ M ☐ F
DATA NASCIMENTO:
Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo SONAR - Apeleia obstrutiva do Sono no climatério e Aterosclerose na cidade do Recife.
PESQUISADOR : Dr. Rodrigo Pinto Pedrosa
CARGO/FUNÇÃO: Médico Plantonista. CONSELHO REGIONAL Nº 18282

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

1. A senhora é convidada a participar desse estudo para pesquisar se a senhora possui apneia do sono e se essa doença pode prejudicar o coração e seus vasos sanguíneos. A apneia do sono é uma doença em que as pessoas param de respirar por alguns segundos várias vezes durante toda a noite. Essas paradas na respiração causam muito mau para a pressão arterial, para o coração e vasos sanguíneos.
2. Se a senhora concordar em participar do estudo, faremos a monitorizações do sono em sua residência com um monitor portátil. A monitorização do sono é um exame de rotina e não é um exame que doi, mas pode atrapalhar um pouco o seu sono, pois são colocados alguns sensores no seu corpo para saber como é o seu sono. A senhora também fará um exame chamado VOP, que é parecido com um ultra-som. Esse exame é rápido e não doi. Também fará a MAPA, que é um aparelho que mede sua pressão durante um dia inteiro a intervalos de 10 a 20 minutos e um Holter, que é um eletrocardiograma que é feito continuamente por um dia inteiro. Esses exames serão colocados no mesmo dia no PROCAPE após a senhora ter feito o exame do sono. A senhora vai receber toda a explicação na hora desses exames. Eles também não causam dor. Os riscos desses exames são muito pequenos, já que são exames amplamente utilizados e seguros. Além disso, a senhora não terá nenhum custo para participar e qualquer esclarecimento por parte da equipe de profissionais que a acompanhará durante todo o estudo.

3. Acreditamos que o diagnóstico de apneia do sono vai possibilitar que a senhora seja tratada corretamente quando indicado para melhorar seus roncos e para evitar problemas cardíacos futuros.
4. A senhora tem garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Rodrigo Pinto Pedrosa, que pode ser encontrado no Laboratório do Sono e Coração do Procape. Se a senhora não estiver satisfeita com a resposta, ela pode procurar o Conselho Nacional sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) tel. 33841271. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição;
5. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
6. Direito de ser mantida atualizada sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
7. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para a participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
8. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Estudo SONAR - Apeleia obstrutiva do Sono no climatério e Aterosclerose na cidade do Recife".

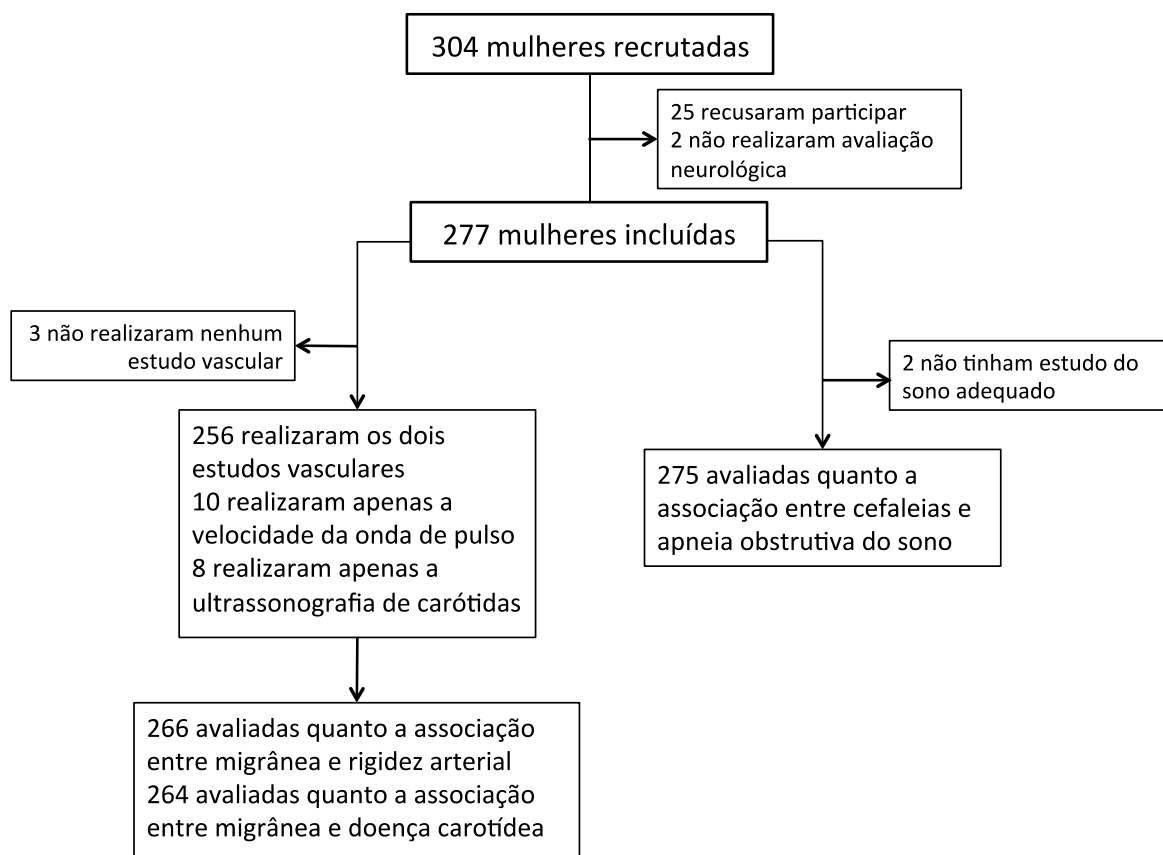
Eu discuti com o Dr. Rodrigo Pinto Pedrosa sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderrei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal	Data ____/____/____
Assinatura da testemunha	Data ____/____/____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo	Data ____/____/____
---------------------------------------	---------------------

APÊNDICE F – Fluxograma do estudo.



ANEXOS

ANEXO A – Comprovante de submissão do artigo de revisão intitulado “**Migrane and vascular diseases: epidemiology and pathophysiological considerations**”

Wendy Krank <headachecurrents@gmail.com> Thu, Jan 4, 2018 at 3:57 PM
To: Pedro Filho <pedroasampaio@gmail.com>

Hi Dr. Rocha-Filho,

A reminder today for your submission, "migraine and vascular diseases" (exact title to be determined) for Headache Currents.

We look forward to receiving your submission.

Best wishes, Wendy

[Quoted text hidden]

[Quoted text hidden]

@HeadacheJournal

Pedro Filho <pedroasampaio@gmail.com> Thu, Jan 18, 2018 at 8:00 PM
To: Wendy Krank <headachecurrents@gmail.com>

Dear Wendy,
I am sending the manuscript and the tables for your analysis.
Please, confirm that you received it.
Happy New Year!
Pedro Sampaio Rocha Filho

[Quoted text hidden]

2 attachments

 Tables 18-1-18.doc
368K

 Migraine and Vascular Diseases Head Current 18-1-18.doc
208K

Wendy Krank <headachecurrents@gmail.com> Thu, Jan 18, 2018 at 8:41 PM
To: Pedro Filho <pedroasampaio@gmail.com>

Hi Dr. Rocha Filho,

A Happy New Year to you, too.

Please note, I'm confirming receipt of your manuscript and tables. I will be in contact with you once I have the peer review complete. When you have a moment would you kindly send your co-author Dr. Magalhaes' email address for our records.

Thank you sincerely for providing your manuscript.

Best wishes, Wendy

[Quoted text hidden]

ANEXO B – Regras para submissão de artigos para publicação no periódico *Headache – The Journal of Head and Face Pain*.

(FONTE: <https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/15264610/homepage/ForAuthors.html>)

Correspondence. Headache Resident and Fellow Section This section serves the general journals' readership but may be particularly relevant to educators, students, residents and fellows. We encourage trainees and educators to submit articles to this section, where there are a few different categories. All submissions will be processed in the same way as other submissions to the journal and are subject to peer-review. In the accompanying cover letter, submission to this section must be mentioned. Authors should submit their manuscripts via the website for Headache (https://mc.manuscriptcentral.com/headache). Inquiries should be directed to the Headache Resident and Fellow Section, Morris Levin, MD (morris.levin@montefiore.edu) and Matthew Roberts, MD (matr@montefiore.org). Manuscript types: Headache Rounds	This subsection aims to have a Headache fellow or resident present an interesting or instructive case, followed by an ensuite discussion by an expert (or experts) within the same academic headache center or institution which may include a discussion by a visiting expert. The presentation is akin to a clinicopathological conference, where a clinical vignette unfolds in real time by a trainee (relying on the resident or fellow) and is followed by a discussion with an expert. The resident or fellow presents the case and the expert, simulating the live presentation format. The faculty then presents their analysis of the case in the discussion, which should include a differential diagnosis and a focused review of the final diagnosis, which may include but not be limited to clinical features, pathophysiology, and treatment. The trainee may then present follow-up information with a conclusion of the vignette. The suggested length of a submission is 2,000 to 4,000 words, with up to 20 references. Figures depicting imaging findings and tables showing pertinent laboratory data are encouraged. The section editors may choose to append a summarized case and identify learning points at their discretion. Like other manuscripts in Headache, submissions will be published electronically and in print, and will be indexed on PubMed.
Teaching Images in Headache Submission to this subsection is for a case or cases with neuroimaging in headache medicine that are particularly instructive. The suggested length is 200 words, with 1 figure (which may have multiple panels and a legend) and up to 5 references. Education Research Manuscripts concerning research related to headache education can be submitted to this subsection. Manuscript specifications are the same for research submissions as clinical and basic research investigations. - Careers in Headache Medicine - Opinions in Headache Education	Headache and the Arts This section will include original art, prose and poetry by trainees in headache medicine. Here, all the submitter should send is their original creation in their preferred format. Manuscripts accepted for publication are subject to editing according to the 9th edition of the <i>American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors</i> (Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1998). The corresponding author will receive edited proofs for approval and is responsible for all content, including changes made by the editor and his staff. Manuscripts of patients read at meetings of the AHS must be submitted to <i>Headache</i> and will be published if acceptable to the section editors. Authors will receive a final proof for approval. Manuscripts accepted for publication will be published online first and in print in the next issue of the journal. All manuscripts submitted for the journal Head G. World Award become the property of the AHS and will be considered for publication in <i>Headache</i> at the discretion of the editorial board. PEER REVIEW/REPORTING GUIDELINES Manuscripts submitted to <i>Headache</i> are subjected to peer review. Headache strives to improve the reporting quality of clinical trials. For randomized trials, <i>Headache</i> has endorsed the CONSORT Statement (available at http://www.consort-statement.org). We recommend authors refer to the EQUATOR network
Author Guidelines Headache is the official publication of the American Headache Society (AHS). The editorial board welcomes for consideration face pain and all other aspects of pain concerned with clinical or basic research. Instructions for Authors are also available in Mandarin Chinese, Italian, Portuguese, Spanish, and Turkish. You can download the Mandarin translation by clicking the link. You can download the Italian translation by clicking this link. You can download the Portuguese translation by clicking this link. You can download the Spanish translation by clicking this link. You can download the Turkish translation by clicking this link. Please read the CONSORT Statement (available at www.consort-statement.org). We recommend authors refer to the EQUATOR network website for further information on the available reporting guidelines for health research. PREPARING TO SUBMIT YOUR MANUSCRIPT To ensure your manuscript moves quickly through peer review, and to ensure you are compliant with the American Headache Society's ethical standards, it is recommended you complete the following steps 1. Read the Manuscript Preparation and Submission section below. 2. Read the ethics checklist. For more detailed information on ethical issues, please consult the AHS Journal Publication Guidelines. 3. Familiarize yourself with Headache's demand for the inclusion of a Reporting Checklist (see Reporting Checklists section below). ONLINE SUBMISSION Headache only accepts on-line submissions and utilizes an electronic system for review and communication. The site may be accessed at: http://mc.manuscriptcentral.com/headache. When submitting your manuscript to Headache, your contact details have been pre-loaded into the database of our online submission site. We would be grateful if you would now check and update your contact details, enter key words and add information on your specialty/ area of expertise. To obtain your username and password, choose the option 'Check for an Existing Account' on the login page. Entering your email address will generate an automatic email that provides your username and password. Help is always a click away. Please make use of the 'Get Help Now' button located throughout the site. You can log in at any time to update your contact details, change your password, or enter your subject specialty and key words to assist in keyword selection. MATERIAL SUITABLE FOR SUBMISSION TO HEADACHE Research Submissions. Present results of original basic science research or clinical investigation. <i>Clinical or Basic Research Investigations.</i> Present results of original research or clinical investigation. <i>Brief Communications.</i> Present a small series of cases or a single case of significant note. Manuscripts must draw attention to an important or unique observation. <i>Case Reports.</i> Must include a comprehensive review and critique of the literature on the topic and may include a new hypothesis. <i>Special Articles.</i> History of medicine, education, ethics, and socioeconomic issues in relation to head and face pain. <i>Vox Clementis.</i> We welcome the submission of short (under 1,000 words) opinion pieces, intended to promote lively discussion on any topic in headache medicine. The article should be somewhat informal in style, though still scholarly in intent. No abstract is required. <i>Letters to the Editor.</i> There are two types of Letters to the Editor. When submitting your letter please select the article type 'Comment' or 'Clinical Correspondence'.	Article type definitions 1. <i>Comment, Observation, and Rebuttal:</i> A comment, observation, or rebuttal of previously published articles in <i>Headache</i>. May refer to items of interest on head and face pain or may offer criticism of articles previously published in <i>Headache</i> but must be objective, constructive, and educational. 2. <i>Clinical Correspondence:</i> A report of a case or cases of clinical interest. The correspondence should have no abstract, no figures or tables, and between 1 to 4 references. The correspondence must be presented without any internal sections. Case reports that do not fit the format must be submitted as Brief Communications. Authors should be aware that <i>Headache</i> is accepting very few Brief Communications but does welcome the submission of Clinical

visit <http://www.wileyonlinelibrary.com/details/content/11225b64d87/Copyright-License.html>.

STATISTICS AND METHODOLOGY IN HEADACHE
Headache employs the services of a Statistical Consultant. Consequently we hold all statistical techniques and research methodologies to the highest standards. To enhance the likelihood of your manuscript being accepted for publication, please consult the editorial 'Statistical Reviewing for Headache' by Tim Houle and Donald Penzien for the standards expected by Headache. This can be found [here](#).

MICROARRAY POLICY
Authors submitting manuscripts describing microarray data are required to deposit the data in compliance with **MINI** with one of the following public repositories: Array Express or GEO and to have the accession numbers available to be published in the article.

Deposition of high-throughput sequencing data for RNA (RNA-Seq) and chromatin immunoprecipitation (ChIP-Seq) with ArrayExpress or GEO in compliance with MINSEQE is also required.

Microarray information should be deposited in the following public repositories:

ArrayExpress: www.ebi.ac.uk/microarray/submissions_overview.html

GEO: www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/info/submit.html

HEADACHE AND PUBLICATION ETHICS

View the Reporting Guidelines

- 1. Ensure agreement has been received from all co-authors ahead of submission.
- Inclusion of all author names
- The order of authors is accurate and as agreed by all authors
- All authors have reviewed the final draft
- Authors have approved submission to Headache
- 2. Full disclosure of all sources of funding and potential conflict of interest
- Collected conflict of interest information ahead of submission
- Included conflict of interest statement on title page
- Uploaded the same conflict of interest statement into the online submission and review site
- Ensured that if manuscript is being submitted by a proxy, the proxy understands the need to accurately supply disclosure information
- 3. Access to data
- Confirm full access to ALL study data
- Include a statement outlining author access to data in the methodology section
- Ensure that data are available for reanalysis
- Ensure citation to all prior published material that might be construed as overlapping current submission
- If submission contains substantial overlap with prior published material, ensure an explanation for this is included in submission cover letter
- Manuscript that represent English-language translations of previously published material will not be accepted for publication
- Manuscript that represent English-language translations of previously published material will not be accepted for publication unless the English version has been sought ahead of submission from the editorial office.
- 5. Image Manipulation
- Ensured all authors can attest to the supply of the ORIGINAL image capture – the file supplied has not been altered or enhanced
- A copy of the original image file has been retained in case of future investigation
- Ensured that all images are clearly identified as to their source
- Signed consent has been obtained from patient, patient's guardian or, in the event of the patient being deceased, next of kin to publish case
- Information identifying patient has been removed or rendered anonymous?
- Ensured copy of patient consent has been retained
- 7. Figures and Tables
- Confirm permission obtained to reproduce figures and tables
- Have you obtained permission to reference a personal communication
- Has the nature and extent of the content disclosed from a personal communication been agreed?

Please contact the Editorial Office at journal@ahsnet.org with any questions regarding suitability or style.

REFERENCES

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med*. 2004;351:1071-1074.
2. GriggRC.Changes in policy for publishing manuscripts in *Neurology, Neurology*. 1997;49:1.
3. International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2004;24(Suppl 1):8-162.

ANEXO C – Comprovante de aceitação do pôster “*Carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in perimenopausal women with migraine: a cross-sectional study*” para apresentação no 18º Congresso da Sociedade Internacional de Cefaleias, 2017.



Dear Dr Pedro Rocha Filho,

We refer to your abstract submission for the 18th Congress of the International Headache Society, to be held from 7 - 10 September 2017 in Vancouver, Canada.

We are pleased to inform you that your abstract has been accepted for **poster presentation** at the IHC 2017 Congress.

Submission number: IHC2017-616

Title: Carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in perimenopausal women with migraine: a cross-sectional study

Poster presentation number:	PO-02-045
Date of poster presentation:	Saturday 9 and Sunday 10 September 2017
Time of poster judging:	Saturday 9 September 10:00-10:45 and 15:15-16:00
Presenting Author*:	Pedro Sampaio Rocha Filho
Place of poster presentation:	Exhibition Hall A
Hanging of poster:	Saturday 9 September, before 09:30
Removal of poster:	Sunday 10 September, between 11:30 and 12:30 Poster presenters are kindly requested not to remove their posters before the stated time. Please ensure you make your arrangements accordingly.
Poster Board size:	Please design your poster to size A0 – 841mm (w) x 1189mm (h) (portrait format).

*This name was given when the abstract was submitted. If this person will not be coming to the event, you are kindly requested to let us know by sending an email to IHC2017abs@mci-group.com, specifying which of the abstract's co-authors will present the poster.

You or a co-author are kindly requested to be present at the exhibit throughout the poster walks for discussion with delegates.

Please note that, as an abstract presenter, there is the opportunity to present your research in the Selected Poster Presentation session on Sunday 10th September. The scientific programme committee will select a range of abstracts to take part within this session. If successful, you will be notified on Saturday 9th September by email.

The provisional programme is now available on the IHC website: www.ihc2017.com

IHC2017 c/o MCI UK Ltd, Durford Mill, Petersfield, Hampshire, GU31 5AZ, UK
Tel: +44 (0)1730 715 243
Email: IHC2017abs@mci-group.com Website: www.ihc2017.com

ANEXO D – Comprovante de aceitação do pôster “*Obstructive sleep apnea and headaches in perimenopausal women*” para apresentação no 18º Congresso da Sociedade Internacional de Cefaleias, 2017.



Dear Dr Pedro Rocha Filho,

We refer to your abstract submission for the 18th Congress of the International Headache Society, to be held from 7 - 10 September 2017 in Vancouver, Canada.

We are pleased to inform you that your abstract has been accepted for **poster presentation** at the IHC 2017 Congress.

Submission number: IHC2017-625

Title: Obstructive sleep apnea and headaches in perimenopausal women

Furthermore we have pleasure in informing you that your abstract has been rated among the top 20% of abstract submissions. We would therefore invite you to present your poster digitally, as well as in a physical format. Your printed poster will be displayed in the poster area of the exhibition hall.

The top ranked posters will be presented orally in small forum areas also within the exhibition hall. These sessions will take place as part of the dedicated poster walk on your day of presentation along with other distinguished abstracts. Please prepare no more than two PowerPoint slides for presentation of your key content. You will have five minutes within the poster walk to discuss the main points of your submission.

The details of your poster presentation are as follows:

Abstract of distinction presentation number:	EP-02-010
Date of poster presentation:	Saturday 9 and Sunday 10 September 2017
Time of poster walk:	Saturday 9 September 10:00-10:45 or 15:15-16:00
Presenting Author*:	Pedro Sampaio Rocha Filho
Place of poster presentation:	Exhibition Hall A
Hanging of poster:	Saturday 9 September, before 09:30
Removal of poster:	Sunday 10 September, between 11:30 and 12:30 Poster presenters are kindly requested not to remove their posters before the stated time. Please ensure you make your arrangements accordingly.
Poster Board size:	Please design your poster to size A0 – 841mm (w) x 1189mm (h) (portrait format).

***This name was given when the abstract was submitted. If this person will not be coming to the event, you are kindly requested to let us know by sending an email to IHC2017abs@mci-group.com, specifying which of the abstract's co-authors will present the poster.**

IHC2017 c/o MCI UK Ltd, Durford Mill, Petersfield, Hampshire, GU31 5AZ, UK
Tel: +44 (0)1730 715 243

Email: IHC2017abs@mci-group.com Website: www.ihc2017.com

SQUIRE
The SQUIRE guidelines provide a framework for reporting formal, planned studies designed to assess the nature and effectiveness of interventions to improve the quality and safety of care. The checklists and guidelines are available here: [SQUIRE checklist at manuscript submission](#).

STROBE
The STROBE Statement is referred to in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals by the International Committee of Medical Journal Editors. The STROBE checklist **MUST** be completed and uploaded into the manuscript files system. Alternatively, the forms may be sent to the Editorial Office by post or scanned copies of the hand-signed forms can be e-mailed.

ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments)
ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments)
CARE (for preparing reporting case reports that to provide more complete and transparent reporting for brief reports manuscripts. Consider the CARE manuscript template available on their site)

CONSORT
CONSORT statement, including the extension for writing abstracts)
MOOSE (for reporting of meta-analyses of observational studies). Cephalagia requires a copy of this completed checklist for meta-analyses of observational studies. Upload the document along with your manuscript

Download the MOOSE checklist
PRISMA (for reporting of meta-analysis of randomized controlled trials)
SQUIRE (for reporting improvements in quality and safety of care)
STARD (for reporting of diagnostic accuracy studies)
STREGA (for reporting of gene-disease association studies) Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA)
STROBE (for reporting of observational studies in epidemiology) Checklist for cohort, case-control, and cross-sectional studies.

1.2.2 Methodological/Statistical Guidelines
Percentages: Report percentages to maximal one decimal place (i.e., XX.X%). In studies with <300 participants it is acceptable to report percentages to the nearest whole number (i.e., XX%).
P values: In the Methods section, please indicate whether you have calculated two- or one-tailed P values and which cut-off you have set for statistical significance. Please report all P values. Showing "n.s." for not significant is not acceptable. For P values between 0.001 and 0.10, please report the value with three decimal places. For P values less than 0.001, please report the value with four decimal places. Do not use "P<0.001" or "P<0.0001". Exceptions are genome-wide association studies. Do not only show P values for group differences but show the appropriate effect measure (i.e., relative risk, absolute risk, difference of means etc.).
Relative risk estimates: Show all relative risk estimates with appropriate (i.e., 95%) confidence intervals. Do not show only relative risk estimates without confidence intervals.
The term *relative risk* is often used as a generic term for odds ratios, hazard ratios, rate ratios. We encourage using the precise term depending on the model used to calculate the relative risk measure (i.e., odds ratio for logistic regression models, hazard ratio for Cox proportional hazard models). If you use the term "relative risk" as a generic term, please indicate in the Methods section what relative risk stands for (i.e., we used a logistic regression model).
Absolute event rate: Please indicate in the Table(s) or text how many people had the outcome event(s) of interest according to the exposure or intervention status. In other words, do not show just the relative risk estimate or proportions without showing how many people went into the calculation.
Attributable risk estimates: Please report attributable risk estimates, in addition to relative risk estimates, showing relative risk estimates. Often relative risk is large when there is only a small absolute effect (i.e., in setting were either the exposure or the outcome are rare), which can lead to over interpretation of findings. On the other hand, please keep in mind that absolute effects assume causality in a specific setting when interpreting absolute effect estimates. So caution should be used before making strong inference. In particular from observational studies, where events are explained by the exposure or XX% of the outcome can be avoided when the exposure is eliminated).
Trend: use the word trend only when you have tested a trend across a specific variable (i.e., dose responses) and report an appropriate P value for trend.
"Stepwise" or automated selection procedures: Methods (i.e., such as forward or backward selection procedures) to build multivariable models. Exceptions are studies aiming to build prediction or prognostic models or studies that are set up to generate hypotheses for subsequent research (i.e., hypothesis generating studies, data mining, etc.). Regardless of the approach, the authors should clearly state in the Methods section how a multivariable model was built.
Stratified analyses: Please report stratified analyses (or stratified analyses). Subgroup analyses should be pre-specified and based on biological or clinical plausibility. P values of appropriate test for interaction should be provided. The inclusion of any not pre-specified subgroup or stratified analyses must be accompanied by a correction for multiple comparisons (e.g., Bonferroni).

1.3 Writing your paper
1.3.1 Make your article discoverable
The SAGE Author Gateway has some general advice on and how to get published, plus links to further resources.

When writing up your paper, think about how you can make it discoverable. The title, keywords and abstract are key elements that will help your article be found. The SAGE Author Gateway has some general advice on how best to title your article, write your abstract and select your keywords. Have a look at this page on the Gateway: [How to Help Readers Find Your Article Online](#).

2.1 Peer review policy
Cephalagia operates a conventional single-blind reviewing policy in which the reviewer's name is always concealed from the submitting author.
Generally, each manuscript is reviewed by at least two referees. All manuscripts are reviewed as rapidly as possible, and the reviewers' comments are made available to the author. The Editor-in-Chief and Associate Editor, a decision is made whether to send the manuscript for external peer review.
Obligate external peer-review is not mandatory. After review by the Editor-in-Chief and Associate Editor, a decision is made whether to send the manuscript for external peer review.
In addition, case reports (Clinical Correspondence) may be reviewed by the Editor-in-Chief and Associate Editor.
Please note that in any papers where the Editor-in-Chief is an author the processing of the manuscript is handled by an Associate Editor and the Editor-in-Chief is totally blinded from the procedure and will never have access to the peer reviewer details.

2.1.1 Fast-track review
Cephalagia offers a fast-track review option whereby two Associate Editors may review a manuscript within 72 hours and on-line publication occurs within 4 weeks of acceptance.
The cost of such rapid review is \$800 USD. This payment is to cover the time of the Associate Editors. Please note that this payment is strictly to facilitate the rapid review process and does not in any way guarantee that your manuscript will be accepted for publication.
If you wish to make use of this facility please choose the "fast track review" option in the article type dropdown menu when submitting your article. If you choose the "fast-track review" option you are agreeing to pay the \$800.00 USD for this service.

2.2 Authorship
Peer review only be submitted for consideration once consent is given by all contributing authors. Those submitting papers should carefully check that all those whose work contributed to the paper are acknowledged as contributing authors.
The list of authors should include all those who can legitimately claim authorship. This is all those who: made a substantial contribution to the concept or design of the work, or acquisition, analysis or interpretation of data; drafted the article or revised it critically for important intellectual content.
Approved the version to be published.
Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content.
Authors should meet the conditions of all of the points above. When a large, multicentre group has conducted the study, the list of authors should include all those who have contributed directly to the manuscript. These individuals should fully meet the criteria for authorship.
Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute authorship, although all contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in the acknowledgements section.
The Journal Editor, the Editor-in-Chief, the Associate Editor, the Committee of Medical Journal Editors (CMJE) and the SAGE Publishing Committee have no role in the authorship guidelines for more information on authorship.

2.3 Acknowledgements
All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an Acknowledgements section. This section should be used to acknowledge all those who have contributed to the work in some way, but who do not meet the criteria for authorship. This section should include a person who provided purely technical help, or a department chair who provided only general support. The Acknowledgements section should be placed at the end of your article prior to your Declaration of Conflicting Interests (if applicable), any notes and your References.

2.4 Funding
The guidelines for Research Funders, Authors and Publishers issued by the Research Information Network (RIN), Cephalagia additionally requires all Authors to acknowledge their funding in a consistent fashion under a separate heading. All research articles should have a funding acknowledgement in the form of a sentence as follows, with the funding agency written out in full, followed by the grant number in square brackets: "Funding: [Funding Agency Name] Grant Number [Grant Number]".
Multiple grant numbers should be separated by comma and space. Where the research was supported by more than one agency, the different agencies should be separated by semi-colon, with "and" before the final funder.
Thus:
This work was supported by the Wellcome Trust [grant numbers xxxx, yyyy], the Natural Environment Research Council [grant numbers zzzz, zzzz], the SAGE Publishing Committee [grant numbers xxx, xxx], and in some cases, research is not funded by a specific project grant, but rather from the block grant and other resources available to a university, college or other research institution. Where no specific funding has been provided for the research we ask that corresponding authors use the following sentence:
Research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Do not embed fonts.

Remove macros.

Remove images from the main body.

Remove Field Codes (Unhide) in Microsoft Word for data that might change in a document;

Verify your spreadsheet files only have single tab;

Reminder: use short file names without symbols.

Images

Remove thumbnails from image files.

Verify your images are in single, flattened layer (e.g. no multi-pages TIFFs);

Images must arrive as 300 dpi.

Word, .mov

To ensure an expedient review of all manuscripts, and to assist the Editor and Associate Editors in allocating the most appropriate and knowledgeable reviewers for your manuscript, please list five key references from your references and ensure that each of these references is **The key references reported in the database only (Step 4)**, please do not include the key references within the main body of the manuscripts.

Cephalalgia is hosted on SAGE track, a web based online submission and peer review system powered by ScholarOne® Manuscripts. Please read the Manuscript Submission guidelines below, and then simply

manuscriptcentral.com/cephalalgia to login and submit your article online.

IMPORTANT

Please check whether you already have an account in the system before trying to create a new one. If you have reviewed or authored for the journal in the past year it is likely that you will have had an account created. Please check the email address you used for your previous manuscript submission. For further guidance on submitting your manuscript online please visit ScholarOne Online Help.

Online Submission

Submissions should be made by logging in and selecting the Author Centre and the 'Click here to Submit a New Manuscript' option. Follow the instructions on each page, clicking the 'Next' button on each screen to save your work and move to the next step. If you are having trouble logging in, please contact our Customer Support. You can use the 'Get Help Now' button at the top right of every screen. Further help is available through ScholarOne® Manuscript Central™ customer support at +1 434 817 2040 x 167.

To upload your files, click on the 'Browse' button and locate the file on your computer. Select the designation of the file (e.g. 'Main Text') and click on the 'Upload' button. You can also click on the 'Browse' button. When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button. Review your submission (in both PDF and HTML formats) and then click the 'Submit' button.

You may suspend a submission at any point before clicking the 'Submit' button and save it to submit later. After submission, you will receive a confirmation e-mail. You can also log back into your author centre at any time to

review your submission. Please ensure that you submit **editable document** files only. The main text should be in Microsoft Word or RTF. Please ensure that you submit **editable document** files only. The main text should be in Microsoft Word or RTF. The tables as separate Word files (an image of a table placed in a Word document is not editable), and the figures as separate files using the file extensions note above. Please ensure that your document **does not include line numbers** in the main text. Your submission should be in PDF format. Please ensure that your document is a manuscript to PDF for peer review. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revisions, will be by email.

All papers must be submitted via the online system. If you would like to discuss your paper prior to submission, please refer to the contact details below.

Submitting the Manuscript

Authors submitting revised manuscripts should follow the submission instructions available in the Author Centre and submit through the SAGE track system. To create a revision, go to the 'Manuscripts with Decisions' option in your Author Dashboard and select 'create a revision in the 'Action' column. The main body of the revised manuscript should be submitted as a separate file. The revised manuscript should be submitted as a separate file. Authors should upload a separate file that is labelled 'Response to Reviewers as a supporting document'. It is recommended the authors upload a clean version with all tracked changes accepted as a supporting document file. Should the revised manuscript include a change in authorship please include an Author change form to ensure that all authors are in agreement for the change in authorship.

All authors must agree to the terms and conditions of the journal and the SAGE track system. If you would like to discuss your manuscript prior to submission, please refer to the contact details below.

Wendy Krank

Managing Editor

Cephalalgia Editorial Office

Email: editorial.cephalalgia@gmail.com

5.1 ORCID

As part of our commitment to ensuring an ethical, transparent and fair peer review process SAGE is a supporting member of ORCID. ORCID is a non-profit organisation that provides a standardised way of identifying and distinguishing the work of every researcher and the information key research workflows such as manuscript and grant submission, supports automated linkages between researchers and their professional

activities ensuring that their work is recognised.

We encourage all authors to link their ORCID to their SAGE Track accounts and include their ORCID as part of the submission process. If you don't already have one you can create one here.

5.2 Information required for completing your submission

You will be asked to provide contact details and academic affiliations for all co-authors via the submission system. Please ensure that you provide accurate contact details and academic affiliations for all co-authors.

At this stage please ensure you have included all the required statements and declarations and uploaded any additional supplementary files (including reporting guidelines where relevant).

5.3 Permissions

Please also ensure that you have obtained any necessary permission from copyright holders for reproducing any text or images in your manuscript. Please ensure that you have obtained any necessary permission from copyright holders for reproducing any text or images in your manuscript. Please ensure that you have obtained any necessary permission from copyright holders for reproducing any text or images in your manuscript. Please ensure that you have obtained any necessary permission from copyright holders for reproducing any text or images in your manuscript.

guidance on fair dealing for criticism and review, please see the Copyright and Permissions page on the SAGE

Author Gateway.

6.1 SAGE Production

Your SAGE Production Editor will keep you informed as to your article's progress throughout the production process. Proofs will be sent by PDF to the corresponding author and should be returned promptly. Authors are reminded to check proofs carefully to confirm that all author names, including names, initials, surnames, and other details are correct. Please note that the SAGE Production Editor will not be responsible for errors in the proofs. Please note that if there are any changes to the author list at this stage all authors will be required to complete and sign a form authorising the change.

6.2 Online First publication

Completed and approved articles awaiting assignment to a future issue will be published online prior to their inclusion in a journal issue, which significantly reduces the lead time between submission and publication. Visit the SAGE Journals help page for more details, including how to cite Online First articles.

SAGE provides access to online access to their final article.

6.4 Promoting your article

Publication is not the end of the process! You can help disseminate your paper and ensure it is as widely read and cited as possible. The SAGE Author Gateway has numerous resources to help you promote your work. Visit the SAGE Author Gateway for more information. The SAGE Author Gateway has numerous resources to help you promote your work. Visit the SAGE Author Gateway for more information. The SAGE Author Gateway has numerous resources to help you promote your work. Visit the SAGE Author Gateway for more information. The SAGE Author Gateway has numerous resources to help you promote your work. Visit the SAGE Author Gateway for more information.

Back to top

6.5 Correspondence

Any correspondence, queries or additional requests for information on the manuscript submission process should be sent to the Cephalalgia editorial office as follows:

Wendy Krank

Managing Editor

Cephalalgia Editorial Office

Email: editorial.cephalalgia@gmail.com

ANEXO F – Comprovante de submissão do manuscrito 1 intitulado “**Migraine and vascular damage markers in middle-aged women: a cross-sectional study**”.

Cephalalgia

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to

Cephalalgia

Manuscript ID

CHA-00144-OA-2018

Title

Migraine and arterial damage markers in middle-aged women: a cross-sectional study

Authors

Magalhães, João
Barros, Isly
Pedrosa, Rodrigo
Sampaio Rocha Filho, Pedro Augusto

Date Submitted

05-Apr-2018

Payment Method

Waived
05-Apr-2018

Close Window

Print

ANEXO G – Teste de Impacto da Cefaleia com 6 itens (HIT-6).

QUESTIONÁRIO HIT-6

Este questionário serve para descrever como você se sente quando tem dor de cabeça e mostrar o que você deixa de fazer por causa da dor.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

- 1) Quando você tem dor de cabeça, com que frequência a dor é muito forte?
☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Algumas vezes ☐ Com muita frequência ☐ Sempre
- 2) Com que frequência as dores de cabeça limitam sua capacidade de realizar suas atividades diárias habituais, como cuidar da casa, trabalhar, estudar ou atividades sociais?
☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Algumas 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 ☐ Algumas vezes ☐ Com muita frequência ☐ Sempre
- 4) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você se sentiu cansado demais para trabalhar ou para realizar suas atividades diárias por causa de suas dores de cabeça?
☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Algumas 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 por causa de suas dores de cabeça?
☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Algumas 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 ☐ Algumas vezes ☐ Com muita frequência ☐ Sempre

Pontuação:

(☐ x 6) + (☐ x 8) + (☐ x 10) + (☐ x 11) + (☐ x 13)

TOTAL: _____

ANEXO H – Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (EADH).

ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO HOSPITALAR

Este questionário ajudará seu médico a entender como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor representa o que você sentiu na última semana. Não é preciso pensar muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

[A3-0] Eu me sinto tenso ou contraído:

- ☐ A maior parte do tempo.
- ☐ Boa parte do tempo.
- ☐ De vez em quando.
- ☐ Nunca.

[D0-3] Eu ainda sinto gosto em fazer as coisas:

- ☐ Sim, do mesmo jeito que antes.
- ☐ Não tanto quanto antes.
- ☐ Só um pouco como antes.
- ☐ Já não sinto mais prazer em nada.

[A3-0] Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- ☐ Sim, de um jeito muito forte.
- ☐ Sim, mas não tão forte.
- ☐ Um pouco, mas isso não me preocupa.
- ☐ Não sinto nada disso.

[D0-3] Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- ☐ Do mesmo jeito que antes.
- ☐ Atualmente um pouco menos.
- ☐ Atualmente bem menos.
- ☐ Não consigo mais.

[A3-0] Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- ☐ A maior parte do tempo.
- ☐ Boa parte do tempo.
- ☐ De vez em quando.
- ☐ Raramente.

[D3-0] Eu me sinto alegre:

- ☐ Nunca.
- ☐ Poucas vezes.
- ☐ Muitas vezes.
- ☐ A maior parte do tempo.

[A0-3] Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- ☐ Sim, quase sempre.
- ☐ Muitas vezes.
- ☐ Poucas vezes.
- ☐ Nunca.

[D3-0] Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- ☐ Quase sempre.
- ☐ Muitas vezes.
- ☐ De vez em quando.
- ☐ Nunca.

[A0-3] Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- ☐ Nunca.
- ☐ De vez em quando.
- ☐ Muitas vezes.
- ☐ Quase sempre.

[D3-0] Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- ☐ Completamente.
- ☐ Não estou mais me cuidando como deveria.
- ☐ Talvez não tanto quanto antes.
- ☐ Me cuido do mesmo jeito que antes.

[A3-0] Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- ☐ Sim, demais.
- ☐ Bastante.
- ☐ Um pouco.
- ☐ Não me sinto assim.

[D0-3] Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- ☐ Do mesmo jeito que antes.
- ☐ Um pouco menos que antes.
- ☐ Bem menos que antes.
- ☐ Quase nunca.

[A3-0] De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- ☐ A quase todo momento.
- ☐ Várias vezes.
- ☐ De vez em quando.
- ☐ Não sinto isso.

[D0-3] Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:

- ☐ Quase sempre.
- ☐ Várias vezes.
- ☐ Poucas vezes.
- ☐ Quase nunca.

PONTUAÇÃO:

SUB-ESCALA "A" = _____ + SUB-ESCALA "D" = _____ = TOTAL = _____

ANEXO I – Tabelas para cálculo do escore de risco de Framingham de acordo com o sexo.

Tabela 1.2 – Atribuição de pontos de acordo com o risco global, para mulheres.^{18,20}

Pontos	Idade (anos)	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	Fumo	Diabetes
-3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-139		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
Pontos	Total						

HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade;

PAS: pressão arterial sistólica

Tabela 1.3 – Risco cardiovascular global em 10 anos, para mulheres.^{18,20}

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -2	<1	13	10,0
-1	1,0	14	11,7
0	1,2	15	13,7
1	1,5	16	15,9
2	1,7	17	18,5
3	2,0	18	21,6
4	2,4	19	24,8
5	2,8	20	28,5
6	3,3	21+	>30
7	3,9		
8	4,5		
9	5,3		
10	6,3		
11	7,3		
12	8,6		

Tabela 1.5 – Risco cardiovascular global em 10 anos, para homens.^{18,20}

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -3 ou menos	<1	13	15,6
-2	1,1	14	18,4
-1	1,4	15	21,6
0	1,6	16	25,3
1	1,9	17	29,4
2	2,3	18+	>30
3	2,8		
4	3,3		
5	3,9		
6	4,7		
7	5,6		
8	6,7		
9	7,9		
10	9,4		
11	11,2		
12	13,2		

Tabela 1.4 – Atribuição de pontos de acordo com o risco global, para homens.^{18,20}

Pontos	Idade (anos)	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	Fumo	Diabetes
-2		60+		<120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-139		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						
Pontos	Total						

HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; CT: colesterol total

FONTE: SIMÃO, A. et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 101, n. 6, p. 1–63, 2013.