

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO**  
**COMPORTAMENTO**

**FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA**

**CEFALEIA E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO:**  
AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE MIGRÂNEA E PENUMBRA ISQUÊMICA E  
ESTUDO DA CEFALEIA PERSISTENTE ATRIBUÍDA AO ACIDENTE VASCULAR  
CEREBRAL ISQUÊMICO

**RECIFE**

**2022**

**FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA**

**CEFALEIA E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO:  
AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE MIGRÂNEA E PENUMBRA ISQUÊMICA E  
ESTUDO DA CEFALEIA PERSISTENTE ATRIBUÍDA AO ACIDENTE VASCULAR  
CEREBRAL ISQUÊMICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Doutor em Neurologia.

**Área de concentração:** Neurologia – Cefaleias.

**Orientador:** Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho

**RECIFE**

**2022**

Catálogo na Fonte  
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

O48c Oliveira, Felipe Araújo Andrade de.  
Cefaleia e acidente vascular cerebral isquêmico : avaliação da relação entre migrânea e penumbra isquêmica e estudo da cefaleia persistente atribuída ao acidente vascular cerebral isquêmico / Felipe Araújo Andrade de Oliveira. – 2022.  
93 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientador : Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2022.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. AVC Isquêmico. 2. Infarto Cerebral. 3. Transtornos de Enxaqueca. 4. Transtornos da Cefaleia Secundários. 5. Cefaleias Vasculares. I. Rocha Filho, Pedro Augusto Sampaio (Orientador). II. Título.

616.81

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2022-224)

**FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA**

**CEFALEIA E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO:  
AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE MIGRÂNEA E PENUMBRA ISQUÊMICA E  
ESTUDO DA CEFALEIA PERSISTENTE ATRIBUÍDA AO ACIDENTE VASCULAR  
CEREBRAL ISQUÊMICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco

**Área de concentração:** Neurologia – Cefaleias.

Aprovada em 13 de junho de 2022

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. João Eudes Magalhães**

---

**Prof. Dr. Mario Luciano de Mélo Silva Júnior**

---

**Profa. Dra. Maria de Fátima Viana Vasco Aragão**

---

**Prof. Dr. Elcio Juliato Piovesan**

---

**Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho**

Ao meu filho Joaquim, que me ensinou o amor incondicional.

À minha esposa Thais, que esteve sempre ao meu lado.

Aos meus pais, que me ensinaram quem eu sou.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha esposa pelo companheirismo, dedicação, ajuda e estímulo para a realização desta pós-graduação. Sua paixão pela ciência, pela docência e pelo conhecimento me inspira.

Agradeço aos meus pais pela minha formação como pessoa, pela minha educação e pela oportunidade para o estudo durante toda a minha vida. Muitos não possuem o meu privilégio.

Agradeço ao meu orientador e professor, Pedro Sampaio, pela disponibilidade, paciência, dedicação e educação nesta jornada.

Agradeço especialmente aos pacientes, que de maneira altruísta e anônima, contribuíram para a pesquisa.

“Sábio é aquele que conhece os limites da própria ignorância”  
Sócrates (apud BUCHBAUM, 2004)

## RESUMO

O AVCi e a migrânea são considerados problemas de saúde pública mundial. Existe uma hipótese de que a migrânea interfira no comportamento da penumbra isquêmica durante a fase aguda do AVCi. A cefaleia também é uma manifestação frequente do AVCi, ocorrendo tanto na fase aguda como persistindo após 03 meses do AVCi. Na última Classificação Internacional das Cefaleias foi incluída a cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio. Os objetivos da pesquisa foram avaliar se a presença do diagnóstico de migrânea modifica a existência e o volume da divergência entre as áreas de difusão e perfusão no AVCi (área de penumbra). Avaliar se a presença do diagnóstico de migrânea implica em pior evolução clínica após o AVCi. Avaliar a incidência, a evolução e o impacto da cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio. Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento da cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio. O desenho do foi um estudo observacional tipo coorte prospectiva. Avaliamos pacientes internados com AVCi admitidos com até 72 horas do início dos sintomas no Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco. Realizamos questionário semiestruturado para caracterização sociodemográfica, caracterização da doença cerebrovascular e caracterização das cefaleias segundo os critérios diagnósticos da Classificação Internacional das Cefaleias. Utilizamos como escalas a escala de AVCi do NIHSS, a escala de Rankin modificada e a escala HIT-6. Os pacientes realizaram RM de encéfalo com difusão e com perfusão com volumetria para determinação da presença de penumbra isquêmica. Os pacientes foram avaliados posteriormente com 03 meses para determinação do prognóstico e com 01 ano para avaliação da cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio. Foram incluídos 221 pacientes, sendo a maioria do sexo masculino (59,3%) e cuja idade média foi de 68,2 anos  $\pm$  13,8. Foi realizada a análise de penumbra isquêmica em 118 pacientes e não encontramos relação entre o diagnóstico de migrânea e a ausência de penumbra isquêmica ao avaliarmos o volume da difusão e da perfusão na fase aguda do AVCi (OR: 1,22 (0,52 – 2,87)  $p=0,649$ ). A migrânea não interferiu no prognóstico do AVCi após 03 meses (OR: 2,30 (1,11-4,74)  $p=0,024$ ). A cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio apresentou uma frequência de 10,1% (IC95%: 5,3 a 17,0%) após 01 ano do AVCi com um elevado impacto em um terço dos pacientes e cuja principal características

foi um padrão semelhante à migrânea. Não encontramos fatores de risco para a o desenvolvimento da cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio. Concluimos que a migrânea não está associada a uma maior frequência de ausência de penumbra isquêmica ou ao volume da penumbra isquêmica ou ao prognóstico do AVCi. A cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio é uma complicação frequente após o AVCi, tem um impacto importante na vida de um terço dos pacientes que dela sofrem e tem como fenótipo mais frequente um padrão semelhante à migrânea.

**Palavras-chave:** avc isquêmico; infarto cerebral; transtornos de enxaqueca; transtornos da cefaleia secundários; cefaleias vasculares.

## ABSTRACT

Ischemic stroke (ICVA) and migraine are considered public health problems worldwide. There is a hypothesis that migraine interferes with the behavior of the ischemic penumbra during the acute phase of ICVA. Headache is also a frequent manifestation of ICVA, occurring both in the acute phase and persisting 3 months after the ICVA. The most recent International Classification of Headache Disorders included persistent headache attributed to a previous ischemic ICVA. The objectives were to assess whether the presence of a diagnosis of migraine modifies the existence and volume of the divergence between the areas of diffusion and perfusion in the ICVA (the penumbra area). To assess whether a diagnosis of migraine implies a poorer clinical outcome after the ICVA. To assess the incidence, course and impact of persistent headache attributed to a previous ICVA. To identify risk factors for the development of persistent headache attributed to a previous ICVA. The design of the study was an observational prospective cohort. We assessed inpatients with ICVA admitted within 72 hours of the onset of symptoms at the Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco. We applied a semi-structured questionnaire for sociodemographic information, and to characterize the cerebrovascular disease and the headaches according to the diagnostic criteria of the International Classification of Headache Disorders. The scales used were the NIH Stroke Scale, the modified Rankin scale and the HIT-6 scale. Patients underwent a brain MRI with diffusion and perfusion with volumetry to determine the presence of the ischemic penumbra. Patients were subsequently assessed at 3 months to determine the prognosis and after 1 year in order to assess persistent headache attributed to a previous ICVA. A total of 221 patients were included in the study, most were male (59.3%) with a mean age of 68.2 years  $\pm$  13.8 years. An ischemic penumbra analysis was performed with 118 patients and no relationship was observed between the diagnosis of migraine and the absence of ischemic penumbra when assessing the volume of diffusion and perfusion in the acute phase of ICVA (OR: 1.22 (0.52 - 2.87)  $p=0.649$ ). Migraine did not affect the prognosis of ICVA after 3 months (OR: 2.30 (1.11-4.74)  $p=0.024$ ). Persistent headache attributed to a previous ICVA presented a frequency of 10.1% (95%CI: 5.3 to 17.0%) 1 year after the ICVA, with a high impact in one third of patients, whose main characteristics were a similar pattern to migraine. We observed

no risk factors for the development of persistent headache attributed to a previous ICVA. In conclusion, migraine is not associated with a higher frequency of an absence of ischemic penumbra, nor with the volume of ischemic penumbra and nor with the prognosis of ICVA. Persistent headache attributed to a previous ICVA is a frequent complication after ICVA, has a major impact on the lives of one third of patients who suffer from it and presents a migraine-like pattern as the most frequent phenotype.

**Keywords:** ischemic stroke; cerebral infarction; migraine disorders; secondary headache disorders; vascular headaches.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma dos pacientes avaliados quanto à penumbra isquêmica .....	42
Gráfico 1 - Relação entre o volume (cm <sup>3</sup> ) da penumbra isquêmica e o diagnóstico de migrânea. ....	46
Gráfico 2 - Relação entre o volume (cm <sup>3</sup> ) da penumbra isquêmica e o diagnóstico de migrânea sem e com aura.....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, biológicas e clínicas dos pacientes 221 pacientes com AVCi.....	43
Tabela 2 - Associação das características com diagnóstico de migrânea. ....	44
Tabela 3 - Fatores associados à ausência de penumbra isquêmica. ....	46
Tabela 4 - Fatores associados a mau prognóstico em 03 meses (mRS>2).....	49
Tabela 5 - Características dos 119 pacientes que responderam o questionário 01 ano após o AVCi. ....	52
Tabela 6 - Análise da características do pacientes com cefaleia aguda do AVCi que responderam e não responderam ao questionário após 01 ano. ....	52
Tabela 7 - Características da cefaléia persistente após AVCi.....	54
Tabela 8 - Fatores associados com a presença de cefaleia persistente após o AVCi.....	55

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVC	Acidentes Vascular Cerebral
AVCh	Acidente Vascular Cerebral hemorrágico
AVCi	Acidente Vascular Cerebral isquêmico
DWI	Difusão
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
ICHD	Classificação Internacional das Cefaleias
IHS	<i>International Headache Society</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
NIHSS	Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PWI	Perfusão
RM	Ressonância Magnética
RR	Risco Relativo
TC	Tomografia Computadorizada
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>18</b>
2.1	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO.....	18
2.1.1	A área de penumbra isquêmica.....	21
2.2	AS CEFALÉIAS .....	23
2.2.1	Migrânea.....	24
2.2.2	Migrânea e AVCi .....	25
2.2.3	Migrânea e Penumbra Isquêmica.....	26
2.2.4	Migrânea como fator prognóstico do AVCi.....	28
2.3	CEFALEIA PERSISTENTE ATRIBUÍDA A AVCi PRÉVIO .....	29
<b>3</b>	<b>HIPÓTESE .....</b>	<b>32</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>34</b>
5.1	LOCAL DO ESTUDO.....	34
5.2	PACIENTES .....	34
5.3	ENTREVISTA .....	35
5.4	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA .....	37
5.5	ESTATÍSTICA .....	38
5.6	ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS.....	39
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
6.1	RELAÇÃO ENTRE MIGRÂNEA E AVCi.....	40
6.2	CEFALEIA PERSISTENTE ATRIBUÍDA A AVCi PRÉVIO .....	51
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>57</b>
7.1	MIGRÂNEA E AVCi.....	57
7.2	CEFALEIA PERSISTENTE ATRIBUÍDA A AVCi PRÉVIO .....	60
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>63</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>64</b>

<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido .....</b>	<b>69</b>
<b>APÊNDICE B – Questionário Semi-Estruturado.....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética.....</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO B – Escala de AVC no NIHSS.....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO C – Escala HIT-6 (Headache Impact Test).....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO D – Escala Modificada de Rankin .....</b>	<b>93</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças do sistema nervoso estão entre as principais causas de morte e incapacidade no mundo, sendo responsáveis em 2016 por 16,5% das mortes e 11,6% da carga de anos vividos com incapacidade no mundo e com aumento entre 1990 e 2016 dos valores absolutos. Lideram na categoria de anos vividos com incapacidade e estão em segundo lugar como causa de mortes no mundo, estando atrás apenas das doenças cardiovasculares. Dentre as doenças do sistema nervoso, as doenças cerebrovasculares lideram as estatísticas, sendo responsáveis por 42,2% da carga de anos vividos com incapacidade e 61,1% das mortes dentro deste grupo de doenças. Migrânea vem em segundo lugar como causa de incapacidade, sendo responsável por 16,3% da carga de anos vividos com incapacidade no grupo das doenças neurológicas. Ambas as doenças são consideradas problemas de saúde pública mundial (Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, 2019).

Decidimos estudar este tema por serem duas doenças prevalentes e incapacitantes (Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, 2019) e pela possibilidade de existir interferência fisiopatológica da migrânea na evolução da fase aguda do AVCi com um comportamento distinto da penumbra isquêmica nos pacientes com migrânea quando comparados aos pacientes sem migrânea. Este fato poderia interferir no tratamento da fase aguda do AVCi. Esta hipótese vem sendo estudada e testada recentemente com resultados ainda controversos com necessidade de ampliação do conhecimento (EIKERMANN-HAERTER; LEE; YUZAWA; LIU *et al.*, 2012; FRANCILLARD; GRANGEON; CORNILLOT; HOUIVET *et al.*, 2020; MAWET; EIKERMANN-HAERTER; PARK; HELENIUS *et al.*, 2015; MULDER; HOLSWILDER; VAN WALDERVEEN; VAN DER SCHAAF *et al.*, 2019; PEZZINI; BUSTO; ZEDDE; GAMBA *et al.*, 2018).

Em paralelo, estudamos no mesmo grupo de pacientes a prevalência, as características e a incapacidade causada pela cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio, a qual é uma cefaleia secundária recentemente especificada pela classificação internacional da cefaleias e ainda pouco estudada e caracterizada

(Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

Os pontos fortes do estudo foram a uniformidade da inclusão apenas de pacientes com AVCi agudo com a confirmação diagnóstica por exame de ressonância magnética e o fato da coleta de dados ter sido realizada diretamente por médico neurologista, respeitando os critérios diagnósticos da classificação internacional das cefaleias.

O objetivo foi gerar dois artigos originais. Um relacionado ao comportamento da penumbra isquêmica em pacientes com e sem migrânea e outro artigo relacionado à cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio. Consideramos ambos os assuntos relevantes na prática clínica diária do médico neurologista e ainda controversos ou pouco estudados na literatura médica mundial.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

O Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi) é definido como um quadro de disfunção neurológica causado por infarto focal cerebral em um território vascular. O infarto focal cerebral é definido como a morte celular atribuída à isquemia. Deve existir evidência objetiva desta isquemia através de exames complementares de patologia ou de neuroimagem ou através de uma evidência clínica de sintomas que persistam por mais de 24 horas ou levem ao óbito e outras causas devem ser excluídas (SACCO; KASNER; BRODERICK; CAPLAN *et al.*, 2013).

Quanto à epidemiologia, o AVCi é considerado um problema de saúde pública mundial e a maior carga em termo de incidência, morte e incapacidade encontra-se nos países de baixa e média renda (KRISHNAMURTHI; FEIGIN; FOROUZANFAR; MENSAH *et al.*, 2013). Em 2016, houve uma incidência de 13.677.000 casos de AVCis no mundo, com 5.528.000 mortes e uma carga de 116.445.000 anos vividos com incapacidade, sendo a doença que mais causa incapacidade no mundo. Houve crescimento nos valores absolutos de 1990 a 2016, porém com redução na taxa ajustada para a população (Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, 2019).

O principal fator de risco não modificável relacionado à ocorrência do AVCi é a idade, sendo a incidência diretamente proporcional ao envelhecimento, principalmente a partir dos 65 anos. O fato de ter tido um episódio de AVCi prévio também é outro fator de risco não modificável para novos eventos cerebrovasculares com o aumento ainda maior do risco com eventos subsequentes. Outros fatores de risco bem definidos são a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a presença de doenças cardíacas, a obesidade, o diabetes mellitus, o tabagismo e a dislipidemia. Com o envelhecimento populacional, é esperado um aumento absoluto na prevalência das doenças cerebrovasculares e medidas preventivas populacionais são necessárias (CAPLAN, 2009; GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

A sua apresentação clínica é principalmente relacionada à disfunção neurológica predominantemente súbita causada pela isquemia com consequentes déficits neurológicos focais, os quais podem ser diversos, pois dependem da função da região encefálica acometida pela isquemia (EVANS; MITSIAS, 2009). Outra possível manifestação clínica do AVCi é a cefaleia atribuída ao AVCi, a qual é considerada uma manifestação clínica negligenciada por médicos e pacientes (OLIVEIRA; SAMPAIO ROCHA-FILHO, 2019).

Na avaliação clínica, o grau de déficit neurológico pode ser quantificado pela escala de Acidente Vascular Cerebral do Instituto Nacional de Saúde (*NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale*). Os escores variam de 0 a 42, com o valor diretamente proporcional ao déficit neurológico do paciente. A escala inclui dados clínicos como nível de consciência, orientação, compreensão, movimentação ocular, campos visuais, motricidade da face, motricidade dos membros, coordenação, sensibilidade, fala e linguagem (GOLDSTEIN; BERTELS; DAVIS, 1989).

Sobre a fisiopatologia do AVCi, é essencial compreender a circulação sanguínea cerebral. A circulação sanguínea cerebral pode ser dividida entre circulação anterior ou carotídea e circulação posterior ou vertebrobasilar (CAPLAN, 2009).

A circulação anterior ou carotídea tem origem em ambas as artérias carótidas internas, as quais, por sua vez, têm origens nas artérias carótidas comuns. A artéria carótida comum direita tem sua origem no tronco arterial braquiocefálico e a artéria carótida comum esquerda tem sua origem diretamente no arco aórtico. As artérias carótidas internas se bifurcam posteriormente nas artérias cerebrais anteriores e médias, além das artérias coroídeas. O território irrigado pela circulação carotídea abrange os lobos frontais, os lobos parietais, a porção lateral dos lobos temporais, os lobos da ínsula, os núcleos da base e a maior parte da substância branca supratentorial (CAPLAN, 2009).

A circulação posterior ou vertebrobasilar tem sua origem em ambas as artérias vertebrais, as quais, por sua vez, têm origens em ambas as artérias subclávias. As artérias vertebrais direita e esquerda se unem para formar a artéria basilar na altura da transição entre o bulbo e a ponte. A artéria basilar posteriormente se bifurca para formar ambas as artérias cerebrais posteriores. O território irrigado pela circulação vertebrobasilar abrange os lobos occipitais, a

porção medial do lobo temporal, os tálamos, todo o tronco cerebral (mesencéfalo, ponto e bulbo) e o cerebelo (CAPLAN, 2009).

Quando avaliamos clinicamente um quadro de AVCi, também é essencial a avaliação etiológica do evento. Na prática clínica, a classificação mais utilizada é a classificação TOAST. Esta classificação divide os AVCis nas seguintes causas: aterosclerose de grandes artérias, doença de pequenos vasos, cardioembolismo e outras causas determinadas. Também existe espaço na classificação para os AVCis de causa indeterminada ou criptogênico (ADAMS; BENDIXEN; KAPPELLE; BILLER *et al.*, 1993).

A aterosclerose de grandes artérias é caracterizada por estenose acima de 50% presumivelmente causada por aterosclerose em uma artéria de grande calibre cervical ou intracraniana com o infarto estando presente no território irrigado por esta artéria. O cardioembolismo é definido por fontes embólicas de origem cardíaca que reconhecidamente podem causar AVCi, as quais são diversas, como, por exemplo, fibrilação atrial, flutter atrial persistente, mixoma atrial, prótese valvar mecânica, doença do nó sinusal, trombo intraventricular, trombo intra-atrial, aneurisma apical de ventrículo esquerdo, endocardite etc. A doença de pequenos vasos é caracterizada pelos AVCis lacunares, que são AVCis abaixo de 1,5 cm de diâmetro causados por oclusão de artérias perforantes de pequeno calibre principalmente pelo processo patológico de lipohialinose. Os AVCis lacunares acometem principalmente a profundidade do encéfalo (núcleos da base, cápsula interna, tálamo, substância branca, cerebelo, mesencéfalo e ponte). Outras causas determinadas incluem diversas causas de AVCi, como vasculopatias não ateroscleróticas, estados de hipercoagulabilidade genéticos ou adquiridos, vasculites, doenças do colágeno, infecções do sistema nervoso central, entre outras. As causas indeterminadas ocorrem, quando a despeito da investigação adequada, não foi encontrada nenhuma etiologia para o evento ou quando a investigação foi insuficiente (ADAMS; BENDIXEN; KAPPELLE; BILLER *et al.*, 1993; JENSEN; STOVNER, 2008).

O tratamento da fase aguda do AVCi consiste, prioritariamente, no processo de reabertura da artéria ocluída para conseqüente reperfusão da área isquêmica. Os objetivos são reduzir a extensão da necrose tecidual e melhorar o prognóstico funcional do paciente. Para que o tratamento ocorra adequadamente, é necessário que toda a área hipoperfundida já não esteja necrosada, o que leva à definição da

penumbra isquêmica, a qual é a área encefálica em risco por hipoperfusão sanguínea, porém ainda sem necrose definida e cujo tecido pode ainda ser salvo se adequadamente reperfundido. O desenvolvimento da necrose é proporcional ao tempo, podendo durar de minutos a horas e possui variabilidade individual. A área de penumbra isquêmica pode ser acessada por técnicas de neuroimagem, que avaliam a área hipoperfundida (sequência de perfusão na RM) e a área infartada (sequência de difusão na RM). Quando a área de hipoperfusão é significativamente maior do que a área infartada, dizemos que há desacoplamento ou *mismatch* difusão/perfusão e a possibilidade de reperfusão com sucesso é maior. A literatura considera uma penumbra significativa quando o volume de infarto corresponde a menos que 80 a 83% do volume de hipoperfusão. Quando ambas as áreas são equivalentes, dizemos que não há *mismatch* difusão/perfusão e provavelmente o paciente não é candidato à terapia de reperfusão, pois a área de necrose já está definida e o tratamento de reperfusão seria fútil e com risco de sangramento (FRANCILLARD; GRANGEON; CORNILLOT; HOUIVET *et al.*, 2020; LEIGH; KRAKAUER, 2014; MAWET; EIKERMANN-HAERTER; PARK; HELENIUS *et al.*, 2015; PEZZINI; BUSTO; ZEDDE; GAMBA *et al.*, 2018).

O tratamento de reperfusão pode ser químico, através de medicação trombolítica intravenosa, a qual age dissolvendo o coágulo, sendo a mais utilizada a alteplase, um ativador do plasminogênio tecidual. Outra alternativa para a reperfusão em pacientes selecionados é através da trombectomia mecânica via procedimento de hemodinâmica, a qual retira o trombo diretamente através de dispositivos mecânicos. Também pode haver uma combinação nos pacientes de procedimentos combinados com trombólise química seguida pela trombectomia mecânica (LEIGH; KRAKAUER, 2014; PRABHAKARAN; RUFF; BERNSTEIN, 2015).

### **2.1.1 A área de penumbra isquêmica**

O conceito de penumbra se refere ao tecido cerebral com hipofluxo sanguíneo suficiente para desencadear hipóxia tecidual e com conseqüente comprometimento da sua função, porém sem lesão suficiente para causar falência metabólica irreversível e necrose tecidual. O comprometimento da função habitualmente já leva ao déficit neurológico clínico, o qual pode ser parcialmente revertido com a

adequada reperfusão tecidual. Normalmente, esta área se encontra na periferia do AVCi hiperagudo, pois a região central de hipoperfusão necrosa de modo mais célere (CAPLAN, 2009; HEIT; ZAHARCHUK; WINTERMARK, 2018; PACIARONI; CASO; AGNELLI, 2009; PRABHAKARAN; RUFF; BERNSTEIN, 2015). Quando o volume de hipoperfusão é equivalente ao volume de necrose tecidual, consideramos que não há penumbra isquêmica (LEIGH; KRAKAUER, 2014).

A penumbra isquêmica é dinâmica. A área central da isquemia se torna necrosada em um período curto e, ao longo do tempo, outras áreas periféricas de hipoperfusão se tornarão necróticas se o hipofluxo tecidual persistir. Este recrutamento de áreas teciduais periféricas pode demorar até diversas horas (PACIARONI; CASO; AGNELLI, 2009). Este tempo de recrutamento depende do fluxo sanguíneo residual e pode ser afetado por fatores como a circulação colateral e a hipotensão arterial sistêmica (HEIT; ZAHARCHUK; WINTERMARK, 2018; SAVER, 2006). A presença de maior quantidade de circulação colateral está associada a um maior tempo de sobrevivência do tecido cerebral isquêmico (HEIT; ZAHARCHUK; WINTERMARK, 2018).

Alguns outros fatores associados à maior probabilidade da existência de penumbra isquêmica foram AVCis de volume intermediário, ausência de diabetes mellitus e AVCis de etiologias outras que não doença de pequenos vasos (BANG; SAVER; LEE; KIM *et al.*, 2010). Sabe-se também que a presença de circulação colateral é um preditor de sobrevivência tecidual (JUNG; GILGEN; SLOTBOOM; EL-KOUSSY *et al.*, 2013).

Também foi observado que o infarto tecidual se desenvolveu mais rapidamente em pacientes com incapacidade prévia, com febre, com hiperglicemia, com maiores volumes de lesão isquêmica na neuroimagem da admissão e com pior resposta à terapia de reperfusão (DEHKHARGHANI; BOWEN; HAUSSEN; GLEASON *et al.*, 2017; DEHKHARGHANI; YAGHI; BOWEN; PISANI *et al.*, 2020; DENG; TENG; LIEBESKIND; MIAO *et al.*, 2019).

A neuroimagem pode ser utilizada para avaliar a penumbra isquêmica *in vivo* nos pacientes na fase aguda do AVCi. Uma das modalidades de neuroimagem que pode ser utilizada para essa função é a ressonância magnética (RM) de encéfalo com a avaliação das sequências de difusão e de perfusão. A alteração radiológica na sequência de difusão avalia a área considerada necrosada, pois a falência na bomba de trifosfato de adenosina (ATP) leva ao edema celular e consequente

restrição da movimentação das moléculas de água. Já a sequência de perfusão utiliza-se de contraste para a avaliação da perfusão cerebral. A penumbra isquêmica fica definida na neuroimagem como a região que apresenta hipoperfusão cerebral, porém ainda sem alteração na difusão. A tomografia computadorizada (TC) com perfusão também pode ser utilizada nos pacientes para avaliação da área de penumbra isquêmica (PACIARONI; CASO; AGNELLI, 2009). Utilizamos os termos presença de *mismatch* difusão/perfusão para definir os pacientes com presença de penumbra isquêmica. Na literatura, se considera uma penumbra significativa quando o volume de infarto corresponde a menos que 80 a 83% do volume de hipoperfusão. A ausência de penumbra isquêmica significa que o volume do infarto corresponde a mais de 80 a 83% do volume de hipoperfusão. Estes valores são utilizados tanto por estudos com RM quanto por estudos com TC (FRANCILLARD; GRANGEON; CORNILLOT; HOUIVET *et al.*, 2020; LEIGH; KRAKAUER, 2014; MAWET; EIKERMANN-HAERTER; PARK; HELENIUS *et al.*, 2015; MULDER; HOLSWILDER; VAN WALDERVEEN; VAN DER SCHAAF *et al.*, 2019; PEZZINI; BUSTO; ZEDDE; GAMBA *et al.*, 2018).

## 2.2 AS CEFALIAS

As cefaleias são os sintomas neurológicos mais comuns (JENSEN; STOVNER, 2008) e são definidas como dores na cabeça, acima da linha orbitomeatal e/ou linha nugal (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

As cefaleias podem ser classificadas como cefaleias primárias ou cefaleias secundárias. As cefaleias primárias não são causadas ou atribuídas a qualquer outra doença e são consideradas doenças por si só. As cefaleias primárias são subdivididas em 04 grandes grupos: migrânea, cefaleia do tipo tensão, cefaleias trigêmino-autônômicas e outras cefaleias primárias (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

As cefaleias secundárias são causadas ou atribuídas à outra doença, ou seja, a cefaleia é um sintoma de outra doença. A evidência de causalidade é sugerida

quando existe relação temporal entre o desenvolvimento da cefaleia e o desenvolvimento da doença, quando a cefaleia piora em paralelo com a piora da doença ou quando a cefaleia melhora em paralelo com a melhora da doença e a cefaleia possui características típicas para a doença diagnosticada. Alguns exemplos de cefaleias secundárias são às atribuídas às doenças cerebrovasculares isquêmicas, às doenças cerebrovasculares hemorrágicas, às doenças infecciosas, às doenças sistêmicas ou aos tumores cerebrais (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

### **2.2.1 Migrânea**

Migrânea é uma cefaleia primária. A definição de migrânea depende do preenchimento de critérios diagnósticos através da anamnese. Possui como critérios diagnósticos: o número de episódios de dor (05 quando não há aura e 02 quando há aura), a duração da cefaleia (entre 04 e 72 horas), as características da dor (moderada a forte intensidade, unilateral, pulsátil e que piora com os esforços – são necessárias 02 das 04 características) e os fatores associados (fotofobia e fonofobia e/ou náuseas e/ou vômitos – pelo menos 01 dos 02). Caso o paciente preencha todos os critérios é classificado como migrânea e quando deixa de preencher apenas 01, como migrânea provável. A classificação também subdivide os pacientes quanto à presença/ausência de aura (migrânea com aura e migrânea sem aura) e quanto à frequência de dor (crônica se acima de 15 dias de dor por mês por, pelo menos, 03 meses). A migrânea com aura é subdividida em: aura típica com e sem cefaleia, migrânea com aura de tronco, migrânea hemiplégica e migrânea retiniana. Também há local na classificação para as complicações da migrânea, como o estado de mal migranoso, a aura persistente, o infarto migranoso e a crise convulsiva desencadeada por aura (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

Tradicionalmente, o peso das doenças do ponto de vista de saúde pública é medido em termos de incidência, prevalência e mortalidade/letalidade, porém essas medidas possuem limitações em doenças crônicas e incapacitantes, como as

doenças neurológicas e psiquiátricas, as quais frequentemente causam mais incapacidade do que morte prematura. Novas métricas epidemiológicas procuraram avaliar também a carga de anos vividos com incapacidade (LEONARDI; STEINER; SCHER; LIPTON, 2005). Ao se avaliar esta métrica, a migrânea está entre as 20 principais causas de incapacidade no mundo, estando na terceira posição quando avaliadas apenas as pessoas abaixo dos 50 anos (STEINER; STOVNER; VOS, 2016). É responsável por 1,4% da carga de anos vividos com incapacidade entre todas as doenças do mundo. A prevalência da migrânea se situa entre 4 e 9,5% no sexo masculino e entre 11,2 e 25% no sexo feminino. Possui consequências negativas físicas, emocionais, sociais e econômicas no indivíduo com perda de qualidade de vida e absenteísmo nas atividades escolares e no trabalho com alto custo também para a sociedade (LEONARDI; STEINER; SCHER; LIPTON, 2005). Apesar da elevada prevalência e da incapacidade causadas, as cefaleias primárias são frequentemente negligenciadas, subdiagnosticadas e subtratadas na população (JENSEN; STOVNER, 2008; LEONARDI; STEINER; SCHER; LIPTON, 2005; STEINER; STOVNER; VOS, 2016).

### **2.2.2 Migrânea e AVCi**

A associação entre migrânea e AVCi vem sendo discutida há décadas. Ambas as doenças são prevalentes e possuem elevada carga socioeconômica (GRYGLAS; SMIGIEL, 2017).

Migrânea é considerada fator de risco para a ocorrência de AVCi. Uma meta-análise apenas de coortes prospectivas de pacientes com AVCi detectou uma associação positiva entre o diagnóstico prévio de migrânea e a posterior ocorrência de AVCi com RR de 1,64 (95% IC 1,22-2,20). Esta associação foi mais forte na migrânea com aura com RR de 2,14 (95% IC 1,33-3,43) e não foi significativa na migrânea sem aura com RR de 1,02 (95% IC 0,68-1,51) (HU; ZHOU; ZHAO; PENG, 2017).

Esta associação entre migrânea e AVCi é mais consistente quando associada ao tabagismo e ao uso de anticoncepcionais orais (SACCO; KURTH, 2014). A associação entre migrânea e tabagismo eleva o risco de AVCi em 9 vezes (MAGALHÃES; SAMPAIO ROCHA-FILHO, 2018).

As causas fisiopatológicas desta associação não estão bem estabelecidas, porém várias hipóteses existem, como: susceptibilidade genética em comum, ativação e agregação plaquetária induzida pela migrânea, vasoespasma induzido pela migrânea com hipoperfusão cerebral e disfunção endotelial (HU; ZHOU; ZHAO; PENG, 2017; MAGALHÃES; SAMPAIO ROCHA-FILHO, 2018; SACCO; KURTH, 2014).

Migrânea também está associada à existência de lesões cerebrais de substância branca profunda e periventricular em exames de ressonância magnética. Essas lesões podem ser consideradas marcadores de doença cerebrovascular (GRYGLAS; SMIGIEL, 2017; MAGALHÃES; SAMPAIO ROCHA-FILHO, 2018).

A própria migrânea pode ser causa direta de AVCi. Tal acontecimento é conhecido por infarto migranoso e é definido como uma crise de migrânea com aura cuja aura dure acima de 60 minutos e a neuroimagem demonstra um infarto cerebral. É considerada uma complicação rara da migrânea (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018; GRYGLAS; SMIGIEL, 2017).

Existe também uma relação diretamente proporcional entre uma maior frequência de crises de migrânea com o risco de AVCi e a presença de lesões de substância branca na neuroimagem (GRYGLAS; SMIGIEL, 2017). Esta proporcionalidade fortalece a probabilidade de uma relação causa-efeito.

A associação entre migrânea e doenças vasculares cardíacas é positiva em alguns estudos, porém ausente em outros. Esse tópico é controverso (SACCO; KURTH, 2014).

### **2.2.3 Migrânea e Penumbra Isquêmica**

A associação entre migrânea e penumbra isquêmica foi explorada inicialmente num estudo com ratos transgênicos que possuíam a mutação relacionada à migrânea hemiplégica familiar tipo um em humanos. Esta mutação é relacionada ao gene do canal iônico de cálcio voltagem dependente CACNA1A e causa uma facilitação na neurotransmissão excitatória com menor limiar para despolarização e maior tempo de abertura do canal iônico (EIKERMANN-HAERTER;

LEE; YUZAWA; LIU *et al.*, 2012). Neste estudo, os ratos foram submetidos à oclusão de artéria cerebral média e houve comparação entre os ratos mutantes e os ratos selvagens quanto a desfechos clínicos, patológicos e fisiológicos (EIKERMANN-HAERTER; LEE; YUZAWA; LIU *et al.*, 2012). Foi observado que os ratos mutantes possuíam despolarizações anóxicas mais precoces e mais frequentes. Também possuíam infartos cerebrais que se expandiram mais rapidamente e cujo volume final foi maior. Os déficits perfusionais também foram maiores e o limiar de fluxo sanguíneo cerebral para sobrevivência tecidual também foi maior. Os ratos mutantes também tiveram maior mortalidade (EIKERMANN-HAERTER; LEE; YUZAWA; LIU *et al.*, 2012).

A discussão deste estudo abriu a hipótese de que a fase aguda do AVCi poderia se comportar de modo diferente em humanos com migrânea. As despolarizações anóxicas nos roedores são semelhantes fisiopatologicamente à depressão cortical alastrante, que é um fenômeno observado em humanos com migrânea com aura e em humanos em vigência de lesões cerebrais agudas como na fase aguda do AVCi. Existem evidências de que este fenômeno é uma onda de despolarização no córtex cerebral, a qual aumenta o gasto energético celular e produz vasoconstrição local, o que num tecido já em sofrimento pelo baixo fluxo sanguíneo, poderia acelerar a ocorrência de necrose tecidual, reduzir o tempo da penumbra e expandir a área necrótica em territórios de fronteira vascular. Os pacientes com migrânea, pela susceptibilidade genética, estariam mais propensos a sofrerem este fenômeno do que os pacientes sem migrânea (EIKERMANN-HAERTER; LEE; YUZAWA; LIU *et al.*, 2012).

Dois estudos iniciais conseguiram reproduzir parcialmente esses achados em humanos. O primeiro foi um estudo retrospectivo caso-controle que comparou pacientes com migrânea (n=45) e controles sem migrânea (n=27) que sofreram AVCi e realizaram RM de encéfalo com as sequências de difusão e de perfusão em até 72 horas do início dos sintomas. Foi observado que a ausência de *mismatch* foi mais frequente em pacientes com migrânea (22% vs 4%; p=0,044). Esta associação foi mais forte em pacientes com migrânea com aura (36% vs 4%; p=0,019). Este estudo considerou ausência de *mismatch* como um volume de difusão >83% do volume da hipoperfusão (MAWET; EIKERMANN-HAERTER; PARK; HELENIUS *et al.*, 2015). Outro estudo retrospectivo caso-controle com 122 pacientes (61 com migrânea e 61 sem migrânea) chegou à conclusão semelhante, tendo os pacientes

com migrânea com aura uma maior frequência de ausência de *mismatch*. Este estudo utilizou angiografia e perfusão por tomografia (PEZZINI; BUSTO; ZEDDE; GAMBA *et al.*, 2018).

Entretanto, outros estudos mais recentes não encontraram diferenças entre pacientes com e sem migrânea e a ausência/presença de *mismatch* (FRANCILLARD; GRANGEON; CORNILLOT; HOUIVET *et al.*, 2020; MULDER; HOLSWILDER; VAN WALDERVEEN; VAN DER SCHAAF *et al.*, 2019).

Um desses estudos foi o único que avaliou os pacientes prospectivamente com angiografia e perfusão por tomografia e que recrutou o maior número de pacientes (n=600), sendo 43 com migrânea. Este estudo incluiu pacientes acima de 18 anos, com menos de 09 horas dos sintomas até a imagem e com escala do NIHSS acima de 01 ou acima de 0 se o paciente tiver sido submetido à trombólise venosa. Ele considerou ausência de penumbra isquêmica quando o volume do infarto foi acima de 80% do volume da hipoperfusão. Os resultados não demonstraram diferenças entre os grupos. O risco relativo ajustado foi de 0,98 (95% IC: 0,77-1,25) para a presença de deficit perfusional nos pacientes com migrânea quando comparado aos sem migrânea. Também não encontrou diferença em relação ao volume do infarto e nem ao volume da penumbra (MULDER; HOLSWILDER; VAN WALDERVEEN; VAN DER SCHAAF *et al.*, 2019). O outro estudo foi retrospectivo tipo caso-controle e também não encontrou relação entre migrânea e penumbra isquêmica (FRANCILLARD; GRANGEON; CORNILLOT; HOUIVET *et al.*, 2020).

Logo, este tema ainda está controverso na literatura.

#### **2.2.4 Migrânea como fator prognóstico do AVCi**

Estudos prospectivos procuraram avaliar se a migrânea interfere no prognóstico do AVCi. Estudo com 600 pacientes, sendo 43 com migrânea, não encontrou diferenças entre os grupos após 03 meses. Este estudo dividiu os pacientes entre migrânea e migrânea com aura (MULDER; HOLSWILDER; VAN WALDERVEEN; VAN DER SCHAAF *et al.*, 2019).

Outro estudo populacional que avaliou banco de dados com 27852 pacientes do sexo feminino e que as acompanhou por 13,5 anos em média definiu que

migrânea com aura é fator de risco apenas para AVCs com bom prognóstico (mRS de 0 ou 1). Não houve associação entre o diagnóstico de migrânea e AVCs com mal prognóstico funcional. Os autores concluíram que migrânea com aura é fator de risco apenas para AVCs com bom prognóstico funcional (RIST; BURING; KASE; SCHÜRKS *et al.*, 2010).

### 2.3 CEFALEIA PERSISTENTE ATRIBUÍDA A AVCI PRÉVIO

A dor após AVCI é uma queixa frequente, porém negligenciada. A prevalência desta queixa varia de 18,6 a 49% nos diferentes estudos (DELPONT; BLANC; OSSEBY; HERVIEU-BÈGUE *et al.*, 2018; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; ANDERSEN *et al.*, 2012; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; KASCH *et al.*, 2015; KLIT; FINNERUP; OVERVAD; ANDERSEN *et al.*, 2011). Existem vários tipos considerados de dor crônica após AVC. As principais são a cefaleia, a dor neuropática de origem central, dor em ombro e dor secundária à espasticidade. São considerados fatores de risco para a ocorrência de dor crônica após o AVCI o sexo feminino, idade mais avançada e condições prévias como depressão. Inclusive, há a associação entre dor crônica após AVC e mortalidade (DELPONT; BLANC; OSSEBY; HERVIEU-BÈGUE *et al.*, 2018; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; ANDERSEN *et al.*, 2012; KLIT; FINNERUP; OVERVAD; ANDERSEN *et al.*, 2011; NAESS; LUNDE; BROGGER; WAJE-ANDREASSEN, 2010). Muitos destes estudos previamente citados incluem na amostra AVCI e AVCh, o que dificulta a generalização dos resultados para cada entidade específica.

Uma das modalidades estudadas de dor após AVC é a cefaleia. A maioria dos estudos aborda apenas a cefaleia durante a fase aguda do AVC e poucos estudos avaliaram a presença de cefaleia a longo prazo após o evento cerebrovascular. Na última edição da classificação internacional das cefaleias em 2018, houve o acréscimo de uma nova cefaleia secundária. Foi nomeada como cefaleia persistente atribuída a acidente vascular cerebral isquêmico prévio. O diagnóstico depende da presença de cefaleia na fase aguda do AVCI, porém a cefaleia permanece por mais do que 03 meses após o evento cerebrovascular (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Esta cefaleia não era

classificada até recentemente, o que leva a sua descrição ser ainda incompleta e os critérios de diagnósticos não serem padronizados até 2018 (CARVALHO DIAS; MARTINS; BASÍLIO; LUCAS NETO *et al.*, 2020). Nenhum estudo publicado até o momento avaliou a prevalência e as características da cefaleia persistente após o AVCi utilizando os critérios da ICHD.

Alguns estudos iniciais que avaliaram dor crônica após o AVC já apontavam para a existência de cefaleia após o AVC. Um estudo seguiu 275 pacientes por seis meses após o AVC e encontrou cefaleia após o AVC prévio em 23% dos pacientes após três meses e em 23,4% após seis meses. A cefaleia foi considerada nova por 15,3% dos pacientes aos três meses e por 13,1% dos pacientes aos seis meses. A cefaleia foi predominantemente em aperto e piorava aos esforços. Foi mais frequente em pacientes mais jovens (HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; ANDERSEN *et al.*, 2012). Duzentos e dezesseis desses pacientes foram contactados novamente após três anos do AVC e 7,2% permaneciam com cefaleia atribuída ao AVC. Em 18,8% desses a cefaleia era diária. A cefaleia apresentava mais frequentemente um padrão do tipo tensão e era mais frequente em quem possuía cefaleia prévia (HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; KASCH *et al.*, 2015). Estes dois estudos incluíram pacientes com AVCi e com AVCh.

Outro estudo com questionário em 644 pacientes sobreviventes de AVCi demonstrou uma prevalência de uma nova cefaleia em 10,5% dos pacientes. Quando comparado com o grupo controle, os pacientes que tiveram AVCi tiveram maior chance de desenvolver uma nova cefaleia (OR: 4,97 IC: 2,62-10,21) (KLIT; FINNERUP; OVERVAD; ANDERSEN *et al.*, 2011).

Nenhum destes estudos previamente citados (HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; ANDERSEN *et al.*, 2012; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; KASCH *et al.*, 2015; KLIT; FINNERUP; OVERVAD; ANDERSEN *et al.*, 2011) utilizaram os critérios da ICHD, já que foram anteriores à elaboração dos mesmos. Esses estudos avaliaram a prevalência da cefaleia na fase crônica do AVC sem levar em consideração a presença de cefaleia na fase aguda do AVC, conforme é padronizado atualmente pela ICHD (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

Estudo recente com 89 pacientes avaliados presencialmente 12 meses após o AVCi detectou a presença de cefaleia em 51% dos pacientes. A cefaleia era

predominantemente esporádica (abaixo de um episódio mensal no último ano), leve intensidade, em peso e com duração de minutos a horas, ou seja, com características de cefaleia do tipo tensão. As mulheres (OR: 3,5 IC: 1,3-9,4) e os que possuíam cefaleia prévia ao AVC (OR: 5,3 IC: 2,01-13,98) (CARVALHO DIAS; MARTINS; BASÍLIO; LUCAS NETO *et al.*, 2020) tinham maior chance de ter cefaleia na avaliação realizada após 12 meses do AVC. Este estudo detectou 31 pacientes (35%) que tiveram cefaleia na fase aguda do AVC e permaneceram com cefaleia após um ano. Este dado é o que se aproxima à definição atual segundo a nova classificação internacional das cefaleias.

Todos estes estudos foram realizados antes da nova classificação internacional das cefaleias e avaliaram a prevalência de cefaleia após o AVCi de um modo geral, porém sem respeitar a classificação internacional das cefaleias, que orienta um contínuo entre a cefaleia durante a fase aguda do AVCi e a cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio. Como esta cefaleia não foi estudada em nenhum estudo utilizando os critérios diagnósticos da ICHD, observamos que há na literatura uma lacuna para a inclusão da prevalência e das características da cefaleia persistente após o AVCi prévio seguindo a nova classificação internacional das cefaleias.

Ao fim da revisão bibliográfica, concluímos que esses assuntos relevantes para a prática clínica diária do médico neurologista possuem ainda dúvidas e lacunas do conhecimento que merecem ser respondidas

### **3 HIPÓTESE**

Os pacientes com migrânea apresentam resposta fisiopatológica diferenciada durante a fase aguda do AVCi, levando a modificações na evolução temporal da área de penumbra em relação às pessoas sem migrânea, com uma evolução mais rápida da área de penumbra isquêmica para o infarto do tecido cerebral.

A migrânea não interfere no prognóstico do AVCi.

A cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio é frequente após o AVCi e tem impacto na qualidade de vida dos pacientes.

## 4 OBJETIVOS

1. Avaliar se a presença do diagnóstico de migrânea modifica a existência e o volume da divergência entre as áreas de difusão e perfusão no AVCi (área de penumbra).
2. Avaliar se a presença do diagnóstico de migrânea implica em pior evolução clínica após o AVCi.
3. Avaliar a incidência, a evolução e o impacto da cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio.
4. Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento da cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio.

## 5 MÉTODOS

O estudo é um estudo observacional do tipo coorte prospectivo.

### 5.1 LOCAL DO ESTUDO

Este estudo foi desenvolvido no Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco, na cidade de Recife, Brasil. Este é um hospital de alta complexidade com 850 leitos. O hospital atende pacientes da rede privada (convênios e particulares) e da rede pública de saúde, porém os pacientes do serviço de neurologia são majoritariamente da rede privada de saúde.

Possui serviço de neurologia funcionando em regime de plantão 24 horas por dia na emergência. O perfil da emergência é majoritariamente de pacientes que chegam em demanda espontânea. Possui internamentos na especialidade de neurologia em leito de UTI e em leitos de apartamento ou enfermaria.

### 5.2 PACIENTES

Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos de idade admitidos com até 72 horas de início dos sintomas do AVCi e que realizaram RM de encéfalo com a sequência de difusão conforme protocolo institucional. O recrutamento ocorreu de março de 2017 a agosto de 2020. O recrutamento dos pacientes foi por amostra de conveniência conforme admissão consecutiva no internamento pelas equipes de neurologia do hospital.

O diagnóstico de AVCi foi realizado pela presença de imagem de restrição à difusão em exame de RM dentro de contexto clínico compatível.

Foram excluídos pacientes que pelo déficit neurológico não pudessem responder adequadamente à entrevista por permanecer com rebaixamento do nível de consciência e/ou afasia grave durante todo o internamento. Também foram excluídos os pacientes com quadro demencial prévio.

### 5.3 ENTREVISTA

Os pacientes foram avaliados por médico neurologista que realizou entrevista através de questionário semiestruturado contendo perguntas sobre dados sociodemográficos, a presença e as características das cefaleias na vida, sobre a presença e as características das cefaleias relacionadas ao acidente vascular cerebral isquêmico e sobre o quadro clínico relacionado ao acidente vascular cerebral isquêmico (APÊNDICE B). Todos os pacientes fizeram exame clínico e neurológico.

Foi aplicada a escala de Acidente Vascular Cerebral do Instituto Nacional de Saúde (*NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale*) na admissão hospitalar. A escala de NIHSS é desenhada para acidente vascular cerebral e mede o déficit neurológico. Os escores variam de 0 a 42, com o valor diretamente proporcional ao déficit neurológico do paciente (CAPLAN, 2009) (ANEXO B).

As cefaleias apresentadas foram classificadas de acordo com os critérios diagnósticos da terceira edição da Classificação Internacional de Cefaleias. Consideramos como migrânea o preenchimento de critério diagnóstico para migrânea com aura e/ou migrânea sem aura, migrânea crônica ou migrânea provável. Consideramos o diagnóstico como cefaleia do tipo tensão o preenchimento de cefaleia tipo tensão episódica, cefaleia tipo tensão crônica ou cefaleia tipo tensão provável (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018*).

O diagnóstico da cefaleia aguda atribuída ao AVCi seguiu a classificação internacional das cefaleias. O diagnóstico foi determinado pela existência de cefaleia na vigência do diagnóstico do AVCi. A relação de causalidade foi determinada pela relação temporal próxima entre o início da cefaleia e o desenvolvimento de sinais e sintomas do AVCi ou quando a cefaleia levou ao diagnóstico do AVCi e/ou quando a cefaleia melhorou em paralelo com a melhora do AVCi. A duração desta cefaleia foi de até 03 meses (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018*). Consideramos “relação temporal próxima” para esse estudo o surgimento de cefaleia nas 24 horas antes do início dos sinais focais do AVCi a até 07 dias após o início dos mesmos.

Para a avaliação prognóstica foi utilizada a escala de Rankin modificada, a qual varia de 0 a 6. Quanto maior o valor na escala, maior a incapacidade do paciente, sendo zero a ausência de sequelas e seis o óbito como desfecho. A aplicação desta escala foi realizada por telefone em uma única entrevista após 03 meses do evento inicial. Consideramos como mau prognóstico escores acima de 2 na escala. Esta escala pode ser aplicada por telefone de modo confiável (BRODERICK; ADEOYE; ELM, 2017; SAVIO; PIETRA; ODDONE; REGGIANI *et al.*, 2013) (ANEXO D). Caso o paciente não tenha atendido à primeira ligação, o pesquisador ligou pelo menos outras 04 vezes em dias diferentes e em horário comercial para a conclusão da pesquisa. Caso o paciente não tenha atendido o telefone nenhuma vez, consideramos perda.

A avaliação da cefaleia persistente após AVCi foi realizada por telefone em uma única entrevista pelo pesquisador após 12 meses da primeira avaliação, realizada na fase aguda do AVCi. Para essa avaliação foi utilizado questionário semiestruturado que continha perguntas sobre a evolução da cefaleia que ocorreu após o AVCi, sobre a presença, a frequência e as características das cefaleias apresentadas nos últimos 03 meses. Avaliou-se também o impacto da cefaleia utilizando o questionário *Headache Impact Test-6* (HIT-6), que é um questionário desenhado para medir o impacto da incapacidade causada pelas cefaleias (SHIN; PARK; KIM; LEE, 2008). Caso o paciente não tenha atendido à primeira ligação, o pesquisador ligou pelo menos outras 04 vezes em dias diferentes e em horário comercial para a conclusão da pesquisa. Caso o paciente não tenha atendido o telefone nenhuma vez, consideramos perda (APÊNDICE B) (ANEXO C).

Para o diagnóstico da cefaleia persistente após o AVCi prévio, seguiram-se os critérios da Classificação Internacional das Cefaleias (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Consideramos este diagnóstico quando o paciente tivesse apresentado cefaleia aguda atribuída ao AVCi na avaliação inicial e esta tenha persistido por mais de três meses após o AVCi. A persistência da cefaleia por mais de três meses foi avaliada na entrevista por telefone realizada 01 ano após o internamento do AVCi agudo. Nesta entrevista também questionamos a presença de cefaleia nos 03 meses anteriores à entrevista do paciente.

## 5.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os pacientes realizaram RM de encéfalo com sequência de difusão (DWI) e perfusão (PWI) padronizadas conforme protocolo de AVCi do hospital. Se não houver contraindicação para o exame de RM, é rotina do serviço de neurologia do hospital a realização de RM de encéfalo com a sequência de difusão em todos os pacientes admitidos com AVCi. A sequência de perfusão é realizada principalmente nos pacientes admitidos nas primeiras 24 horas do início dos sintomas e que possam ser candidatos à terapia de reperfusão conforme julgamento clínico do neurologista de plantão. Pacientes admitidos após as 24 horas do início dos sintomas habitualmente só realizam a sequência de difusão. Nos paciente que não realizaram a sequência de perfusão, a análise da penumbra isquêmica não foi possível.

Os exames de RM foram realizados em máquinas Siemens de 1,5 Tesla. Todos os pacientes realizaram a sequência de difusão. Os seguintes parâmetros na sequência de difusão foram utilizados TR 3600 ms, TE 92 ms e voxel 1,9x 1,9x 5 mm. A difusão foi obtida com dois níveis de sensibilização (b valor de 0 e 2000 s/mm<sup>2</sup>, 5 a 7 mm de espessura do corte e sem espaçamento).

A sequência de perfusão foi realizada após a infusão de contraste em bomba injetora (gadolínio na dose de 0,1 mg/kg e na velocidade de 5 cm<sup>3</sup>/s). A perfusão foi realizada na sequência T2 gradiente. Com os seguintes parâmetros de TR 2000 ms, TE 60 ms, ângulo de lançamento de 90°, matrix 128x128, campo de visão de 24 cm, 5 a 7 mm de espessura do corte e espaçamento de 2 mm). O programa da RM calcula o fluxo sanguíneo cerebral através do tempo de passagem do contraste venoso nos tecidos. Quando há hipoperfusão tecidual, o tempo de passagem do contraste pelos tecidos fica lentificado.

A avaliação do volume da isquemia e da perfusão foi realizada por médico radiologista com uso de software de análise de imagens radiológicas disponível no serviço (Horos, Horos Project, ®), que permite a aferição do volume da lesão. O médico radiologista realizou a medição do volume através da marcação manual da área de isquemia e de hipoperfusão nos cortes sequenciais da sequência de difusão e de perfusão, respectivamente, com posterior cálculo do volume por ferramenta do software. A definição da presença ou ausência de penumbra isquêmica foi feita através da análise do volume da isquemia na sequência de difusão da RM e do

volume da hipoperfusão na sequência de perfusão da RM. Foi considerado como ausência de penumbra isquêmica significativa quando o volume do infarto tecidual visualizado na sequência de difusão correspondeu a mais do que 83% do volume da hipoperfusão visualizado na sequência de perfusão. Decidimos utilizar os mesmos critérios de estudo com RM (MAWET; EIKERMANN-HAERTER; PARK; HELENIUS et al., 2015). O médico radiologista não tinha ciência sobre os dados relativos à cefaleia.

Quando a isquemia foi pequena, tendo sido visualizada em apenas um corte axial na sequência de difusão ou de perfusão, a análise tridimensional da volumetria ficou impossibilitada tecnicamente e este paciente foi excluído apenas da análise do volume. A análise da perfusão também é mais sensível a artefatos de movimento do paciente com comprometimento da qualidade e impossibilidade de análise do volume em alguns pacientes.

## 5.5 ESTATÍSTICA

Os pacientes foram divididos inicialmente entre o grupo com migrânea e o grupo sem migrânea. Ambos foram comparados sobre suas características demográficas e sobre as características clínico-radiológicas do AVCi.

A associação estatística de variáveis categóricas foi realizada pelo teste do qui quadrado de Pearson ou de Fischer.

O teste de normalidade utilizado foi o Kolmogorov-Smirnov. A associação estatística quando a variável foi quantitativa com distribuição normal foi descrita pelas medidas da média e desvio padrão e o teste de hipótese aplicado foi o teste T de Student na comparação de duas médias e ANOVA para a comparação de mais de duas médias. Para as variáveis quantitativas que não tiveram distribuição não normal foram descritas pelas medidas da mediana e intervalo interquartilico e aplicado o teste de Mann Whitney para comparação de duas medianas e o teste de Kruskal-Wallis para a comparação de mais de duas medianas.

A medida de associação estimada foi a Odds Ratio (OR) com intervalo de confiança de 95%, por meio do modelo de regressão logística pelo estimador de máxima verossimilhança.

Para as análises multivariadas, foi aplicado um modelo de regressão logística a fim de estimar os fatores associados ao diagnóstico de migrânea, ao prognóstico do AVCi e à cefaleia persistente atribuída ao AVCi prévio. A modelagem foi do tipo Stepwise, com entrada das variáveis no modelo seguindo a ordem da significância estatística (forward) na análise bivariada, com critério de entrada no modelo as variáveis com significância estatística abaixo de 20% ( $p < 0,20$ ) e permanência no modelo para variáveis com significância estatística abaixo de 10% ( $p < 0,10$ ). Caso os pesquisadores considerassem válido para a geração de hipóteses, permitimos a permanência de valores mais elevados de  $p$ .

O software utilizado para a análise foi o Stata versão 14.

Consideramos  $p$  significativo  $< 0,05$ .

## 5.6 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFPE com os números dos processos de 63479916.3.0000.5208 e 45182521.0.1001.5208 (ANEXO A). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). A coleta foi iniciada apenas após aceitação e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos pacientes ou responsáveis.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 RELAÇÃO ENTRE MIGRÂNEA E AVCi

Foram avaliados inicialmente 267 pacientes, dos quais 46 foram excluídos. A figura 1 mostra o fluxograma do estudo. As causas das exclusões foram: demência prévia (n=17) e AVCis extensos com alteração persistente do nível de consciência ou afasia grave (n=29). Foram incluídos na análise 221 pacientes. Houve perda inicial de 10 pacientes para qualquer análise do volume por impossibilidade técnica. A análise do volume do infarto cerebral pela difusão foi realizada em 211 pacientes e a análise da penumbra isquêmica foi realizada em 118 pacientes.

A caracterização demográfica e clínica dos pacientes se encontram na Tabela 1. A maioria de pacientes era idosos, do sexo masculino, brancos e casados. As principais causas definidas do AVCi foram doença de pequenos vasos e cardioembolismo e houve uma maior frequência de AVCis de circulação anterior. Os pacientes que realizaram a sequência de perfusão tiveram admissão mais precoce e maiores déficits neurológicos, além de maior frequência de infartos de circulação anterior. Os pacientes que realizaram a sequência de perfusão também realizaram mais frequentemente terapia de reperfusão.

A tabela 2 demonstra as características dos grupos com e sem migrânea. A presença de migrânea foi mais frequente nos pacientes do sexo feminino. Não houve diferença entre os grupos com e sem migrânea em relação aos outros parâmetros clínicos analisados após a análise multivariada.

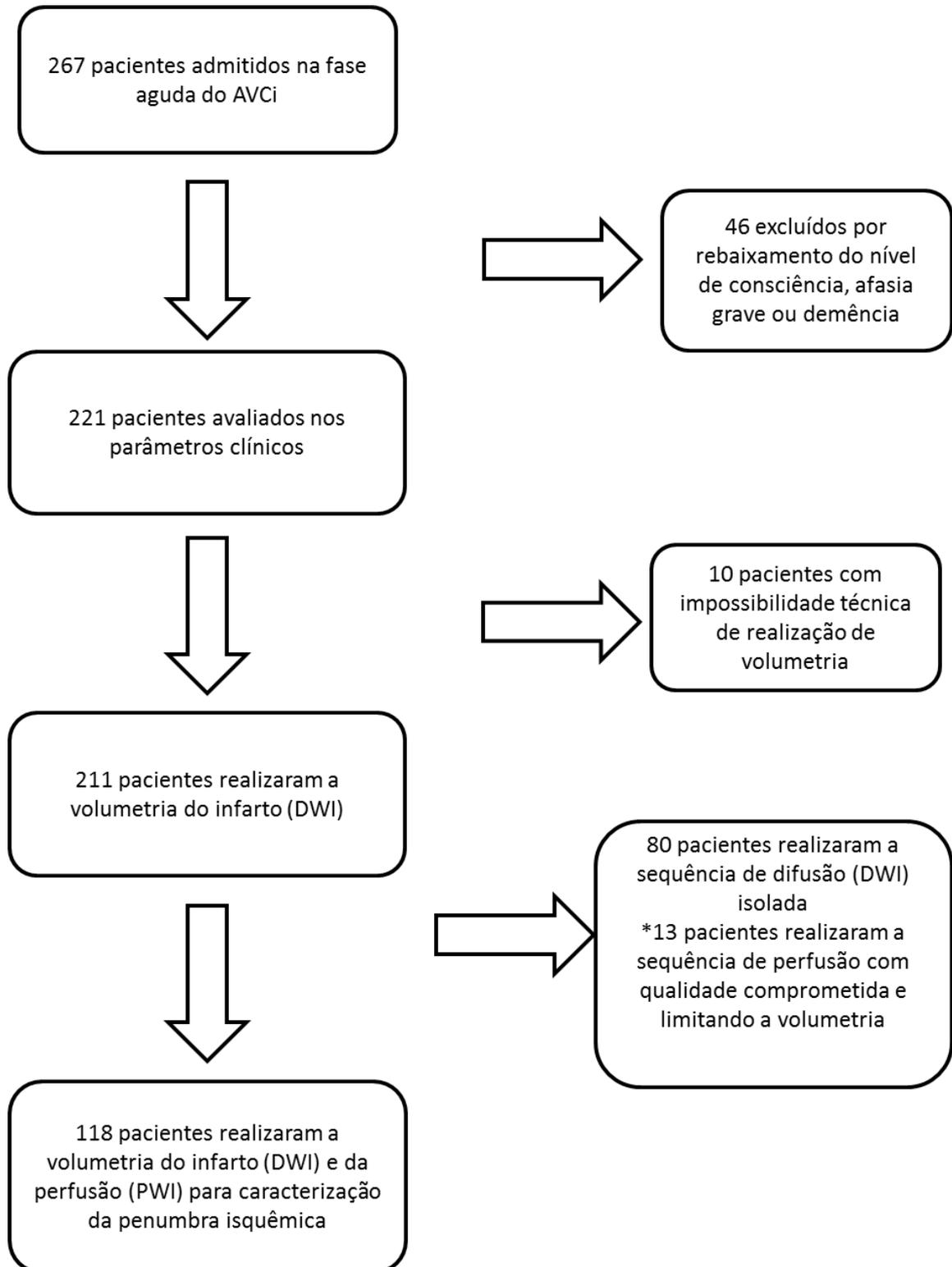
Na tabela 3, observamos os fatores que podem estar associados à ausência de penumbra isquêmica. Não foram observadas diferenças quanto à ausência de penumbra isquêmica quando comparamos os pacientes sem migrânea com os com migrânea. Desta forma, não foi realizada regressão logística. Os fatores associados com a ausência de penumbra isquêmica foram o de realização de neuroimagem, menores valores na escala do NIHSS na admissão e maiores valores de pressão arterial sistólica.

Os gráficos 1 e 2 comparam a relação entre o volume do *mismatch* difusão/perfusão e o diagnóstico de migrânea. Não houve diferença estatisticamente

significativa entre os grupos com e sem o diagnóstico de migrânea, incluindo quando dividimos os subgrupos de migrânea com aura e migrânea sem aura.

Cento e setenta e oito pacientes foram avaliados após 3 meses do AVCi, o que significa uma taxa de resposta de 81%. A tabela 4 demonstra os fatores associados a mal prognóstico no AVCi. Os fatores associados de modo significativo na análise multivariada foram a idade maior ou igual a 65 anos e maiores valores na escala do NIHSS na admissão. Não houve relação entre migrânea e o prognóstico do AVCi.

Figura 1 — Fluxograma dos pacientes avaliados quanto à penumbra isquêmica



Fonte: Autor (2022).

Tabela 1 — Características demográficas, biológicas e clínicas dos pacientes 221 pacientes com AVCi.

Características	Todos os pacientes	Pacientes com perfusão (n = 141)	Pacientes sem perfusão (n = 80)	p-valor
Sexo: Masculino	131 (59,3%)	83 (58,9%)	48 (60,0%)	0,869**
Idade: média ± dp	68,2 ± 13,8	68,7 ± 13,9	67,1 ± 13,6	0,396*
Escolaridade maior do que 12 anos	100 (45,7%)	70 (50,0%)	30 (38,0%)	0,086**
Estado civil: Casado/União estável	145 (65,6%)	92 (65,2%)	53 (66,2%)	0,880**
Raça Branca	145 (65,6%)	96 (68,1%)	49 (61,2%)	0,304**
IMC				
Eutrófico	65 (33,9%)	34 (28,8%)	31 (41,9%)	0,166**
Sobrepeso	88 (45,8%)	58 (49,2%)	31 (41,9%)	
Obeso	39 (20,3%)	26 (22,0%)	12 (16,2%)	
Características clínicas				
Tempo de admissão (horas): Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	6 (2,5 - 22)	3,7 (2,0 - 8,0)	23,5 (9,2 - 30)	<0,001#
NIHSS na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	2 (1 - 5)	3 (1 - 6)	1 (1 - 2,5)	<0,001#
Etiologia				
Aterosclerose de grandes artérias	24 (10,9%)	11 (7,8%)	13 (16,2%)	0,011**
Doença de pequenos vasos	58 (26,2%)	33 (23,4%)	25 (31,2%)	
Cardioembolismo	63 (28,5%)	51 (36,2%)	12 (15,0%)	
Outras etiologias determinadas	16 (7,2%)	9 (6,4%)	7 (8,7%)	
Indeterminado	60 (27,2%)	37 (26,2%)	23 (28,7%)	
Tratamento da fase hiperaguda				
Nenhuma	194 (87,8%)	114 (80,8%)	80 (100%)	<0,001**
Trombólise química	10 (4,5%)	10 (7,1%)	0 (0%)	
Trombectomia mecânica	11 (5,0%)	11 (7,8%)	0 (0%)	
Trombólise química combinada com trombectomia mecânica	6 (2,7%)	6 (4,3%)	0 (0%)	
Local da isquemia: Acometimento cortical	117 (52,9%)	78 (55,3%)	39 (48,7%)	0,347**
Circulação acometida pela isquemia				
Anterior	140 (63,3%)	103 (73,0%)	37 (46,3%)	<0,001**
Posterior	66 (29,9%)	34 (24,1%)	32 (40,0%)	
Ambas	15 (6,8%)	4 (2,8%)	11 (13,7%)	
Volume do AVCi (cm <sup>3</sup> ): Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	1,58 (0,34 - 8,4)	1,0 (0,26 - 6,0)	1,9 (0,42 - 10)	0,068#
Antecedentes de hipertensão arterial sistêmica	165 (74,7%)	106 (75,2%)	59 (73,7%)	0,815**
Antecedentes de doença arterial coronariana	32 (14,5%)	20 (14,2%)	12 (15,0%)	0,868**
Tempo de imagem Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	8,0 (3,5 - 25,5)	5,0 (2,7 - 9,3)	27 (16 - 50)	<0,001#

AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico; IMC: Índice de massa corpórea; NIHSS: Escala de AVC do instituto nacional de saúde.

\*Teste t de Student para comparações de médias; #Teste Kruskal-Wallis para comparação de medianas; \*\*Teste Qui-Quadrado de Pearson para comparação de frequências.

Fonte: Autor (2022)

Tabela 2 — Associação das características com diagnóstico de migrânea.

Características	Sem migrânea (n = 162)	Com migrânea (n = 59)	OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) Ajuste multivariado	p-valor
Sexo:						
Masculino	108 (66,7%)	23 (39,0%)	Referência	-	Referência	-
Feminino	54 (33,3%)	36 (61,0%)	3,13 (1,69 – 5,80)	<b>&lt;0,001*</b>	2,87 (1,53 – 5,39)	0,001
Faixa etária						
< 65 anos	58 (35,8%)	23 (39,0%)	Referência	-	-	-
≥ 65 anos	104 (64,2%)	36 (61,0%)	0,87 (0,47 – 1,61)	0,664*	-	-
Escolaridade (anos):						
0 a 8 anos	38 (23,8%)	19 (32,2%)	Referência	-	-	-
9 anos ou mais	46 (28,7%)	16 (27,1%)	0,69 (0,31 – 1,53)	0,369*	-	-
12 anos ou mais	76 (47,5%)	24 (40,7%)	0,63 (0,31 – 1,29)	0,209*	-	-
Estado civil:						
Não casado	52 (32,1%)	24 (40,7%)	Referência	-	-	-
Casado/União estável	110 (67,9%)	35 (59,3%)	1,45 (0,78 – 2,68)	0,236*	-	-
Raça:						
Branca	102 (63,0%)	43 (72,9%)	Referência	-	-	-
Não branca	60 (37,0%)	16 (27,1%)	0,63 (0,33 – 1,21)	0,172*	-	-
IMC						
Eutrófico	51 (35,4%)	14 (29,2%)	Referência	-	-	-
Sobrepeso	65 (45,1%)	24 (50,0%)	1,34 (0,63 – 2,86)	0,592*	-	-
Obeso	28 (19,4%)	10 (20,8%)	1,30 (0,51 – 3,30)	0,582*	-	-
NIHSS na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	2 (1 – 4)	3 (1 – 7)	1,98 (1,07 – 3,68)	<b>0,029#</b>	1,59 (0,83 – 3,04)	0,163
Acometimento cortical						
Não	82 (50,6%)	22 (37,3%)	Referência	-	Referência	-
Sim	80 (49,4%)	37 (62,7%)	1,72 (0,93 – 3,17)	<b>0,081*</b>	1,56 (0,82 – 2,94)	0,173
Circulação acometida pela isquemia						
Anterior	100 (61,7%)	40 (67,8%)	Referência	-	-	-
Posterior	51 (31,5%)	15 (25,4%)	0,73 (0,37 – 1,45)	0,377*	-	-
Ambas	11 (6,8%)	4 (6,8%)	0,91 (0,27 – 3,02)	0,876*	-	-
Volume (cm <sup>3</sup> )	1,82 (0,34 – 9,45)	1,0 (0,38 – 7,9)	1,00 (0,98 – 1,02)	0,995#	-	-

Cont.

Características	Sem migrânea (n = 162)	Com migrânea (n = 59)	OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) Ajuste multivariado	p-valor
Classificação da Volumetria						
< 9,65 cm <sup>3</sup>	115 (75,7%)	46 (79,3%)	Referência	-	-	-
≥ 9,65 cm <sup>3</sup>	37 (24,3%)	12 (20,7%)	0,81 (0,39 – 1,69)	0,576*	-	-
Etiologia do AVCi						
Cardioembolismo	17 (10,5%)	7 (11,9%)	Referência	-	-	-
Aterosclerose de grandes artérias	43 (26,5%)	15 (25,4%)	0,85 (0,29 – 2,44)	0,759*	-	-
Doença de pequenos vasos	47 (29,0%)	16 (27,1%)	0,83 (0,29 – 2,36)	0,722*	-	-
Outras etiologias determinadas	13 (8,0%)	3 (5,1%)	0,56 (0,12 – 2,59)	0,459*	-	-
Indeterminado	42 (25,9%)	18 (30,5%)	1,04 (0,37 – 2,94)	0,940*	-	-
Antecedentes de hipertensão arterial sistêmica	117 (72,2%)	48 (81,4%)	1,67 (0,80 – 3,52)	0,170*	-	-
Antecedentes de doença arterial coronariana	26 (16,0%)	6 (10,2%)	0,59 (0,23 – 1,52)	0,276*	-	-
Tempo de imagem após AVC						
0 a 6	73 (45,3%)	23 (38,9%)	Referência	-	-	-
>6 a 12	25 (15,5%)	10 (17,0%)	1,26 (0,53 – 3,03)	0,591*	-	-
>12 a 24	22 (13,7%)	9 (15,2%)	1,30 (0,52 – 3,21)	0,572*	-	-
>24 a 48	28 (17,4%)	10 (17,0%)	1,13 (0,48 – 2,68)	0,775*	-	-
>48	13 (8,1%)	7 (11,9%)	1,71 (0,61 – 4,79)	0,309*	-	-
Temperatura na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	36,3 (36,0 – 36,5)	36,3 (36,0 – 36,6)	1,03 (0,41 – 2,59)	0,951#	-	-
Glicemia na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	124 (102 – 168)	128,5 (102 – 175)	1,20 (0,59 – 2,49)	0,609#	-	-
PAS na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	150 (130 – 180)	158 (130 – 180)	1,53 (0,83 – 2,83)	0,169#	-	-
PAD na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	83 (78 – 100)	83 (77 – 98)	1,10 (0,60 – 2,02)	0,760#	-	-
MPV na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	9,2 (8,5 – 10,0)	9,6 (8,7 – 10,1)	1,51 (0,82 – 2,77)	0,185#	-	-

IMC: Índice de massa corpórea; AVCi: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; NIHSS: Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; MPV: Volume Plaquetário Médio.

#Teste Kruskal-Wallis para comparação de medianas; \*Teste Qui-Quadrado de Pearson para comparação de frequências

Fonte: Autor (2022)

Tabela 3 — Fatores associados à ausência de penumbra isquêmica.

Características	Total	Ausência de penumbra isquêmica (n = 63)	Presença de penumbra isquêmica (n = 55)##	OR (IC 95%)	p-valor
Idade	67,5 ± 13,3	69,0 ± 13,2	65,7 ± 15,4	1,02 (0,99 – 1,04)	0,216*
Sexo					
Feminino	54 (45,8%)	29 (46,0%)	25 (45,5%)	Referência	-
Masculino	64 (54,2%)	34 (54,0%)	30 (54,5%)	0,98 (0,47 – 2,01)	0,950**
Migrânea					
Sem Migrânea	90 (76,3%)	47 (74,6%)	43 (78,2%)	Referência	-
Migrânea	28 (23,7%)	16 (25,4%)	12 (21,8%)	1,22 (0,52 – 2,87)	0,649**
Migrânea					
Sem Migrânea	90 (76,3%)	47 (74,6%)	43 (78,2%)	Referência	-
Migrânea sem aura	18 (15,2%)	12 (19,1%)	6 (10,9%)	1,83 (0,63 – 5,30)	0,266**
Migrânea com aura	10 (8,5%)	4 (6,3%)	6 (10,9%)	0,61 (0,16 – 2,31)	0,467**
Frequência de migrânea atual					
Sem Migrânea	107 (90,7%)	57 (90,5%)	50 (90,9%)	Referência	-
01 dia por mês	4 (3,4%)	2 (3,2%)	2 (3,6%)	0,88 (0,12 – 6,46)	0,898**
≥02 dias por mês	7 (5,9%)	4 (6,3%)	3 (5,5%)	1,17 (0,25 – 5,48)	0,842**
Frequência de migrânea atual: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	0 (0 – 1)	0 (0 – 3)	0 (0 – 1,5)	1,16 (0,84 – 1,59)	0,362#
Tempo de imagem após AVC					
De 0 a 6h	78 (66,1%)	34 (54,0%)	44 (80,0%)	Referência	-
>6 a 12h	23 (19,5%)	16 (25,4%)	7 (12,7%)	2,95 (1,09 – 8,00)	<b>0,033*</b>
>12 a 24h	8 (6,8%)	7 (11,1%)	1 (1,8%)	9,06 (1,06 – 77,2)	<b>0,044*</b>
>24 a 48h	9 (7,6%)	6 (9,5%)	3 (5,5%)	2,59 (0,60 – 11,1)	<b>0,201*</b>
>48h	0	0	0	-	-
NIHSS na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	2 (1 – 5)	3 (1 – 5)	3 (1 – 9)	0,89 (0,82 – 0,98)	<b>0,013#</b>
Temperatura na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	36,3 (36,0 – 36,5)	36,3 (35,9 – 36,5)	36,2 (36,0 – 36,6)	0,99 (0,41 – 2,39)	0,995#
Glicemia na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	124 (102 – 168)	131 (102 – 204)	114 (102 – 149)	1,01 (0,99 – 1,01)	0,064#
PAS na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	150 (138 – 180)	159 (144 – 181)	140 (130 – 160)	1,02 (1,01 – 1,03)	<b>0,010#</b>

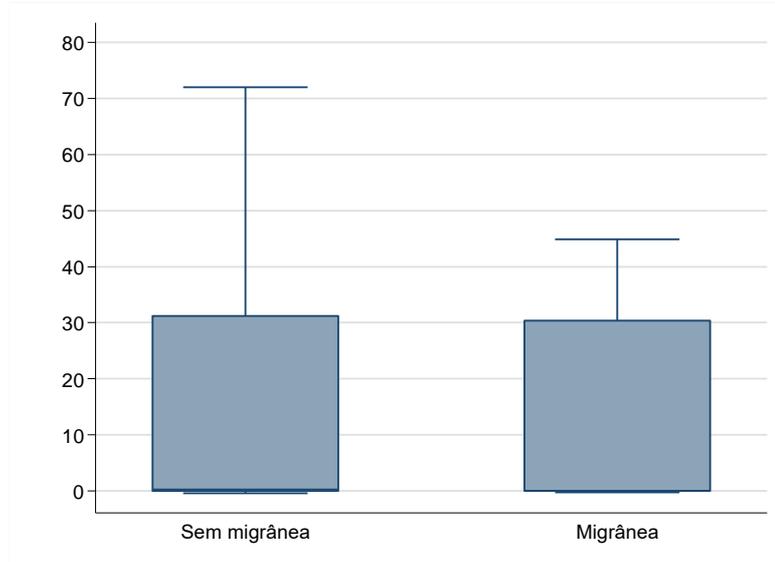
Características	Total	Ausência de penumbra isquêmica (n = 63)	Presença de penumbra isquêmica (n = 55)##	OR (IC 95%)	p-valor	
P <sub>75</sub> )						
		Cont.				
PAD na admissão:	84	86	83	1,01 (0,99 – 1,03)	0,265#	
Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	(80 – 100)	(80 – 103)	(79 – 95)			

AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; NIHSS: Escala de AVC do instituto nacional de saúde.

\*Teste t de Student para comparações de médias; #Teste Kruskal-Wallis para comparação de medianas; \*\*Teste Qui-Quadrado de Pearson para comparação de frequências; ## Consideramos presença de penumbra isquêmica quando o volume da difusão correspondeu a menos do que 83% do volume da perfusão.

Fonte: Autor (2022)

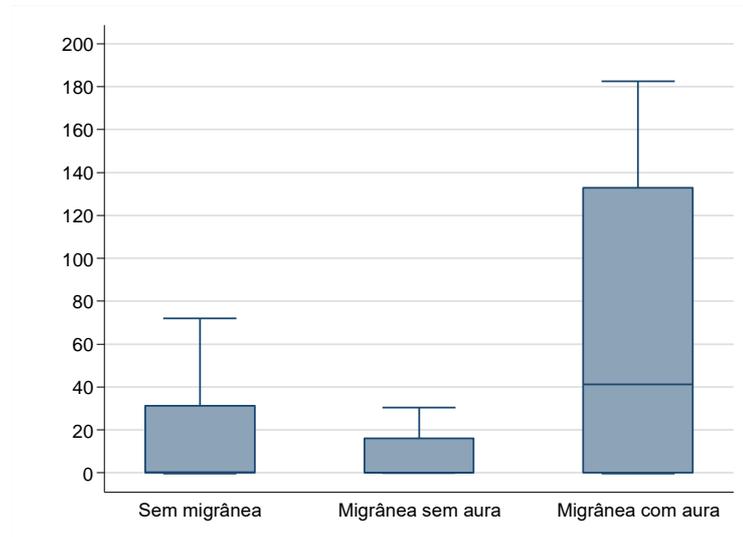
Gráfico 1 — Relação entre o volume (cm<sup>3</sup>) da penumbra isquêmica e o diagnóstico de migrânea.



\* Teste de Mann-Whitney;  $p=0,761$

Fonte: Autor (2022)

Gráfico 2 — Relação entre o volume (cm<sup>3</sup>) da penumbra isquêmica e o diagnóstico de migrânea sem e com aura.



\* Teste de Kruskal-Wallis;  $p=0,277$

Fonte: Autor (2022)

Tabela 4 — Fatores associados a mau prognóstico em 03 meses (mRS&gt;2).

Características	mRS 3º mês ≤ 2 (n = 129)	mRS 3º mês > 2 (n = 49)	OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) Ajuste multivariado	p-valor
<b>Sexo</b>						
Masculino	83 (64,3%)	21 (42,9%)	Referência	-	Referência	-
Feminino	46 (35,7%)	28 (57,1%)	2,38 (1,23 – 4,76)	0,010*	1,90 (0,94 – 3,87)	0,075
<b>Faixa etária</b>						
< 65 anos	54 (41,9%)	12 (24,5%)	Referência	-	Referência	-
≥ 65 anos	75 (58,1%)	37 (75,5%)	2,22 (1,06 – 4,64)	0,034*	<b>2,41 (1,10 – 5,26)</b>	<b>0,028</b>
<b>Migrânea##</b>						
Sem Migrânea	103 (79,8%)	31 (63,3%)	Referência	-	-	-
Migrânea	26 (20,2%)	18 (36,7%)	2,30 (1,11 – 4,74)	0,024*	-	-
<b>Migrânea</b>						
Sem Migrânea	103 (79,8%)	31 (63,3%)	Referência	-	-	-
Migrânea sem aura	16 (12,4%)	10 (20,4%)	2,28 (0,96 – 5,43)	0,062*	-	-
Migrânea com aura	10 (7,7%)	8 (16,3%)	2,32 (0,82 – 6,62)	0,114*	-	-
Frequência de migrânea nos últimos 03 meses: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	0,5 (0 – 3)	0 (0 – 0)	1,03 (0,94 – 1,12)	0,537#	-	-
<b>Trombólise</b>						
Sem tratamento	116 (89,9%)	42 (85,7%)	Referência	-	-	-
Com tratamento	13 (10,1%)	7 (14,3%)	1,48 (0,56 – 3,98)	0,429*	-	-
<b>NIHSS na admissão:</b>						
Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	2 (1 – 3)	4 (1 – 7)	3,43 (1,72 – 6,87)	<0,001#	<b>3,33 (1,61 – 6,91)</b>	<b>0,001</b>
<b>PAS na admissão:</b>						
Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	150 (130 – 180)	156 (133 – 183)	1,18 (0,60 – 2,33)	0,627#	-	-
<b>PAD na admissão:</b>						
Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	83 (80 – 98)	83 (75 – 100)	0,96 (0,49 – 1,89)	0,912#	-	-
<b>Temperatura na admissão:</b>						
Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	36,4 ± 0,7	36,1 ± 0,6	0,53 (0,25 – 1,15)	0,107#	-	-

Cont.

Características	mRS 3º mês ≤ 2 (n = 129)	mRS 3º mês > 2 (n = 49)	OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) Ajuste multivariado	p-valor
Glicemia na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	122 (102 – 158)	128 (99 – 173)	1,33 (0,60 – 2,97)	0,480#	-	-
MPV na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	9,1 (8,5 – 9,9)	9,5 (8,7 – 10,4)	1,83 (0,93 – 3,62)	0,081#	-	-
Volume do AVCi (cm <sup>3</sup> ): Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	1,03 (0,31 – 5,99)	2,67 (0,52 – 9,22)	2,18 (1,11 – 4,29)	0,049#	-	-

mRS: Escala modificada de Rankin; NIHSS: Escala de AVC do instituto nacional de saúde. PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; MPV: Volume plaquetário médio.

#Teste Kruskal-Wallis para comparação de medianas; \*Teste Qui-Quadrado de Pearson para comparação de frequências.

##Variável utilizada na regressão logística

Fonte: Autor (2022)

## 6.2 CEFALEIA PERSISTENTE ATRIBUÍDA A AVCi PRÉVIO

Foram avaliados 267 pacientes na fase aguda ao AVCi, dos quais 46 foram excluídos (17 por demência prévia e 29 por AVCis com alteração persistente no nível de consciência ou afasia grave). Foram então incluídos 221 pacientes, dos quais 55/221 (24,8%) tiveram cefaleia na fase aguda do AVCi.

Cento e dezenove pacientes (119/221; 53,9%) responderam ao questionário por telefone 01 ano após o AVCi. As características destes 119 pacientes são mostradas na tabela 5. A maioria de pacientes era idosos, do sexo feminino, brancos e casados. As principais causas definidas do AVCi foram doença de pequenos vasos e cardioembolismo e houve uma maior frequência de AVCis de circulação anterior.

A tabela 6 compara os pacientes com cefaleia aguda do AVCi que responderam ou não o questionário no seguimento de um ano. Os que responderam foram significativamente mais jovens.

Doze pacientes apresentaram cefaleia na fase aguda do AVCi e esta persistiu por mais de três meses após o mesmo. Dessa forma, a incidência de cefaleia persistente atribuída a acidente vascular cerebral isquêmico prévio foi de 12/119 pacientes (10,1%; IC95%: 5,3 a 17,0%). Se levássemos em consideração os 221 pacientes incluídos inicialmente, a incidência seria de 5,4%. Onze desses pacientes ainda continuavam tendo cefaleia um ano após o AVCi e um paciente apresentou esta cefaleia por menos de 4 meses.

A tabela 7 sumariza as características da cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio. Esta cefaleia em geral teve um fenótipo de migrânea e uma frequência mensal baixa de ataques, mas estes ataques foram frequentemente de moderada a forte intensidade, causando um impacto de substancial a severo em 41% dos acometidos.

Na tabela 8 são avaliados os fatores associados à ocorrência da cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio. Após análise multivariada, não encontramos fatores de risco associados a ocorrência de cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio.

Tabela 5 — Características dos 119 pacientes que responderam o questionário 01 ano após o AVCi.

Características	Todos os pacientes (n = 119)
Sexo: Masculino	37 (31,1%)
Idade: média ± dp	64,0 ± 13,1
Escolaridade maior do que 12 anos	63 (52,9%)
Estado civil: Casado/União estável	90 (75,6%)
Raça Branca	82 (68,9%)
NIHSS na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	2 (1 – 4)
Etiologia	
Aterosclerose de grandes artérias	10 (8,4%)
Doença de pequenos vasos	32 (26,9%)
Cardioembolismo	37 (31,1%)
Outras etiologias determinadas	6 (5,0%)
Indeterminado	34 (28,6%)
Local da isquemia: Acometimento cortical	60 (50,4%)
Circulação acometida pela isquemia	
Anterior	81 (68,1%)
Posterior	32 (26,9%)
Ambas	6 (5,0%)
Volume do AVCi (cm <sup>3</sup> ): Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	1,18 (0,33 – 7,19)
Antecedentes de hipertensão arterial sistêmica	83 (69,7%)
Antecedentes de doença arterial coronariana	17 (14,3%)
Migrânea previa	25 (21%)
Cefaleia tipo tensão prévia	9 (7,56%)

AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico; NIHSS: Escala de AVC do instituto nacional de saúde

Fonte: Autor (2022)

Tabela 6 — Análise das características dos pacientes com cefaleia aguda do AVCi que responderam e não responderam ao questionário após 01 ano.

Características	Responderam o questionário (n=28)	Não responderam o questionário (n=27)	p-valor
Sexo: Masculino	14 (50,0%)	14 (51,8%)	0,891**
Idade: média ± dp (anos)	60,3 ± 14,5	71,8 ± 12,6	<b>0,003*</b>
NIHSS da admissão: mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	2 (1 – 5)	2 (1 – 3)	0,487#
Circulação acometida pela isquemia			
Anterior	17 (60,7%)	13 (48,2%)	0,406*
Posterior	9 (32,1%)	9 (33,3%)	
Ambas	2 (7,1%)	5 (18,5%)	
Cefaléia previa##			
Sem cefaléia	12 (44,5%)	8 (30,8%)	0,479*
Migrânea	10 (37,0%)	10 (38,4%)	
Tipo tensão	5 (18,5%)	8 (30,8%)	
Padrão da cefaleia aguda			
Padrão migrânea	8 (28,6%)	11 (40,7%)	0,338*
Padrão tipo tensão	20 (71,4%)	15 (55,6%)	
Não classificável	0 (0%)	1 (3,7%)	
Intensidade da cefaleia aguda: mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	5,5 (3,5 – 7,0)	6,5 (5,0 – 8,0)	0,311#

NIHSS: Escala de AVC do instituto nacional de saúde

##01 paciente no grupo que não respondeu ao questionário foi classificado como possuindo migrânea e cefaleia tipo tensão de modo concomitante

\*Teste t de Student para comparações de médias; #Teste Kruskal-Wallis para comparação de medianas; \*\*Teste Qui-Quadrado de Pearson para comparação de frequências.

Fonte: Autor (2022)

Tabela 7 — Características da cefaléia persistente após AVCi.

Características dos 12 casos	Estatísticas
Idade: média ± dp	64,8 ± 13,6
Sexo	
Feminino	6 (50,0%)
Masculino	6 (50,0%)
Frequência da cefaléia (dias de dor por mês nos últimos 03 meses)	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	2,5 (1 – 4)
Max – Min	1 – 30
Intensidade: Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )	5 (3,5 – 7)
Lateralidade	
Bilateral	6 (50,0%)
Unilateral	6 (50,0%)
Localização	
Frontal	5 (41,6%)
Temporal	2 (16,6%)
Parietal	3 (25%)
Occipital	3 (25%)
Vertex	0 (0%)
Holocraniana	0 (0%)
Características da cefaléia	
Pulsátil	4 (33,3%)
Em peso	6 (50,0%)
Pontadas	2 (16,7%)
Outras	0 (0%)
Fatores associados	
Fotofobia	6 (50,0%)
Fonofobia	6 (50,0%)
Náuseas	8 (66,7%)
Vômitos	0 (0%)
Piora com exercícios	4 (33,3%)
Padrão da cefaleia	
Padrão migrânea	7 (58,3%)
Padrão tipo tensão	4 (33,3%)
Não classificável	1 (8,3%)
Uso de analgésicos	9 (75%)
Frequência de uso (dias por mês): Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	3,5 (1 – 7)
HIT-6	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	47,5 (37 – 61)
Min – Max	36 - 68
HIT-6	
	Cont.
Impacto leve ou ausente	6 (50%)
Impacto moderado	1 (8,3%)
Impacto substancial	1 (8,3%)
Impacto severo	4 (33,3%)

AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico; HIT-6: *Headache Impact Test*.

Fonte: Autor (2022)

Tabela 8 — Fatores associados com a presença de cefaleia persistente após o AVCi.

Características	Sem cefaleia persistente após o AVCi (n = 16)	Com cefaléia persistente após o AVCi (n = 12)	OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) Ajuste multivariado	p-valor
Idade: média ± dp	64,8 ± 13,6	54,2 ± 13,8	1,06 (0,99 – 1,13)	0,067*	1,12 (1,00 – 1,25)	0,050
Sexo						
Masculino	8 (50,0%)	6 (50,0%)	Referência	1,000**	-	-
Feminino	8 (50,0%)	6 (50,0%)	1,00 (0,22 – 4,46)		-	-
Cefaléia previa						
Sem cefaléia	9 (56,2%)	3 (25,0%)	Referência	-	Referência	-
Migrânea	3 (18,7%)	8 (66,7%)	0,14 (0,02 – 0,94)	0,043**	0,13 (0,05 – 3,32)	0,217
Tensional	4 (25,0%)	1 (8,3%)	1,33 (0,10 – 17,1)	0,825**	0,33 (0,01 – 10,8)	0,537
Outras cefaleias primárias	0 (0%)	0 (0%)				
Padrão da cefaleia aguda						
Padrão migrânea	3 (18,7%)	5 (41,7%)	Referência	-	-	-
Padrão tensional	13 (81,3%)	7 (58,3%)	3,10 (0,56 – 16,9)	0,193**	-	-
Intensidade da cefaleia aguda	4 (2,5 – 5,5)	7 (6 – 9)	0,57 (0,37 – 0,88)	0,012#	0,61 (0,35 – 1,07)	0,083
NIHSS na admissão: Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	2 (0,5 – 4,5)	2,5 (1,0 – 5,5)	0,64 (0,13 – 3,03)	0,570#	-	-
Acometimento cortical	11 (68,7%)	10 (83,3%)	0,44 (0,07 – 2,80)	0,384**	-	-
Circulação acometida pela isquemia						
Anterior	10 (62,5%)	7 (58,4%)	Referência	-	-	-
Posterior	5 (31,2%)	4 (33,3%)	0,87 (0,17 – 4,47)	0,873**	-	-
Ambas	1 (6,3%)	1 (8,3%)	0,70 (0,04 – 13,2)	0,812**	-	-
Etiologia do AVCi						
Cardioembolismo	2 (12,5%)	2 (16,7%)	Referência	-	-	-
Aterosclerose de grandes artérias	2 (12,5%)	0 (0%)	Não estimado	-	-	-

Cont.

Características	Sem cefaleia persistente após o AVCi (n = 16)	Com cefaléia persistente após o AVCi (n = 12)	OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) Ajuste multivariado	p-valor
Doença de pequenos vasos	5 (31,2%)	4 (33,3%)	1,25 (0,12 – 13,2)	0,853**	-	-
Outras etiologias determinadas	1 (6,3%)	2 (16,7%)	0,5 (0,02 – 11,1)	0,661**	-	-
Indeterminado	6 (37,5%)	4 (33,3%)	1,5 (0,15 – 15,5)	0,733**	-	-
Antecedentes de HAS	7 (43,7%)	7 (58,3%)	0,56 (0,12 – 2,52)	0,447**	-	-
Antecedentes de DAC	0 (0%)	2 (16,7%)	Não estimado	0,244**	-	-

NIHSS: Escala de AVC do instituto nacional de saúde; AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DAC: Doença Arterial Coronariana

\*Teste t de Student para comparações de médias; #Teste Kruskal-Wallis para comparação de medianas; \*\*Teste Qui-Quadrado de Pearson para comparação de frequências.

Fonte: Autor (2022)

## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 MIGRÂNEA E AVCi

Não observamos associação entre o diagnóstico de migrânea e a ausência de penumbra isquêmica na fase aguda do AVCi. Também não houve diferença na comparação do volume da penumbra isquêmica entre os pacientes com e sem migrânea.

Dois estudos mostraram uma maior frequência da ausência de penumbra isquêmica em pacientes com migrânea, principalmente nos pacientes com migrânea com aura. No entanto, estes incluíram um número menor de pacientes e a coleta de dados, diferentemente do nosso, foi feita de forma retrospectiva (MAWET; EIKERMANN-HAERTER; PARK; HELENIUS *et al.*, 2015; PEZZINI; BUSTO; ZEDDE; GAMBA *et al.*, 2018). Dois outros estudos concordaram com os nossos resultados (FRANCILLARD; GRANGEON; CORNILLOT; HOUIVET *et al.*, 2020; MULDER; HOLSWILDER; VAN WALDERVEEN; VAN DER SCHAAF *et al.*, 2019). O primeiro (MULDER; HOLSWILDER; VAN WALDERVEEN; VAN DER SCHAAF *et al.*, 2019) avaliou prospectivamente 600 pacientes, dos quais 63 com migrânea. O desenho deste estudo foi semelhante ao nosso. O segundo foi um estudo retrospectivo tipo caso-controle (FRANCILLARD; GRANGEON; CORNILLOT; HOUIVET *et al.*, 2020).

O nosso estudo, bem como os outros sobre o tema, incluiu majoritariamente pacientes idosos. A migrânea costuma melhorar nos idosos, o que pode justificar a baixa frequência de ataques nos nossos pacientes (WIJERATNE; TANG; CREWETHER; CREWETHER, 2019). A migrânea é fator de risco para AVCi mais importante entre os jovens do que nos idosos. Não está bem estabelecido se isto ocorre por uma menor atividade da doença nos idosos ou por uma maior importância dos fatores de risco cardiovasculares clássicos nos mesmos (MAGALHÃES; SAMPAIO ROCHA-FILHO, 2018). Apesar da frequência de ataques da migrânea não ter sido associada à ausência de penumbra, a baixa frequência de crises dos nossos pacientes pode não ter permitido a detecção de uma diferença pequena entre os grupos.

Uma das hipóteses defendidas para a ausência de penumbra em migranosos seria um maior consumo de energia provocado pela depressão cortical alastrante

(EIKERMANN-HAERTER; LEE; YUZAWA; LIU *et al.*, 2012; MAWET; EIKERMANN-HAERTER; PARK; HELENIUS *et al.*, 2015). Apesar da depressão cortical alastrante poder ser desencadeada após AVCi mesmo em indivíduos não migranosos, ela teria maior probabilidade de ocorrer em migranosos (EIKERMANN-HAERTER; LEE; YUZAWA; LIU *et al.*, 2012; MAWET; EIKERMANN-HAERTER; PARK; HELENIUS *et al.*, 2015; SUEIRAS; THONON; SANTAMARINA; SÁNCHEZ-GUERRERO *et al.*, 2021). Os idosos têm habitualmente uma redução da frequência das crises de migrânea e da presença de fatores associados como fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos (WIJERATNE; TANG; CREWETHER; CREWETHER, 2019). Entretanto, a aura de migrânea sem cefaleia ocorre de modo mais frequente nessa faixa etária. Isto sugere que a idade não afetaria de modo importante a ocorrência da depressão cortical alastrante, que é o substrato fisiopatológico da aura de migrânea (SHAH; DILWALI; FRIEDMAN, 2018; WIJERATNE; TANG; CREWETHER; CREWETHER, 2019). No entanto, não encontramos nenhum estudo desenhado especificamente para responder esta hipótese.

Um fator que encontramos como associado à presença de penumbra isquêmica nos pacientes com AVCi hiperagudo foi o tempo mais precoce da realização da RM de encéfalo com perfusão. Isto possui plausibilidade clínica e biológica. A penumbra isquêmica é uma variável dinâmica e dependente do tempo, sendo esperado que com o passar do tempo a ausência da penumbra isquêmica se torne mais prevalente pela transformação de tecido cerebral hipoperfundido em tecido necrosado (HEIT; ZAHARCHUK; WINTERMARK, 2018; PACIARONI; CASO; AGNELLI, 2009; SAVER, 2006).

A migrânea não foi associada de a um pior prognóstico após 03 meses do AVCi. Outros 2 estudos também não encontraram associação entre a migrânea e o prognóstico do AVCi (MULDER; HOLSWILDER; VAN WALDERVEEN; VAN DER SCHAAF *et al.*, 2019; RIST; BURING; KASE; SCHÜRKS *et al.*, 2010).

Não encontramos diferença no volume e localização do AVCi, nem na escala do NIHSS entre os migranosos e não migranosos, o que sinaliza que a migrânea realmente não foi um marcador de mau prognóstico. A maioria dos estudos também não encontrou associação entre a migrânea e o volume do AVCi (FRANCILLARD; GRANGEON; CORNILLOT; HOUIVET *et al.*, 2020; MAWET; EIKERMANN-HAERTER; PARK; HELENIUS *et al.*, 2015; MULDER; HOLSWILDER; VAN WALDERVEEN; VAN DER SCHAAF *et al.*, 2019). Apenas um estudo encontrou um

maior volume do infarto cerebral nos pacientes com migrânea, mas este incluiu apenas pacientes abaixo de 45 anos, o que provavelmente reflete uma população distinta (DE GIULI; BESANA; GRASSI; ZEDDE *et al.*, 2019).

Outros fatores associados a mau prognóstico foram a idade mais avançada e maiores valores na escala do NIHSS. Isto tem plausibilidade biológica e está de acordo com a literatura (BROUNS; SHEORAJPANDAY; KUNNEN; DE SURGELOOSE *et al.*, 2009; KOSMINSKY; SHAH; CHANG, 2019; LUENGO-FERNANDEZ; PAUL; GRAY; PENDLEBURY *et al.*, 2013).

Nosso estudo tem algumas limitações. Nossos pacientes foram recrutados em apenas um centro. A nossa amostra foi uma amostra de conveniência, constituída majoritariamente por pacientes com AVCs de pequeno volume, que levaram a pequenos déficits. Os pacientes com rebaixamento do nível de consciência ou afasia grave foram excluídos. Isto pode ter diminuído a capacidade de generalização do nosso estudo. O diagnóstico de migrânea foi feito após o AVC. Dessa forma, não podemos afastar que tenha havido um viés de memória. Pelo estudo ter sido feito num contexto de vida real, muitos pacientes não fizeram análise do volume de *mismatch* por não terem sido considerados como candidatos à terapia de reperfusão. No entanto, o estudo da penumbra isquêmica é mais relevante nos pacientes candidatos a esta terapia. Tivemos uma perda de 19% no seguimento de 3 meses. Entretanto, perdas de até 20% em estudos de coorte prospectivo não comprometem a validade interna do estudo (SONG; CHUNG, 2010).

Nosso estudo tem alguns pontos fortes. Os pacientes foram avaliados e examinados por médico neurologista. O diagnóstico das cefaleias primárias e secundárias foi através da ICHD. O diagnóstico de AVCi foi confirmado pela sequência de difusão da RM. O radiologista que avaliou a penumbra isquêmica não tinha ciência do diagnóstico da cefaleia do paciente. Esperamos dessa forma ter diminuído o erro de classificação.

Em conclusão, migrânea não está associada a uma maior frequência de ausência de penumbra isquêmica ou ao volume da penumbra isquêmica ou ao prognóstico do AVCi. Isto nos leva a considerar que esses pacientes podem se beneficiar de modo semelhante aos indivíduos não migranosos no tratamento da fase aguda do AVCi. No entanto, isto precisa ser avaliado por estudos especificamente desenhados para responder a esta pergunta.

## 7.2 CEFALEIA PERSISTENTE ATRIBUÍDA A AVCi PRÉVIO

Encontramos uma incidência de cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio de 10,1%. Os outros estudos encontraram uma prevalência de cefaleia na fase tardia do AVCi que variou de 7% a 51% (CARVALHO DIAS; MARTINS; BASÍLIO; LUCAS NETO *et al.*, 2020; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; ANDERSEN *et al.*, 2012; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; KASCH *et al.*, 2015; JÖNSSON; LINDGREN; HALLSTRÖM; NORRVING *et al.*, 2006; KLIT; FINNERUP; OVERVAD; ANDERSEN *et al.*, 2011; NAESS; LUNDE; BROGGER; WAJE-ANDREASSEN, 2010). Esses estudos utilizaram diferentes metodologias, com diferentes formas de coleta de dados, diferentes critérios de inclusão, diferentes critérios diagnósticos e diferentes intervalos de avaliação dos pacientes após o AVCi, que variou de 03 meses a 03 anos. Muitos deles avaliaram conjuntamente pacientes com AVCi e AVCh, não permitindo a comparação com os nossos resultados (HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; ANDERSEN *et al.*, 2012; JÖNSSON; LINDGREN; HALLSTRÖM; NORRVING *et al.*, 2006; KLIT; FINNERUP; OVERVAD; ANDERSEN *et al.*, 2011; NAESS; LUNDE; BROGGER; WAJE-ANDREASSEN, 2010). Não encontramos nenhum outro estudo que tenha utilizado os atuais critérios diagnósticos da ICHD para cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio que pudéssemos utilizar como comparação.

Tivemos uma perda de seguimento de 46%. Isto pode ter interferido na validade interna do nosso estudo. No entanto, mesmo se utilizássemos a amostra total, a incidência ainda seria alta (5,4%). Considerando que a incidência anual de AVCi é de 94,5 (81,9 – 110,8) casos por 100.000 pessoas por ano, consideramos esta cefaleia um problema relevante (Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, 2021).

Um terço deles com cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio apresentavam uma grave incapacidade causada por esta cefaleia. Outro estudo, que também utilizou o HIT-6, encontrou uma frequência de 37,5% de pacientes com cefaleia de alto impacto (HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; KASCH *et al.*, 2015). Estes números mostram que esta cefaleia, além de ser frequente, pode ser um problema clínico importante, devendo ser pesquisado ativamente em pacientes que tiveram AVCi e manejado pela equipe de saúde.

A idade ( $p=0,050$ ) e da intensidade da cefaleia aguda após o AVCi ( $p=0,083$ ) não foram estatisticamente significativos para a existência da cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio. No entanto, estas variáveis estiveram próximas da significância estatística. Não houve tamanho de cálculo da amostra e é possível que o número de incluídos não tenha sido suficiente para o poder estatístico dessa análise. Deste modo, esta foi uma análise exploratória. No entanto, outros estudos também mostram que os mais jovens tem maior risco para a persistência da cefaleia na fase tardia do AVCi (CARVALHO DIAS; MARTINS; BASÍLIO; LUCAS NETO *et al.*, 2020; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; ANDERSEN *et al.*, 2012; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; KASCH *et al.*, 2015). Outro estudo sobre cefaleias secundárias também mostram que a intensidade da cefaleia aguda é importante para a persistência da cefaleia (GARCIA-AZORIN; LAYOS-ROMERO; PORTA-ETESSAM; MEMBRILLA *et al.*, 2022).

No processo da fisiopatologia da dor crônica, o processo da sensibilização central é considerado um mecanismo chave. Acredita-se que o infarto cerebral possa levar a alterações no processamento e na modulação da dor no sistema nervoso central com aumento da excitabilidade e redução da inibição e consequente sensibilização central, a qual levaria à ocorrência da dor crônica após AVCi, dentre as quais se inclui a cefaleia (JI; NACKLEY; HUH; TERRANDO *et al.*, 2018; KLIT; FINNERUP; JENSEN, 2009; LAI; HARRISON; PLEKASH; FIELD, 2018).

Outros fatores de risco descritos para cefaleia na fase crônica do AVCi foram o sexo feminino e a presença de cefaleia primária (CARVALHO DIAS; MARTINS; BASÍLIO; LUCAS NETO *et al.*, 2020; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; ANDERSEN *et al.*, 2012; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; KASCH *et al.*, 2015). Isto não foi encontrado no nosso estudo. Destes estudos previamente citados, apenas o de Carvalho *et al.* realizou a análise multivariada com regressão logística. No entanto, os critérios para cefaleia persistentes foram diferentes do que utilizamos.

A maioria dos que tiveram cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio teve um fenótipo de cefaleia semelhante à migrânea. No entanto, o fenótipo de cefaleia tipo tensão também foi frequente. Muitos dos estudos sobre o assunto tinham como objetivos avaliar a prevalência de dor após um AVCi e não estudaram as características clínicas detalhadas das cefaleias (CARVALHO DIAS; MARTINS; BASÍLIO; LUCAS NETO *et al.*, 2020; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; ANDERSEN *et al.*, 2012; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; KASCH *et al.*, 2015). Em geral, as

características mais frequentes da cefaleia na fase tardia do AVCi nos estudos prévios foi de leve a moderada intensidade, duração de horas, localização craniana anterior, dor em pressão e unilateral (CARVALHO DIAS; MARTINS; BASÍLIO; LUCAS NETO *et al.*, 2020; HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; KASCH *et al.*, 2015). Nosso estudo encontrou achados semelhantes com exceção da localização da dor, que teve frequência semelhante de dor bilateral e unilateral.

A presença de sintomas como fotofobia, fonofobia e náuseas foram frequentes na nossa amostra. Apenas um outro estudo avaliou esses sintomas, encontrando uma frequência mais baixa desses sintomas (HANSEN; MARCUSSEN; KLIT; KASCH *et al.*, 2015).

Nosso estudo tem algumas limitações. A nossa amostra foi de conveniência, com pacientes sendo recrutados em um único centro e a maioria dos AVCis foram de pequeno volume e de baixa repercussão clínica aferida pela escala do NIHSS. Excluímos pacientes com rebaixamento do nível de consciência ou afasia grave. Isto pode ter diminuído a capacidade de generalização do nosso estudo. Alguns fatores associados à perpetuação da dor pós-AVCi como de depressão e fadiga não foram incluídos no questionário (DELPONT; BLANC; OSSEBY; HERVIEU-BÈGUE *et al.*, 2018; HARRISON; FIELD, 2015).

Nosso estudo tem alguns pontos fortes. O diagnóstico da cefaleia persistente atribuída a acidente vascular cerebral isquêmico prévio foi feito por neurologista, que examinou os pacientes para afastar outras causas de cefaleias secundárias, caracterizou as cefaleias e utilizou os critérios da ICHD para o diagnóstico das mesmas. O diagnóstico de AVCi foi confirmado pela sequência de difusão da RM em todos os pacientes. Esperamos com isto ter diminuído o erro de classificação do nosso estudo.

Em conclusão, a cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio é uma complicação frequente após o AVCi, tem um impacto importante na vida de um terço dos pacientes que dela sofrem e tem como fenótipo mais frequente um padrão semelhante à migrânea.

## 8 CONCLUSÃO

1. Pacientes com migrânea não possuem maior frequência de ausência de penumbra isquêmica ou volume diferente da mesma do que os sem migrânea.
2. A migrânea não foi associada a um pior prognóstico do AVCi.
3. A cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio é uma doença relativamente frequente, com a incidência de aproximadamente 10%.
4. A cefaleia persistente atribuída a AVCi prévio possui um fenótipo migranoso e não detectamos fatores de risco para a sua ocorrência.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, H. P., JR.; BENDIXEN, B. H.; KAPPELLE, L. J.; BILLER, J. *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. **Stroke**, 24, n. 1, p. 35-41, Jan 1993.
- BANG, O. Y.; SAVER, J. L.; LEE, K. H.; KIM, G. M. *et al.* Characteristics of patients with target magnetic resonance mismatch profile: data from two geographically and racially distinct populations. **Cerebrovasc Dis**, 29, n. 1, p. 87-94, 2010.
- BRODERICK, J. P.; ADEOYE, O.; ELM, J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. **Stroke**, 48, n. 7, p. 2007-2012, Jul 2017.
- BROUNS, R.; SHEORAJPANDAY, R.; KUNNEN, J.; DE SURGELOOSE, D. *et al.* Clinical, biochemical and neuroimaging parameters after thrombolytic therapy predict long-term stroke outcome. **Eur Neurol**, 62, n. 1, p. 9-15, 2009.
- BUCHBAUM, P. **Frases Geniais que Você Gostaria de Ter Dito**. Ediouro, 2004.
- CAPLAN, L. R. **Caplan's stroke : a clinical approach**. 4th ed. ed. United States: Philadelphia : Elsevier/Saunders, c2009., 2009. 9781416047216.
- CARVALHO DIAS, M.; MARTINS, T.; BASÍLIO, G.; LUCAS NETO, L. *et al.* Headache at the Chronic Stage of Ischemic Stroke. **Headache**, 60, n. 3, p. 607-614, Mar 2020.
- DE GIULI, V.; BESANA, M.; GRASSI, M.; ZEDDE, M. *et al.* History of Migraine and Volume of Brain Infarcts: The Italian Project on Stroke at Young Age (IPSYS). **J Stroke**, 21, n. 3, p. 324-331, Sep 2019.
- DEHKHARGHANI, S.; BOWEN, M.; HAUSSEN, D. C.; GLEASON, T. *et al.* Body Temperature Modulates Infarction Growth following Endovascular Reperfusion. **AJNR Am J Neuroradiol**, 38, n. 1, p. 46-51, Jan 2017.
- DEHKHARGHANI, S.; YAGHI, S.; BOWEN, M. T.; PISANI, L. *et al.* Mild fever as a catalyst for consumption of the ischaemic penumbra despite endovascular reperfusion. **Brain Commun**, 2, n. 2, p. fcaa116, 2020.
- DELPONT, B.; BLANC, C.; OSSEBY, G. V.; HERVIEU-BÈGUE, M. *et al.* Pain after stroke: A review. **Rev Neurol (Paris)**, 174, n. 10, p. 671-674, Dec 2018.
- DENG, W.; TENG, J.; LIEBESKIND, D.; MIAO, W. *et al.* Predictors of Infarct Growth Measured by Apparent Diffusion Coefficient Quantification in Patients with Acute Ischemic Stroke. **World Neurosurg**, 123, p. e797-e802, Mar 2019.

EIKERMANN-HAERTER, K.; LEE, J. H.; YUZAWA, I.; LIU, C. H. *et al.* Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations. **Circulation**, 125, n. 2, p. 335-345, Jan 17 2012.

EVANS, R. W.; MITSIAS, P. D. Headache at onset of acute cerebral ischemia. **Headache**, 49, n. 6, p. 902-908, Jun 2009.

FRANCILLARD, I.; GRANGEON, L.; CORNILLLOT, A.; HOUIVET, E. *et al.* Is there a timing for sensitivity to acute cerebral ischemia in migraine patients? **J Neurol Sci**, 408, p. 116528, Jan 15 2020.

GAGLIARDI, R. J.; TAKAYANAGUI, O. M. **Tratado da Academia Brasileira de Neurologia**. 2a ed. Guanabara Koogan, 2019. 8535289380.

GARCIA-AZORIN, D.; LAYOS-ROMERO, A.; PORTA-ETESSAM, J.; MEMBRILLA, J. A. *et al.* Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. **Cephalalgia**, p. 3331024211068074, Feb 15 2022.

Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet Neurol**, 18, n. 5, p. 459-480, May 2019.

Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet Neurol**, 20, n. 10, p. 795-820, Oct 2021.

GOLDSTEIN, L. B.; BERTELS, C.; DAVIS, J. N. Interrater reliability of the NIH stroke scale. **Arch Neurol**, 46, n. 6, p. 660-662, Jun 1989.

GRYGLAS, A.; SMIGIEL, R. Migraine and Stroke: What's the Link? What to Do? **Curr Neurol Neurosci Rep**, 17, n. 3, p. 22, Mar 2017.

HANSEN, A. P.; MARCUSSEN, N. S.; KLIT, H.; ANDERSEN, G. *et al.* Pain following stroke: a prospective study. **Eur J Pain**, 16, n. 8, p. 1128-1136, Sep 2012.

HANSEN, A. P.; MARCUSSEN, N. S.; KLIT, H.; KASCH, H. *et al.* Development of persistent headache following stroke: a 3-year follow-up. **Cephalalgia**, 35, n. 5, p. 399-409, Apr 2015.

HARRISON, R. A.; FIELD, T. S. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. **Cerebrovasc Dis**, 39, n. 3-4, p. 190-201, 2015.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, 38, n. 1, p. 1-211, Jan 2018.

HEIT, J. J.; ZAHARCHUK, G.; WINTERMARK, M. Advanced Neuroimaging of Acute Ischemic Stroke: Penumbra and Collateral Assessment. **Neuroimaging Clin N Am**, 28, n. 4, p. 585-597, Nov 2018.

HU, X.; ZHOU, Y.; ZHAO, H.; PENG, C. Migraine and the risk of stroke: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. **Neurol Sci**, 38, n. 1, p. 33-40, Jan 2017.

JENSEN, R.; STOVNER, L. J. Epidemiology and comorbidity of headache. **Lancet Neurol**, 7, n. 4, p. 354-361, Apr 2008.

JI, R. R.; NACKLEY, A.; HUH, Y.; TERRANDO, N. *et al.* Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. **Anesthesiology**, 129, n. 2, p. 343-366, Aug 2018.

JÖNSSON, A. C.; LINDGREN, I.; HALLSTRÖM, B.; NORRVING, B. *et al.* Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 77, n. 5, p. 590-595, May 2006.

JUNG, S.; GILGEN, M.; SLOTBOOM, J.; EL-KOUSSY, M. *et al.* Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke. **Brain**, 136, n. Pt 12, p. 3554-3560, Dec 2013.

KLIT, H.; FINNERUP, N. B.; JENSEN, T. S. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. **Lancet Neurol**, 8, n. 9, p. 857-868, Sep 2009.

KLIT, H.; FINNERUP, N. B.; OVERVAD, K.; ANDERSEN, G. *et al.* Pain following stroke: a population-based follow-up study. **PLoS One**, 6, n. 11, p. e27607, 2011.

KOSMINSKY, L.; SHAH, N. Y.; CHANG, P. Prognosis after Stroke #374. **J Palliat Med**, 22, n. 5, p. 593-594, May 2019.

KRISHNAMURTHI, R. V.; FEIGIN, V. L.; FOROUZANFAR, M. H.; MENSAH, G. A. *et al.* Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet Glob Health**, 1, n. 5, p. 70089-70085, 2013.

LAI, J.; HARRISON, R. A.; PLEASH, A.; FIELD, T. S. A Narrative Review of Persistent Post-Stroke Headache - A New Entry in the International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. **Headache**, 58, n. 9, p. 1442-1453, Oct 2018.

LEIGH, R.; KRAKAUER, J. W. MRI-guided selection of patients for treatment of acute ischemic stroke. **Curr Opin Neurol**, 27, n. 4, p. 425-433, Aug 2014.

LEONARDI, M.; STEINER, T. J.; SCHER, A. T.; LIPTON, R. B. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of

Functioning, Disability and Health (ICF). **J Headache Pain**, 6, n. 6, p. 429-440, Dec 2005.

LUENGO-FERNANDEZ, R.; PAUL, N. L.; GRAY, A. M.; PENDLEBURY, S. T. *et al.* Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. **Stroke**, 44, n. 10, p. 2854-2861, Oct 2013.

MAGALHÃES, J. E.; SAMPAIO ROCHA-FILHO, P. A. Migraine and cerebrovascular diseases: Epidemiology, pathophysiological, and clinical considerations. **Headache**, 58, n. 8, p. 1277-1286, Sep 2018.

MAWET, J.; EIKERMANN-HAERTER, K.; PARK, K. Y.; HELENIUS, J. *et al.* Sensitivity to acute cerebral ischemic injury in migraineurs: A retrospective case-control study. **Neurology**, 85, n. 22, p. 1945-1949, Dec 1 2015.

MULDER, I. A.; HOLSWILDER, G.; VAN WALDERVEEN, M. A.; VAN DER SCHAAF, I. C. *et al.* Stroke progression and clinical outcome in ischemic stroke patients with a history of migraine. **Int J Stroke**, 14, n. 9, p. 946-955, Dec 2019.

NAESS, H.; LUNDE, L.; BROGGER, J.; WAJE-ANDREASSEN, U. Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study. **J Neurol**, 257, n. 9, p. 1446-1452, Sep 2010.

OLIVEIRA, F. A. A.; SAMPAIO ROCHA-FILHO, P. A. Headaches Attributed to Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. **Headache**, 59, n. 3, p. 469-476, Mar 2019.

PACIARONI, M.; CASO, V.; AGNELLI, G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. **Eur Neurol**, 61, n. 6, p. 321-330, 2009.

PEZZINI, A.; BUSTO, G.; ZEDDE, M.; GAMBA, M. *et al.* Vulnerability to Infarction During Cerebral Ischemia in Migraine Sufferers. **Stroke**, 49, n. 3, p. 573-578, Mar 2018.

PRABHAKARAN, S.; RUFF, I.; BERNSTEIN, R. A. Acute stroke intervention: a systematic review. **Jama**, 313, n. 14, p. 1451-1462, Apr 14 2015.

RIST, P. M.; BURING, J. E.; KASE, C. S.; SCHÜRKS, M. *et al.* Migraine and functional outcome from ischemic cerebral events in women. **Circulation**, 122, n. 24, p. 2551-2557, Dec 14 2010.

SACCO, R. L.; KASNER, S. E.; BRODERICK, J. P.; CAPLAN, L. R. *et al.* An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, 44, n. 7, p. 2064-2089, Jul 2013.

SACCO, S.; KURTH, T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. **Curr Cardiol Rep**, 16, n. 9, p. 524, Sep 2014.

SAVER, J. L. Time is brain--quantified. **Stroke**, 37, n. 1, p. 263-266, Jan 2006.

SAVIO, K.; PIETRA, G. L.; ODDONE, E.; REGGIANI, M. *et al.* Reliability of the modified Rankin Scale applied by telephone. **Neurol Int**, 5, n. 1, p. e2, Feb 11 2013.

SHAH, D. R.; DILWALI, S.; FRIEDMAN, D. I. Migraine Aura Without Headache [corrected]. **Curr Pain Headache Rep**, 22, n. 11, p. 77, Sep 17 2018.

SHIN, H. E.; PARK, J. W.; KIM, Y. I.; LEE, K. S. Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a headache diary. **J Clin Neurol**, 4, n. 4, p. 158-163, Dec 2008.

SONG, J. W.; CHUNG, K. C. Observational studies: cohort and case-control studies. **Plast Reconstr Surg**, 126, n. 6, p. 2234-2242, Dec 2010.

STEINER, T. J.; STOVNER, L. J.; VOS, T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. **J Headache Pain**, 17, n. 1, p. 104, Dec 2016.

SUEIRAS, M.; THONON, V.; SANTAMARINA, E.; SÁNCHEZ-GUERRERO, Á. *et al.* Cortical Spreading Depression Phenomena Are Frequent in Ischemic and Traumatic Penumbra: A Prospective Study in Patients With Traumatic Brain Injury and Large Hemispheric Ischemic Stroke. **J Clin Neurophysiol**, 38, n. 1, p. 47-55, Jan 1 2021.

WIJERATNE, T.; TANG, H. M.; CREWETHER, D.; CREWETHER, S. Prevalence of Migraine in the Elderly: A Narrated Review. **Neuroepidemiology**, 52, n. 1-2, p. 104-110, 2019.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

### REAL HOSPITAL PORTUGUÊS DE BENEFICÊNCIA DE PERNAMBUCO E UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “Cefaleia e Acidente Vascular Cerebral isquêmico: avaliação da relação entre migrânea e penumbra isquêmica e estudo da cefaleia persistente atribuída ao Acidente Vascular Cerebral isquêmico”, que está sob a responsabilidade do pesquisador: Felipe Araújo Andrade de Oliveira – Endereço: Rua Abraham Lincoln, nº141, Apto 502, Parnamirim, Recife-PE CEP: 52060-190. Tel: (81) 981598939 – E-mail: felipe.oliveira1983@gmail.com. Esta pesquisa está sob a orientação do Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

O (a) senhor (a) estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O presente estudo destina-se a avaliar a relação entre o AVCi (acidente vascular cerebral isquêmico - derrame) e a migrânea (enxaqueca) de acordo com os critérios diagnósticos da Classificação Internacional das Cefaleias. Também queremos avaliar se a ocorrência do AVCi está relacionada ao posterior desenvolvimento de cefaleia (dor de cabeça). Durante o estudo iremos estudar dados clínicos (informações pessoais, história clínica, exame físico e possíveis sequelas), exame de imagem realizados de rotina no seu internamento (ressonância magnética) e exames laboratoriais realizados de rotina no seu internamento em pacientes internados com AVCi, comparando pacientes com e sem migrânea entre si.

A coleta dos dados para a pesquisa será realizada pessoalmente pelo pesquisador durante o seu internamento no hospital, visando gerar o mínimo de desconforto. Os pacientes que, após leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que aceitem participar da pesquisa, serão submetidos a um exame físico, aplicação de questionários e escalas que avaliam possíveis limitações neurológicas pelo pesquisador responsável. A duração máxima prevista para aplicação do questionários é de cerca de 15 minutos. Também serão utilizados dados do seu prontuário do seu internamento atual de dados clínicos, de exames laboratoriais e de dados da sua ressonância magnética, a qual já é realizada de rotina no hospital nos pacientes com AVCi.

Os pacientes serão avaliados em três momentos: durante o internamento no hospital e por telefone após 03 meses e após 01 ano da avaliação inicial, para determinação de possíveis sequelas, dificuldades de realização de tarefas do dia-a-dia e para avaliação da presença de cefaleia (dor de cabeça).

**Riscos:** O presente estudo oferece **riscos** de submeter o voluntário a constrangimentos e desconfortos devido ao tempo gasto no preenchimento das mesmas, situação que será minimizada oferecendo-se um ambiente com o máximo conforto disponível para a realização da pesquisa no menor tempo possível.

**Benefícios:** Os pacientes submetidos à pesquisa poderão se beneficiar, pois estarão contribuindo para um melhor entendimento pela medicina de doenças prevalentes. Durante

as avaliações, o pesquisador estará disponível para responder perguntas e dar informações aos pacientes.

Esclarecemos que os participantes dessa pesquisa têm plena liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores. As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através das escalas, questionários e informações de prontuário, ficarão armazenados em pastas de arquivo e em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador responsável, no endereço acima informado, pelo período mínimo de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

O pesquisador declara não haver conflitos de interesse.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: Avenida da Engenharia s/n – 1o Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: [cepccs@ufpe.br](mailto:cepccs@ufpe.br).

---

Felipe Araújo Andrade de Oliveira - Pesquisador Responsável

### **CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)**

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Cefaleia e Acidente Vascular Cerebral isquêmico: avaliação da relação entre migrânea e penumbra isquêmica e estudo da cefaleia persistente atribuída ao Acidente Vascular Cerebral isquêmico” como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu tratamento.

Local e data

---



---

Nome e Assinatura do voluntário ou responsável

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar.**

02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B – Questionário Semi-Estruturado

### AVCi e MIGRÂNEA

Nº: \_\_\_\_\_ Data da admissão: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Telefones para contato: \_\_\_\_\_

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

TCLE  Idade > 18 anos  AVCi ou AIT com até 72 horas  RM com DWI/PWI

### CARACTERIZAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA:

1 – Escolaridade (em anos): \_\_\_\_\_

2 – Sexo: Masculino ( ) Feminino ( )

3 – Empregado:  Sim  Não  Aposentado  Estudante  Do lar

4 – Estado Civil:  Solteiro  Casado  União Estável  Viúvo  Divorciado

5 – Raça:  Branco  Negro  Pardo  Amarelo  Indígena

6 – Altura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

### CARACTERÍSTICAS DO EVENTO CEREBROVASCULAR:

7 – AVCi  AIT

8 – Tempo entre o ictus e a admissão (h): \_\_\_\_\_

9 – Tempo entre o ictus e a imagem (h): \_\_\_\_\_

10 – NIHSS na admissão (primeiras 24 hs): \_\_\_\_\_

11 – NIHSS na evolução (terceiro dia): \_\_\_\_\_

13 – mRS em 03 meses: \_\_\_\_\_

14 – Etiologia do evento (TOAST):  Aterosclerose de grandes artérias  Doença de pequenos vasos  Cardioembolismo  Outros: \_\_\_\_\_

Indeterminada

15 – Terapia de reperfusão: Não  Sim  Qual? Trombólise IV  Trombectomia mecânica  Trombectomia combinada

16-Complicações: Não  Sim

Quais? Transformação hemorrágica  AVCi maligno de ACM

AVCi maligno cerebelar  Morte precoce (< 07 dias)

17– AVCi Prévio Não  Sim  mRS prévio: \_\_\_\_\_

### **CARACTERÍSTICAS DA IMAGEM:**

18 – Presença de mismatch PWI/DWI: Não  Sim  Área de mismatch: \_\_\_\_\_

19 – AngioRM (áreas de estenoses significativas (>50%) ou oclusões:

---

20 – Topografia e área da isquemia (área acometida pela imagem):

---

### **CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE NA ADMISSÃO:**

21 – Doenças prévias:

---



---

22 – Medicações prévias:

---



---

23 – PA (PAS, PAD e PAM): \_\_\_\_\_

24 – Temperatura: \_\_\_\_\_

25 – HGT: \_\_\_\_\_

26 – Hb: \_\_\_\_\_ Ht: \_\_\_\_\_ GB: \_\_\_\_\_ Plt: \_\_\_\_\_ MPV: \_\_\_\_\_

27 – Cr: \_\_\_\_\_

28 – U: \_\_\_\_\_

29 – Fibrinogênio: \_\_\_\_\_

30 – D-Dímero: \_\_\_\_\_

31 – Albumina: \_\_\_\_\_

32 – Troponina: \_\_\_\_\_

33 – PCR: \_\_\_\_\_

### CARACTERÍSTICAS DA MIGRÂNEA:

34 – Apresenta critérios diagnósticos para migrânea:  Sim  Não

35 – Migrânea sem aura episódica

36 – Migrânea sem aura crônica

37 – Migrânea com aura episódica

38 – Migrânea com aura crônica

39 – Início da cefaléia (idade): \_\_\_\_\_

40 – Frequência da cefaléia (dias por mês nos últimos 03 meses):

\_\_\_\_\_

41 – Uso de medicação profilática (últimos 03 meses): Não  Sim

Qual medicação e qual dose?

\_\_\_\_\_

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

a) Embaçamento visual	
b) Escótomas negativos	
c) Fotopsias ou fosfenas	
d) Hemianopsias	
e) Amaurose: ( ) D ( ) E ( ) Bilateral	
f) Parestesias	
g) Hemiparesia	
h) Diplopia	
i) Vertigens	
f) Afasia	
g) Ataxia	
h) Zumbidos	
i) Outros: _____	

43 – A dor de cabeça apresenta algum dos sinais associados:

	Mesmo lado da dor	Lado contrário à dor	Bilateral
a) Hiperemia conjuntival			
b) Lacrimejamento;			
c) Congestão nasal			
d) Rinorreia			
e) Sudorese na testa ou na			
f) Miose			
g) Ptose			
h) Edema palpebral			

### OUTRAS CEFALIAS PRÉVIAS

44 – Nenhuma  Cefaleia tipo tensional episódica  Cefaleia tipo tensional crônica

Outras cefaleias  Quais? \_\_\_\_\_

### CARACTERÍSTICAS DE NOVA CEFALIA ASSOCIADA AO AVCI:

45 – Apresentou cefaleia associada ao AVCI? Não  Sim

46 – Essa dor de cabeça, em relação as que já teve na vida foi: Igual  Diferente

47 – Modo de início:  Súbito (Pico de Intensidade em menos de 1 minuto)  Insidioso

48 – Relação de início com o déficit focal:  Antes  Concomitante  Depois  
Se antes, quanto tempo antes? \_\_\_\_\_

Se depois, quanto tempo depois? \_\_\_\_\_

49 – Fotofobia  SIM  NÃO

50 – Fonofobia  SIM  NÃO

51 – Náuseas  SIM  NÃO

52 – Vômitos  SIM  NÃO

53 – Localização:  Unilateral exclusiva:  D  E

Bilateral exclusiva

Frontal  Temporal  Parietal  Occipital  Vértix  Holocraniana

54 – Caráter:  Pulsátil  Em aperto  Pontadas  Outros: \_\_\_\_\_

55 – Duração: \_\_\_\_\_

56 – Intensidade (0/10): \_\_\_\_\_

57 – A dor de cabeça piorava com exercícios como subir escadas ou andar?  Sim  
 Não

58 – A dor de cabeça apresenta algum dos sinais associados:

	Mesmo lado da dor	Lado contrário à dor	Bilateral
a) Hiperemia conjuntival			
b) Lacrimejamento;			
c) Congestão nasal			
d) Rinorreia			
e) Sudorese na testa ou na			
f) Miose			
g) Ptose			
h) Edema palpebral			

59 – Quais manifestações ocorreram associadas à dor (pode haver mais de uma alternativa)?

a) Embaçamento visual	
b) Escótomas negativos	
c) Fotopsias ou fosfenas	
d) Hemianopsias	
e) Amaurose: ( ) D ( ) E ( ) Bilateral	
f) Parestesias	
g) Hemiparesia	
h) Diplopia	
i) Vertigens	
f) Afasia	
g) Ataxia	
h) Zumbidos	
i) Outros: _____ _____	

### EVOLUÇÃO NO PRIMEIRO DIA:

60 – PAS máxima: \_\_\_\_\_ PAS mínima: \_\_\_\_\_

61 – PAD máxima: \_\_\_\_\_ PAD mínima: \_\_\_\_\_

62 – PAM máxima: \_\_\_\_\_ PAM mínima: \_\_\_\_\_

63 – HGT máximo: \_\_\_\_\_ HGT mínimo: \_\_\_\_\_

64 – Diurese: \_\_\_\_\_ BH: \_\_\_\_\_

65 – Temperatura máxima: \_\_\_\_\_

66 – Uso de medicações antihipertensivas: Não   Sim   Qual?

---

### **EVOLUÇÃO NO SEGUNDO DIA:**

67 – PAS máxima: \_\_\_\_\_ PAS mínima: \_\_\_\_\_

68 – PAD máxima: \_\_\_\_\_ PAD mínima: \_\_\_\_\_

69 – PAM máxima: \_\_\_\_\_ PAM mínima: \_\_\_\_\_

70 – HGT máximo: \_\_\_\_\_ HGT mínimo: \_\_\_\_\_

71 – Diurese: \_\_\_\_\_ BH: \_\_\_\_\_

72 – Temperatura máxima: \_\_\_\_\_

73 – Uso de medicações antihipertensivas: Não   Sim   Qual?

---

### **EVOLUÇÃO NO TERCEIRO DIA:**

74 – PAS máxima: \_\_\_\_\_ PAS mínima: \_\_\_\_\_

75 – PAD máxima: \_\_\_\_\_ PAD mínima: \_\_\_\_\_

76 – PAM máxima: \_\_\_\_\_ PAM mínima: \_\_\_\_\_

77 – HGT máximo: \_\_\_\_\_ HGT mínimo: \_\_\_\_\_

78 – Diurese: \_\_\_\_\_ BH: \_\_\_\_\_

79 – Temperatura máxima: \_\_\_\_\_

80 – Uso de medicações antihipertensivas: Não   Sim   Qual?

---

### **ECOCARDIOGRAMA:**

81 – Disfunção diastólica Não   Sim

82 – Disfunção sistólica Não  Sim  Fe: \_\_\_\_\_

83 - Átrio esquerdo Diâmetro: \_\_\_\_\_

### CEFALEIA PERSISTENTE

1 - Você teve dor de cabeça nos últimos 03 meses: Sim ( ) Não ( )

2 - Frequência da cefaleia (em dias por mês nos últimos 03 meses): \_\_\_\_\_

3 - Intensidade (0/10): \_\_\_\_\_

4 - Qual a localização da dor? Unilateral ( ) Direita ( ) Esquerda ( ) ou Bilateral ( )

5 - Qual a característica da dor? Pulsátil ( ) Em peso/aperto ( ) Pontada ( ) Outros ( )

6- Fotofobia ( ) Fonofobia ( ) Náuseas ( )

7 - Você toma algum remédio quando têm dor de cabeça: Sim ( ) Não ( )

8 - Quais? \_\_\_\_\_

9 - Quantos dias no mês você precisa tomar remédios para as dores de cabeça?

\_\_\_\_\_

### QUESTIONÁRIO HIT-6 (Headache Impact Test)

*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, incluindo 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

Escore total: \_\_\_\_\_

### **PARTE 2 (Só os que possuíam cefaleia primária antes do AVC)**

1. Qual a classificação da cefaleia primária (chegar): \_\_\_\_\_
2. Houve mudança no padrão da cefaleia: Sim ( ) Não ( )
3. Se sim, houve melhora ( ) ou piora ( )
4. Se cefaleia presente na parte 1: a cefaleia atual é igual ( ) ou diferente ( ) à cefaleia prévia

### **PARTE 3 (Só para os que tiveram cefaleia atribuída ao AVC)**

- 1- Você ainda tem e dor de cabeça que você teve quando teve o AVC? Sim ( ) Não ( )
- 2 - Se você não tem mais a dor de cabeça que você teve quando teve o AVC, você ficou tendo esta dor por quanto tempo após o AVC? \_\_\_\_\_
- 3- Se você ainda tem e dor de cabeça que você teve quando teve o AVC, comparando com a época logo após o AVC, agora ela está: Melhor ( ) Igual ( ) Pior ( )

4 – Em caso de melhora, o que melhorou? (mais de uma opção pode ser escolhida)

Frequência em que ela ocorre ( )    Intensidade da dor ( )    Duração da crise ( )

5 – Em caso de piora, o que piorou? (mais de uma opção pode ser escolhida)

Frequência em que ela ocorre ( )    Intensidade da dor ( )    Duração da crise ( )

6 – Quando você tem a dor de cabeça que você teve desde o AVC, o que você faz para ela melhorar? \_\_\_\_\_

7 - Quando você tem a dor de cabeça que você teve desde AVC, o que faz ela piorar? \_\_\_\_\_

## ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética

### **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Cefaleia e Acidente Vascular Cerebral isquêmico: avaliação da relação entre migrânea e penumbra isquêmica e estudo da cefaleia persistente atribuída ao Acidente Vascular Cerebral isquêmico

**Pesquisador:** FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 45182521.0.1001.5208

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.695.798

#### **Apresentação do Projeto:**

O trabalho submetido a apreciação do Comitê de Ética refere-se ao projeto de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE do aluno FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA. O projeto é orientado pelo Prof. Dr. PEDRO AUGUSTO SAMPAIO ROCHA FILHO e pretende avaliar interferência da migrânea sobre presença, volume e evolução temporal do AVCi (área de penumbra – considerando área de difusão e perfusão). Trata-se de um estudo observacional, uma coorte prospectiva. Os voluntários serão recrutados no Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco. A amostragem será de conveniência (com estimativa de 10 pacientes por mês) e serão incluídos pacientes admitidos com suspeita de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) agudos. O serviço de saúde possui protocolo padronizado para acompanhamento destes pacientes que inclui a realização de RM de encéfalo com difusão e perfusão como primeira escolha neste tipo de atendimento na urgência. A avaliação do volume de divergência entre perfusão e difusão (penumbra) no exame de imagem será realizada por médico radiologista do serviço que não saberá se o paciente tem ou não migrânea. Serão excluídos do estudo os pacientes que pelo déficit neurológico não possam responder adequadamente às perguntas relacionadas ao diagnóstico e às características das cefaleias, incluindo pacientes com rebaixamento do nível de consciência, afasia acentuada ou demência prévia. Os pacientes serão avaliados por neurologista que realizará entrevista através de

questionário semi estruturado contendo perguntas sobre dados sociodemográficos, a presença e característica das cefaleias na vida, o diagnóstico e a classificação da migrânea, ao uso de profiláticos para migrânea, sobre a presença e característica das cefaleias relacionadas ao acidente vascular cerebral isquêmico e sobre o quadro clínico relacionado ao acidente vascular cerebral isquêmico. Todos os pacientes farão exame clínico e neurológico. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador principal, no endereço Rua Abraham Lincoln, n 141, Apto 502, Parnamirim, Recife - Pernambuco, Brasil, pelo período de mínimo 5 anos.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **GERAL**

Avaliar se a presença do diagnóstico de migrânea modifica a presença, o volume e a evolução temporal da divergência entre as áreas de difusão e perfusão no AVCi (área de penumbra).

##### **ESPECÍFICOS**

1. Avaliar se a presença do diagnóstico de migrânea implica em pior evolução clínica após o AVCi.
2. Avaliar a incidência e o impacto da cefaleia persistente após o AVCi.
3. Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento da cefaleia persistente após o AVCi

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **RISCOS**

O pesquisador descreve que poder ser um estudo observacional, não apresenta riscos físicos aos voluntários. No entanto, o pesquisador descreve possibilidade de riscos de constrangimentos e desconfortos devido ao tempo gasto na entrevista. No entanto, a situação que será minimizada oferecendo aos voluntários um ambiente com o máximo conforto disponível para a realização da pesquisa no menor tempo possível. Apesar coerente, principalmente por se tratar de um serviço particular de saúde e pelas características do atendimento de urgência, o pesquisador não contempla em sua análise o risco de quebra de confidencialidade uma vez que terá acesso aos dados capaz de identificar o voluntário, como nome, informações sócio-econômicas e prontuário do paciente, como constam no Apêndice do projeto. Ainda assim, por ter assinado o termo de compromisso e confidencialidade, e ser um evento pontual que não inviabiliza toda a análise de risco do projeto, é considerada adequada ao objetivo proposto. **BENEFÍCIOS**

O pesquisador relata que os participantes terão como benefício direto o esclarecimento das dúvidas com o médico neurologista. Relata ainda que o benefício indireto reside no fato de os pacientes terem entendimento de doenças altamente prevalentes na sociedade. Cabe ressaltar que os benefícios indiretos estão intimamente relacionados a comunidade científica. Sendo assim, a análise de risco está completa e portanto, adequada ao objetivo proposto no projeto.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa apresenta razoável referencial teórico, argumentação pouco linear, mas de uma inquestionável relevância científica. Do ponto de vista de estratégia metodológica, apresenta-se sob excelência, no entanto, quanto ao seu detalhamento, apresenta algumas lacunas que reflete sob a ótica ética: a) A análise de risco não contempla quebra da confidencialidade e, conseqüentemente, não prevê mecanismos de minimização de tal risco; b) O questionário apresentado para a coleta de dados possui campo de preenchimento com o número do prontuário, além de dados laboratoriais. No entanto, o acesso aos dados do prontuário não foi explicitado na metodologia, apesar de constar no TCLE.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

**Todos os documentos apresentados ao CEP estão de acordo com as recomendações , são eles:**

1. Carta de Anuência do Serviço de Saúde devidamente assinada e carimbada;
2. O Termo de Confidencialidade foi devidamente assinado pelo pesquisador;
3. O Currículo Lattes de todos os envolvidos na referida pesquisa foram anexados;
4. A Folha de rosto está devidamente assinada e carimbada;
5. Informações básicas da plataforma Brasil estão de acordo com projeto detalhado.
6. O TCLE – apresenta linguagem simples e objetiva;
7. Projeto detalhado,.

**Recomendações:**

1. Contemplar na análise de risco a possibilidade de quebra de confidencialidade e as formas de minimizar tal risco.
2. Apresentar o acesso aos dados do prontuário na metodologia.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

**Protocolo Aprovado.**

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está **APROVADO** para iniciar a coleta de dados. Informamos que a **APROVAÇÃO DEFINITIVA** do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via “Notificação”, pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link “Para enviar Relatório Final”, disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de **EMENDA** ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1724658.pdf	31/03/2021 22:21:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	31/03/2021 22:20:50	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoUFPEAssinada.pdf	30/03/2021 18:31:41	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Final.pdf	29/03/2021 22:50:10	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	declaracao_20193002820.pdf	28/03/2021 21:59:57	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	TermoConfidencialidade.pdf	28/03/2021 21:59:35	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	LattesPedro.pdf	28/03/2021	FELIPE ARAÚJO	Aceito
Outros	LattesPedro.pdf	21:59:13	ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	LattesFelipe.pdf	28/03/2021 21:57:54	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Anuencia.pdf	28/03/2021 21:52:24	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

**Aprovado**

**Necessita Apreciação da CONEP:**

**Não**

**RECIFE, 06 de Maio de  
2021**

---

**Assinado por:  
LUCIANO TAVARES  
MONTENEGRO  
(Coordenador(a))**

## **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

### **DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** RELAÇÃO ENTRE MIGRÂNEA E PENUMBRA ISQUÊMICA NA FASE AGUDA DO

**Pesquisador:** FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA

#### **ÁREA TEMÁTICA:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 63479916.3.0000.5208

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### **DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.949.205

#### **APRESENTAÇÃO DO PROJETO:**

Trata-se de um projeto de pesquisa do pós-graduando Felipe Araújo Andrade de Oliveira, para atender aos requisitos do Programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Neuropsiquiatria da UFPE, orientado pelo Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho.

Migrânea e Acidente Vascular Cerebral isquêmico estão entre as doenças neurológicas mais frequentes e a associação entre ambas está cada vez mais estabelecida, principalmente nos casos de migrânea com aura.

A migrânea apresenta-se como fator de risco para o Acidente Vascular Cerebral isquêmico e também como modificador da fisiopatologia da fase aguda, pois acredita-se que a penumbra isquêmica evolua mais rapidamente nos pacientes com migrânea.

Já o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), é considerado um evento agudo e catastrófico, sendo a segunda maior causa de mortalidade no mundo e estando na liderança entre as causas de incapacidade adquirida em adultos nos EUA (2).

Inicialmente, migrânea e AVCi possuem diversas diferenças quanto à predominância sexual, idade de início, apresentação clínica e tratamento. Entretanto, ambas as condições possuem uma relação complexa (3) e, nos últimos anos, evidências científicas vem se acumulando na associação de ambas as condições (2). A associação entre migrânea e AVCi é suspeitada de longa data.

**OBJETIVO DA PESQUISA:****Objetivo Primário**

**Avaliar se a presença do diagnóstico de migrânea modifica a presença e a evolução de divergência entre as áreas de difusão e perfusão no AVCi (área de penumbra).**

**Objetivos Secundários**

1. Avaliar se a presença do diagnóstico de migrânea implica em pior evolução clínica após três meses do AVCi.
2. Avaliar se o subtipo de migrânea (com ou sem aura), a frequência das crises e a presença de tratamento profilático modificariam a presença e a evolução de divergência entre as área de difusão e perfusão no AVCi e no desfecho clínico dos pacientes com AVCi.
3. Caracterizar as cefaleias relacionadas ao Acidente Vascular Cerebral isquêmico.
4. Avaliar outros fatores clínicos implicados na evolução da penumbra e no desfecho clínico dos pacientes com AVCi.

**AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:****Riscos**

**Como é um estudo observacional, não implicará em riscos físicos para os pacientes. O presente estudo poderá oferecer riscos de submeter o voluntário a constrangimentos e desconfortos devido ao tempo gasto, situação que será minimizada oferecendo-se um ambiente com o máximo conforto disponível para a realização da pesquisa no menor tempo possível.**

**Benefícios**

**Os pacientes submetidos à pesquisa poderão se beneficiar diretamente dela, pois estarão contribuindo para um melhor entendimento pela equipe médica da doença que os afetam, para assim poderem obter uma melhor e mais completa assistência prestada. Durante a avaliação e aplicação das escalas, sintomas não valorizados pelos pacientes poderão ser encontrados, e além disso, os voluntários poderão tirar dúvidas sobre suas doenças, além de poder discutir outras possíveis queixas suas, que eventualmente não se lembrariam nas consultas tradicionais, sendo todas as informações obtidas repassadas ao médico assistente conforme necessário.**

**COMENTÁRIOS E CONSIDERAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

**O tema em estudo apresenta-se relevante, uma vez que busca avaliar se a presença do diagnóstico de migrânea implica em pior evolução clínica de pacientes com AVCi após três meses do evento.**

**CONSIDERAÇÕES SOBRE OS TERMOS DE APRESENTAÇÃO OBRIGATÓRIA:**

- Carta de Anuência – OK
- Currículos – OK
- Orçamento – OK
- Folha de Rosto – OK
- Cronograma – OK
- Termo de Confidencialidade – OK
- Declaração de Vínculo – OK
- TCLE – OK

**RECOMENDAÇÕES:**

Nenhuma.

**CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES:**

Nenhuma

**CONSIDERAÇÕES FINAIS A CRITÉRIO DO CEP:**

As exigências foram atendidas e o protocolo está **APROVADO**, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a **APROVAÇÃO DEFINITIVA** do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via “Notificação”, pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link “Para enviar Relatório Final”, disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de **EMENDA** ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

**ESTE PARECER FOI ELABORADO BASEADO NOS DOCUMENTOS ABAIXO RELACIONADOS:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_828831.pdf	19/02/2017 23:04:54		Aceito
Outros	Carta_de_resposta_as_pendencias.docx	19/02/2017 23:04:40	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Cronograma	Cronograma_modificado.docx	19/02/2017 23:04:12	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final_modificado.docx	19/02/2017 23:04:04	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado.docx	19/02/2017 23:03:56	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Declaracao_vinculo.pdf	04/01/2017 10:59:12	FELIPE ARAÚJO ANDRADE DE OLIVEIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**NECESSITA APRECIÇÃO DA CONEP:**

Não

RECIFE, 06 de Março de  
2017

**ASSINADO POR:**

LUCIANO TAVARES  
MONTENEGRO  
(COORDENADOR)

## ANEXO B – Escala de AVC no NIHSS

Execute os itens da escala de AVC pela ordem correcta. Registe a sua avaliação em cada categoria após cada exame da subescala. Não volte atrás para alterar pontuações. Siga as instruções fornecidas para cada uma das técnicas de exame. As pontuações devem reflectir o que o doente consegue fazer e não aquilo que o clínico pensa que ele seja capaz de fazer. Deve registar as respostas enquanto administra a escala e fazê-lo de forma célere. Excepto quando indicado, o doente não deve ser encorajado (i.e., várias tentativas para que o doente faça um esforço especial).

Instruções	Definição da escala	Pontuação
1a. Nível de Consciência: O examinador deve escolher uma resposta, mesmo que a avaliação completa seja prejudicada por obstáculos como curativo ou tubo orotraqueal, barreiras de linguagem ou traumatismo. Um 3 é dado apenas se o paciente não fizer nenhum movimento em resposta à estimulação dolorosa, para além de respostas reflexas.	<p>0 = Acordado; responde correctamente.</p> <p>1 = Sonolento, mas acorda com um pequeno estímulo, obedece, responde ou reage.</p> <p>2 = Estuporoso; acorda com estímulo forte, requer estimulação repetida ou dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados).</p> <p>3 = Comatoso; apenas respostas reflexas motoras ou autonómicas, ou sem qualquer tipo de resposta.</p>	
1b. NDC Questões: O paciente é questionado sobre o mês e idade. A resposta deve ser correta - não se valorizam respostas aproximadas. Pacientes com afasia ou estupor que não compreendam as perguntas têm 2. Pacientes incapazes de falar por tubo ou traumatismo orotraqueal, disartria grave de qualquer causa, barreiras de linguagem ou qualquer outro problema não secundário a afasia receberão 1. É importante considerar apenas a resposta inicial e que o examinador não “ajude” o paciente com dicas verbais ou não verbais.	<p>0 = Responde a ambas as questões corretamente. 1 = Responde a uma questão corretamente.</p> <p>2 = Não responde a nenhuma questão corretamente.</p>	
1c. NDC Ordens: O paciente é solicitado a abrir e fechar os olhos e depois abrir e fechar a mão não parética. Substitua por outro comando de um único passo se as mãos não puderem ser utilizadas. Devemos valorizar uma tentativa inequívoca, ainda que não completada devido à fraqueza muscular. Se o paciente não responde à ordem, a tarefa deve ser demonstrada usando gestos e o resultado registado. Aos pacientes com trauma, amputação ou outro impedimento físico devem ser dadas ordens simples adequadas. Pontue só a primeira tentativa.	<p>0 = Realiza ambas as tarefas corretamente.</p> <p>1 = Realiza uma tarefa corretamente.</p> <p>2 = Não realiza nenhuma tarefa corretamente.</p>	
2. Melhor Olhar Conjugado: Teste apenas os movimentos oculares horizontais. Os movimentos oculares voluntários ou reflexos (oculocefálico) são pontuados, mas a prova calórica não é avaliada. Se o paciente tem um desvio conjugado do olhar, que é revertido pela atividade voluntária ou reflexa, a pontuação será 1. Se o paciente tem uma parésia de nervo periférico isolada (NC III, IV ou VI), pontue 1. O olhar é testado em todos os pacientes afásicos. Os pacientes com trauma ou curativo ocular, cegueira pré-existente ou outro distúrbio de acuidade ou campo visual devem ser testados com movimentos reflexos e a escolha feita pelo examinador. Estabelecer contacto visual e	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Paralisia parcial do olhar conjugado. Esta pontuação é dada quando o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou paresia total do olhar conjugado.</p> <p>2 = Desvio forçado ou parésia total do olhar conjugado não revertidos pela manobra oculocefálica.</p>	

Instruções	Definição da escala	Pontuação
mover-se perto do paciente de um lado para outro pode esclarecer a presença de paralisia do olhar conjugado.		

<p>3. Campos visuais: Os campos visuais (quadrantes superiores e inferiores) são testados por confrontação, utilizando contagem de dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. O paciente pode ser encorajado, mas basta identificar olhando para o lado em que mexem os dedos para ser considerado como normal. Se houver cegueira unilateral ou enucleação, os campos visuais no olho restante são avaliados. Pontue 1 apenas se houver uma assimetria clara, incluindo quadrantanópsia. Se o paciente é cego por qualquer causa, pontue 3. A estimulação dupla simultânea é realizada neste momento. Se houver extinção, o paciente recebe 1 e os resultados são usados para responder a questão 11.</p>	<p>0 = Sem défices campimétricos.  1 = Hemianopsia parcial.  2 = Hemianopsia completa.  3 = Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical).</p>	
<p>4. Parésia Facial: Pergunte ou use gestos para encorajar o paciente a mostrar os dentes ou levantar as sobrancelhas e fechar com força os olhos. Pontue a simetria da contracção facial em resposta ao estímulo doloroso nos pacientes pouco responsivos ou que não compreendam. Na presença de traumatismo, tubo orotraqueal, adesivos ou outra barreira física que possam esconder a face, estes devem ser removidos, tanto quanto possível.</p>	<p>0 = Movimentos normais simétricos.  1 = Paralisia facial minor (apagamento de prega nasolabial, assimetria no sorriso).  2 = Paralisia facial central evidente (paralisia facial inferior total ou quase total).  3 = Paralisia facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior de um lado da face).</p>	
<p>5. Membros Superiores: O braço é colocado na posição apropriada: extensão dos braços, palmas para baixo, a 90° se sentado ou a 45° se posição supina. Pontue-se a queda do braço quando esta ocorre antes de 10 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz ou gestos, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, começando no braço não-parético. Apenas no caso de amputação ou anquilose do ombro o item poderá ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha.</p>	<p>0 = Sem queda; mantém o braço a 90° (ou 45°) por um período de 10 segundos.  1 = Queda parcial antes de completar o período de 10 segundos; não chega a tocar na cama ou noutro suporte.  2 = Algum esforço contra a gravidade; o braço acaba por cair na cama ou noutro suporte antes dos 10 segundos, mas não de forma imediata.  3 = Nenhum esforço contra a gravidade; o braço cai logo; pousado, o membro faz algum movimento.  4 = Nenhum movimento.  NT = Amputação ou anquilose.</p> <p>5a. Membro Superior esquerdo  5b. Membro Superior direito</p>	
<p>6. Membros Inferiores: A perna é colocada na posição apropriada: extensão a 30°. Teste sempre na posição supina. Pontue-se a queda da perna</p>	<p>0 = Sem queda; mantém a perna a 30° por um período de 5 segundos.</p>	

<p>quando esta ocorre antes de 5 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz ou gestos, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, começando na perna não-parética. Apenas no caso de amputação ou anquilose da anca o item poderá ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha.</p>	<p>1 = Queda parcial antes de completar o período de 5 segundos; não chega a tocar na cama ou noutro suporte.</p> <p>2 = Algum esforço contra a gravidade; a perna acaba por cair na cama ou noutro suporte antes dos 5 segundos, mas não de forma imediata.</p> <p>3 = Nenhum esforço contra a gravidade; a perna cai logo; pousado, o membro faz algum movimento.</p> <p>4 = Nenhum movimento.</p> <p>NT = Amputação ou anquilose.</p> <p>5a. Membro Inferior Esquerdo 5b. Membro Inferior Direito</p>	
<p>7. Ataxia de membros: Este item procura evidência de lesão cerebelosa unilateral. Teste com os olhos abertos. No caso de défice de campo visual, assegure-se que o teste é feito no campo visual intacto. Os testes dedo-nariz e calcanhar-joelho são realizados em ambos os lados e a ataxia é valorizada, apenas, se for desproporcional em relação à fraqueza muscular. A ataxia é considerada ausente no doente com perturbação da compreensão ou plégico. Apenas no caso de amputação ou anquilose o item pode ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha. No caso de cegueira, peça para tocar com o dedo no nariz a partir da posição de braço estendido.</p>	<p>0 = Ausente.</p> <p>1 = Presente em 1 membro.</p> <p>2 = Presente em 2 membros.</p> <p>NT = Amputação ou anquilose.</p>	
<p>8. Sensibilidade: Avalie a sensibilidade ou mímica facial à picada de alfinete ou a resposta de retirada ao estímulo doloroso em paciente obnubilado ou afásico. Só a perda de sensibilidade atribuída ao AVC é pontuada. Teste tantas as partes do corpo - membros superiores (excepto mãos), inferiores (excepto pés), tronco e face - quantas as necessárias para avaliar com precisão uma perda hemissensitiva. Pontue com 2 só se uma perda grave ou total da sensibilidade puder ser claramente demonstrada. Deste modo, doentes estuporosos ou afásicos irão ser pontuados possivelmente com 1 ou 0. O doente com AVC do tronco cerebral com perda de sensibilidade bilateral é pontuado com 2. Se o paciente não responde e está quadriplégico, pontue 2. Pacientes em coma (item 1a=3) são pontuados arbitrariamente com 2 neste item.</p>	<p>0 = Normal; sem perda de sensibilidade.</p> <p>1 = Perda de sensibilidade leve a moderada; o doente sente menos a picada, ou há uma perda da sensibilidade dolorosa à picada, mas o paciente sente a tocar.</p> <p>2 = Perda da sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado.</p>	

<p>9. Melhor linguagem: Durante a pontuação dos itens precedentes obterá muita informação acerca da capacidade de compreensão. Pede-se ao doente para descrever o que está a acontecer na imagem em anexo, para nomear objectos num cartão de nomeação anexo e para ler uma lista de frases em anexo. A compreensão é julgada a partir destas respostas, assim como as referentes às ordens dadas no exame neurológico geral precedente. Se a perda visual interferir com os testes, peça ao doente para identificar objetos colocados na mão, repetir frases e produzir discurso. O paciente entubado deve escrever as respostas. O doente em coma (1a=3) será pontuado arbitrariamente com 3. O examinador deve escolher a pontuação no doente com estupor ou pouco colaborante, mas a pontuação de 3 está reservada a doentes em mutismo e que não cumpram nenhuma ordem simples.</p>	<p>0 = Sem afasia; normal.</p> <p>1 = Afasia leve a moderada; perda óbvia de alguma fluência ou dificuldade de compreensão, sem limitação significativa das ideias expressas ou formas de expressão. Contudo, o discurso e/ou compreensão reduzidos dificultam ou impossibilitam a conversação sobre o material fornecido. Por exemplo, na conversa sobre o material fornecido, o examinador consegue identificar figuras ou itens da lista de nomeação a partir da resposta do paciente.</p> <p>2 = Afasia grave; toda a comunicação é feita através de expressões fragmentadas; necessidade de interferência, questionamento e adivinhação por parte do</p>	
<p>10. Disartria: Se acredita que o doente consegue, pede-se para ler ou repetir as palavras da lista anexa. Se o paciente tem afasia grave, a clareza da articulação da fala espontânea pode ser pontuada. Este item é considerado não testável (NT) apenas se o doente estiver entubado ou tiver outras barreiras físicas que impeçam o discurso. Não diga ao paciente a razão pela qual está a ser testado.</p>	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Disartria leve a moderada; doente com voz arrastada pelo menos nalgumas palavras, e na pior das hipóteses pode ser entendido com alguma dificuldade.</p> <p>2 = Disartria grave; voz do doente é tão arrastada que chega a ser ininteligível, na ausência ou desproporcionalmente a disfasia, ou tem mutismo ou anartria.</p> <p>NT = Entubado ou outra barreira física; explique_____</p>	
<p>11. Extinção e Desatenção, antiga negligência. A informação suficiente para a identificação de negligência pode ter sido obtida durante os testes anteriores. Se o doente tem perda visual grave, que impede o teste da estimulação visual dupla simultânea, e os estímulos cutâneos são normais, a pontuação é normal. Se o doente tem afasia, mas parece identificar ambos os lados, é pontuado como normal. A presença de negligência visuoespacial ou anosagnosia contribuem também para a evidência de anormalidade. Como a anormalidade só é pontuada se presente, o item nunca é considerado não testável.</p>	<p>0 = Nenhuma anormalidade.</p> <p>1 = Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação simultânea em uma das modalidades sensoriais.</p> <p>2 = Profunda hemidesatenção ou hemidesatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta apenas para um lado do espaço.</p>	

## ANEXO C – Escala HIT-6 (Headache Impact Test)

*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, incluindo 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

Escore total: \_\_\_\_\_

## ANEXO D – Escala Modificada de Rankin

Grau	Descrição
0 Sem sintomas	
1 Nenhuma deficiência significativa	A despeito dos sintomas, capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais
2 Leve deficiência	Incapaz conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência
3 Deficiência moderada	Requer alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador)
4 Deficiência moderadamente grave	Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5 Deficiência grave	Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem
6 Óbito	

Fonte: Ministério da Saúde. Manual de rotinas para atenção ao AVC, 2013