

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FERNANDA CAMBOIM ROCKETT

**MIGRÂNEA E RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM
MULHERES**

Porto Alegre
2013

FERNANDA CAMBOIM ROCKETT

**MIGRÂNEA E RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM
MULHERES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito para
obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Lorena Fagundes Chaves
Co-orientadora: Profa. Dra. Ingrid D. Schweigert Perry

Porto Alegre
2013

CIP - Catalogação na Publicação

Camboim Rockett, Fernanda
MIGRÂNEA E RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM
MULHERES / Fernanda Camboim Rockett. -- 2013.
75 f.

Orientadora: Márcia Lorena Fagundes Chaves.
Coorientador: Ingrid Dalira Schweigert Perry.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2013.

1. Migrânea. 2. Doença Cardiovascular. 3. Risco
Cardiovascular. 4. Distúrbios do Sono. 5. Depressão.
I. Fagundes Chaves, Márcia Lorena, orient. II.
Schweigert Perry, Ingrid Dalira, coorient. III.
Título.

Agradecimentos

À minha família e aos meus amigos, pelo apoio incondicional, pelo convívio e por proporcionarem bons momentos de descontração.

À professora Dra. Márcia Chaves, pela oportunidade, disponibilidade e auxílio na realização deste trabalho.

À professora Dra. Ingrid Schweigert Perry, pelo incentivo e aprendizado. Por estar comigo em todas as horas, pela dedicação, confiança e por todos os ensinamentos durante estes cinco anos de trabalho em conjunto.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela oportunidade de qualificação profissional.

Aos funcionários do Centro de Pesquisa Clínica (CPC HCPA) Andrea Rambo e ao coletador Rodrigo de Medeiros, por me acompanharem e auxiliarem em todos os dias de coleta.

Ao grupo de pesquisa do Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição (CESAN HCPA-UFRGS) e à equipe da Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas (UAMP HCPA), em especial à Bióloga Patrícia Koehler-Santos, pelo conhecimento científico, apoio técnico e de infraestrutura.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE HCPA), pelo auxílio financeiro.

A todos aqueles que, de alguma forma, engajaram-se e contribuíram na realização deste trabalho.

Em especial, aos pacientes e voluntários que participaram do estudo, pela colaboração e por me proporcionarem experiência e aprendizado.

Resumo

Introdução: Estudos relatam uma maior prevalência de fatores de risco cardiovascular desfavoráveis em indivíduos com migrânea, mas os resultados são conflitantes. **Objetivos:** Investigar a presença de fatores de risco cardiovascular em mulheres adultas portadoras de migrânea e comparar com controles saudáveis. **Métodos:** Cinquenta e nove mulheres participaram deste estudo caso-controle. Sujeitos do estudo foram divididos em grupos de pacientes eutróficas e obesas e comparadas a grupos controle pareados por idade e índice de massa corporal. Níveis séricos de lipídios, glicemia de jejum, insulinemia, resistência à insulina, pressão arterial, tabagismo, atividade física, escore de *Framingham*, proteína c-reativa, história familiar de doenças cardiovasculares (DCV), distúrbios do sono, depressão e ângulo de fase por bioimpedância elétrica foram investigados. **Resultados:** As pacientes obesas com migrânea apresentaram menores valores de HDL-c do que pacientes e controles eutróficas; a resistência à insulina e a insulinemia foram relacionadas à obesidade; todas as pacientes com migrânea eram sedentárias, independentemente de seu estado nutricional; o escore de *Framingham* foi mais elevado em pacientes obesas com migrânea; pacientes com migrânea tiveram maiores escores de depressão; assim como curta duração do sono, especialmente as obesas. **Conclusão:** Resultados preliminares apontam nitidamente para sedentarismo e depressão e possíveis distúrbios do sono em pacientes com migrânea, além de plausível sobreposição de efeito da obesidade e da migrânea sobre os níveis séricos de HDL-c e escore de risco de *Framingham*.

Palavras-chave: Migrânea, Doença Cardiovascular, Risco Cardiovascular, Proteína C-reativa, Depressão, Distúrbios do sono.

Abstract

Background: Studies have reported a higher prevalence of unfavorable cardiovascular risk factors amongst migraineurs, but results have been conflicting.

Objective: To investigate cardiovascular risk factors in adult women with migraine and compare with health controls.

Design and Methods: Fifty nine adult female probands participated in this case-control study. The study group was divided into normal weight and obese migraineurs and control groups matched by age and body mass index. Serum levels of lipids, fasting glucose, insulinemia, insulin resistance, blood pressure, smoking, physical inactivity, Framingham risk, C-reactive protein, family history of cardiovascular disease, sleep disturbances, depression and bioelectrical impedance phase angle were investigated.

Results: Obese migraineurs had lower HDL-c than eutrophic controls and migraineurs, insulin resistance and insulinemia were obese-related, all migraineurs were sedentary irrespective of nutritional status, Framingham risk score was higher in obese migraineurs, migraineurs had higher depression scores and shorter sleep duration, obese migraineurs and also migraineurs taken together had worst sleep quality scores.

Conclusion: Preliminary results points to marked inactivity, depression and some sleep disturbance in migraine patients, and also probably overlapped effects of obesity and migraine in HDL-c levels and 10-year Framingham general cardiovascular disease risk.

Key Words: Migraine, Cardiovascular disease, Cardiovascular Risk, C-reactive protein, Depression, Sleep disturbance.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Sociodemographic profile of the sample	55
Tabela 2. Migraine features in normal weight and obese migraineurs	56
Tabela 3. Characteristics and cardiovascular risk factors of migraine patients and controls (n=59)	57

Lista de abreviaturas e siglas

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
AF	Ângulo de Fase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BIA	<i>Bioimpedance Analysis</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BP	<i>Blood Pressure</i>
CRP	<i>C-reactive Protein</i>
CT	Colesterol Total
CVD	<i>Cardiovascular Diseases</i>
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
FR	Fatores de Risco
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL-c	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA IR	<i>Insulin Resistance Homeostasis Model Assessment</i>
IHS	<i>International Headache Society</i>
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
LDL-c	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LDL-ox	<i>Oxidized Low Density Lipoprotein</i>
Lp(a)	Lipoproteína a

MA	<i>Migraine With Aura</i>
MCA	Migrânea Com Aura
MIDAS	<i>Migraine Disability Assessment Test</i>
MSA	Migrânea Sem Aura
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	<i>Phase Angle</i>
PCR	Proteína-C Reativa
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
PSQI-BR	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index versão em português do Brasil</i>
R	Resistência
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral- α (<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>)
WC	<i>Waist Circumference</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
Xc	Reactância

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
	2.1 CEFALÉIAS	12
	2.2 MIGRÂNEA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	14
	2.2.1 Dislipidemias.....	16
	2.2.2 Hipertensão Arterial Sistêmica	18
	2.2.3 Diabetes	19
	2.2.4 Obesidade	19
	2.2.4.1 Migrânea, obesidade, processo inflamatório e doenças cardiovasculares	20
	2.3 DISTÚRBIOS DO SONO, MIGRÂNEA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	22
	2.4 DEPRESSÃO, MIGRÂNEA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES	23
	2.5 ESTILO DE VIDA, MIGRÂNEA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES	24
	2.5.1 Atividade física, migrânea e doenças cardiovasculares	24
3	OBJETIVOS	27
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
5	ARTIGO EM INGLÊS.....	38
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
7	PERSPECTIVAS	62
	Apêndices.....	63
	Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Pacientes.....	64
	Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Controles	65
	Apêndice 3 – Instrumento Coleta de Dados	66
	Anexos	68
	Anexo 1 – <i>International Physical Activity Questionnaire</i> (IPAQ) Versão Curta.....	69
	Anexo 2 – Inventário de Depressão de Beck (BDI)	70
	Anexo 3 – <i>Migraine Disability Assessment Test</i> (MIDAS).....	72
	Anexo 4 – Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh em Português (PSQI-BR).....	73
	Anexo 5 – Carta de Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre	75

1 INTRODUÇÃO

A migrânea, uma enfermidade crônica de elevada prevalência e predominância em mulheres, é de patofisiologia complexa que envolve mecanismos neuronais e vasculares (1,2,3). Pode ser caracterizada por crises de cefaleia moderada a severa, com distribuição fronto-temporal, unilateral ou bilateral, de caráter pulsátil, acompanhada por náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia ou osmofobia, crises com duração de 4 a 72 horas, precedidas ou não de fenômenos neurológicos focais denominados aura (4).

Relações entre a migrânea e fatores de risco (FR) cardiovasculares clássicos são sugeridos em estudos prévios (2,5,6), contudo ainda há controvérsias (7,8). Possíveis mecanismos explicando esta conexão também não são completamente elucidados (9).

Os dados relatando a prevalência de riscos de doenças cardiovasculares (DCV) em pacientes com migrânea no Brasil são escassos, especialmente no que se refere especificamente a mulheres de meia idade (9). É conhecida a elevada prevalência de obesidade entre pacientes com migrânea (10), contudo, pouco se sabe sobre o quanto esta poderia ser um fator determinante de tais relações. Publicação recente aponta para um perfil lipídico aterogênico em pacientes com migrânea eutróficos, compatíveis com as características de obesos sem cefaleia (11).

Além dos tradicionais FR cardiovasculares como a pressão sanguínea, lipídios séricos, diabetes e sedentarismo, mais recentemente reconhecidos FR cardiovascular, em particular aqueles relacionados à inflamação (12), assim como outros possíveis preditores ainda subestabelecidos (13,14,15), poderiam auxiliar a esclarecer estes aspectos ainda inconclusivos.

Portanto, no presente estudo foram investigados biomarcadores de risco cardiovascular tradicionais (perfil lipídico, insulinemia e glicemia, níveis pressóricos, atividade física, tabagismo), assim como o marcador inflamatório proteína C-reativa (PCR) (12), além de fatores relacionados descritos tais como a depressão (14), distúrbios do sono (15) e, ainda, o ângulo de fase (AF) obtido por meio de bioimpedância elétrica, recentemente sugerido FR cardiovascular (13), em pacientes com migrânea obesos e eutróficos, pareados com controles saudáveis por idade e Índice de Massa Corporal (IMC), estabelecendo a hipótese de que a migrânea está associada ao risco cardiovascular, independentemente do estado nutricional.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CEFALÉIAS

A cefaleia é considerada um distúrbio neurológico comum (16), com prevalência na população geral variando de 30 a 78%. Subdivide-se em crônica e episódica, sendo que a primeira ocorre em pelo menos 15 dias por mês, ocasionando elevada incapacidade e importante diminuição da qualidade de vida (4).

Avaliada como o tipo de cefaleia mais dolorosa, a migrânea faz parte do grupo de cefaleias primárias e leva com maior frequência à busca por atendimento médico (17). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a migrânea assume o 19º lugar no *ranking* mundial das doenças causadoras de incapacidade (18), chegando, segundo alguns autores, a causar mais incapacidade do que certas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como a osteoartrite, o diabetes e a hipertensão arterial (4,19).

São características da migrânea, as dores de cabeça recorrentes, de intensidade moderada a severa, localização fronto-temporal, unilateral ou bilateral, em caráter pulsátil e/ou em pressão. Geralmente, as crises são associadas a náuseas e/ou vômitos, fotofobia (sensibilidade à luz), fonofobia (sensibilidade ao som) ou osmofobia (aversão a odores intensos). Suas crises apresentam duração de aproximadamente 4 a 72 horas, podendo ser precedidas ou não por sinais neurológicos focais denominados aura (19,20). A aura é um complexo de sintomas neurológicos reversíveis que ocorrem imediatamente antes ou no início da crise e inclui a combinação de fadiga, dificuldade de concentração, rigidez na nuca,

sensibilidade à luz ou som, náuseas, visão turva, bocejos e palidez. A migrânea sem aura (MSA) é o subtipo mais comum, possuindo maior frequência de crises e sendo geralmente mais incapacitante do que a migrânea com aura (MCA) (4).

A prevalência de migrânea varia de acordo com dados sociodemográficos como etnia, idade, nível socioeconômico e sexo, apresentando maiores valores entre as mulheres (21,22). Em crianças e adolescentes, apresenta diversas prevalências, calculadas de 4 a 23% (23). Já em adultos, estima-se que 11% da população mundial sofra desse tipo de cefaleia (10,24). Há relatos de que 34,5% das mulheres e 20,1% dos homens da população em geral sejam afetados (25), sendo três vezes mais expressiva na parcela feminina quando comparada à masculina (26,27). Nos Estados Unidos, atinge cerca de 18% do sexo feminino e 8% do masculino (28). No Brasil, amplo estudo com amostra representativa da população, encontrou prevalência de 15,2%, acometendo 20,9% das mulheres e 9,3% dos homens, em proporção de 2,2:1, sendo mais expressiva em adultos entre 30-39 anos de idade. Esses valores variam entre as regiões brasileiras, sendo as maiores prevalências representadas na região Sudeste (20,5%) e, as menores, na região Norte (8,5%) (10).

Variações na prevalência da migrânea também são encontradas de acordo com a etnia e nível socioeconômico. Dados de base populacional sugerem que o baixo nível socioeconômico contribui para o elevado risco de migrânea (28). No Brasil, em estudo transversal de base populacional, a migrânea foi 1,6 vezes mais prevalente em indivíduos com renda familiar de menos de 5 salários mínimos, quando comparados àqueles com renda familiar igual ou acima de 10 salários mínimos (10). Já em relação à etnia, nos Estados Unidos, os caucasianos apresentam taxas mais elevadas de migrânea quando comparados aos afro-americanos e aos asiático-americanos, sugerindo diferenças relacionadas à raça e vulnerabilidade genética (29).

2.2 MIGRÂNEA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As DCNT, em especial as DCV, cânceres, doenças crônicas respiratórias e o diabetes são causas globais de aproximadamente 60% das mortes (30).

A migrânea e as DCV são condições altamente prevalentes mundialmente, com impacto substancial na saúde pública, relacionadas a prejuízos econômicos diretos (consultas médicas, exames, medicamento) e indiretos (diminuição da produtividade/presenteísmo e falta ao trabalho/absenteísmo), além de causarem grande sofrimento individual e incapacidade (18,31,32-35). A incidência de DCV aumenta dramaticamente com o envelhecimento populacional, especialmente nas mulheres, e permanecem como principal causa de morbi-mortalidade em diversos países do mundo, incluindo o Brasil, respondendo por aproximadamente 32% dos óbitos (36-38). Seu desenvolvimento é atribuído a diversos fatores que atuam de forma sinérgica.

As DCV incluem as doenças do coração, as vasculares cerebrais e as dos vasos sanguíneos, sendo a presença da aterosclerose (processo patológico complexo, com acúmulo de placas de gorduras nas artérias que impedem a passagem do sangue ao longo dos anos) sua principal característica. As DCV incluem as relacionadas à aterosclerose - doença cardíaca isquêmica ou doença arterial coronariana, doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral, por exemplo), doença da aorta e das artérias (incluindo a hipertensão e a doença vascular periférica) – e outras, como a doença cardíaca congênita, doença reumática do coração, cardiomiopatias e arritmias (38).

Os FR são definidos como atributos ou exposições que elevam a probabilidade da ocorrência de determinada doença, sendo que a presença de múltiplos fatores aumenta esta probabilidade, incluindo quando se trata de eventos cardiovasculares (39). Os FR podem ser classificados como

modificáveis/comportamentais, exemplificados pelo excesso de peso, obesidade abdominal, níveis elevados de pressão arterial, tabagismo, hábitos alimentares e inatividade física ou, como não modificáveis, como o sexo, a etnia e a herança genética (40).

No estudo de *Framingham*, pioneiro e fundamental para a compreensão das causas do desenvolvimento das DCV, os principais FR apontados foram o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o colesterol total (CT) sérico elevado e as alterações nas suas frações, os baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), o diabetes mellitus e a idade avançada (41). Além destes fatores, a Sociedade Brasileira de Cardiologia incluiu, como FR mais evidente no panorama da saúde cardiovascular no Brasil, a obesidade (42). Outros órgãos apontam, ainda, a importância da atividade física regular e da manutenção de uma dieta saudável (43-45).

A migrânea possui relação complexa com desordens cerebrovasculares e cardiovasculares (32). Apesar de ser primariamente um fenômeno neuronal, mecanismos vasculares estão claramente envolvidos (32). Alguns estudos sugerem que a migrânea está associada a desordens metabólicas (11), como a hiperinsulinemia (46,47) acidente vascular cerebral isquêmico, doença arterial coronariana e angina (6,8,48).

O *The Women's Health Study* mostrou que o risco cardiovascular foi maior nas mulheres com MCA, com uma razão de risco de 2,15 para DCV graves, 2,08 para infarto do miocárdio, 1,74 para revascularização coronária, 1,71 para angina e 2,33 para morte cardiovascular isquêmica (49). O estudo *American Migraine Prevalence and Prevention* evidenciou que, para ambos os sexos, a migrânea esteve associada com infarto do miocárdio e claudicação (50,51).

Uma revisão sistemática com meta-análise conduzida por Schürks et al (52) concluiu que nos pacientes com migrânea uma análise global não sugere aumento do risco de infarto do miocárdio sendo que apenas um estudo que estratificou os

tipos de migrânea encontrou associação duas vezes maior em pacientes com MCA. Além disso, o risco de angina parece ser significativamente aumentado, com risco maior em mulheres e na MCA, não havendo associação com a morte por DCV, exceto para mulheres.

Particularmente em relação ao risco cardiovascular, alguns estudos suportam, ainda que com resultados conflitantes, alguma associação entre as DCV e a migrânea, especialmente com a MCA (9,11). A migrânea tem sido associada com prevalência aumentada de FR cardiovasculares específicos, incluindo alguns biomarcadores vasculares (6,8,53,54). Os FR cardiovasculares relacionados à migrânea incluem a hipertensão, obesidade, dislipidemia e estado pró-inflamatório (32).

2.2.1 Dislipidemias

As dislipidemias, caracterizadas por alterações nos níveis de lipídios séricos, são um dos mais bem FR estudados na literatura. Elevações séricas dos triglicerídeos (TG), CT, do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) associadas com a redução dos níveis de colesterol ligado à HDL-c, bem como o alto nível de lipoproteína a (Lp(a)) estão envolvidos no desenvolvimento de DCV (55,56).

Níveis plasmáticos elevados de LDL-c são considerados um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica (57).

As lipoproteínas oxidadas, especialmente a lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox), estão presentes no plasma de pacientes com aterosclerose. A LDL-ox em pacientes com migrânea, até o presente momento, foi pouco estudada. Esta molécula é um fator fortemente associado às DCV sendo também um FR independente para seu desenvolvimento (58). A LDL-ox têm diferentes efeitos pró-aterogênicos, tais como a citotoxicidade sobre as células endoteliais, a formação de *foam cells* e a proliferação aumentada de células musculares lisas vasculares (59). Sua quantificação plasmática é essencial, não apenas para investigar sua relevância para as DCV, mas, também, como um auxiliar no diagnóstico destas doenças (60).

Existe um interesse particular na busca de associação entre níveis lipídicos e a migrânea. Estudos mostram associação da migrânea com um perfil lipídico aterogênico (11). Se por um lado, foram descritas associações moderadas entre a migrânea e CT elevado (61), outros mostraram apenas uma fraca associação (8,62). A hipercolesterolemia como fator de risco apresenta, ainda, portanto, resultados conflitantes (49,63,64). Em estudo de base populacional, envolvendo homens e mulheres holandesas adultas, em comparação aos controles, por sua vez, pacientes especificamente com MCA, foram mais propensos a terem um perfil de colesterol desfavorável, assim como a relação CT:HDL-c e uma pressão arterial elevada, comparativamente a controles (8). Rist et al. (5) encontraram, ainda, uma ligação entre MCA e níveis elevados de CT e TG em pacientes idosos. Em outro estudo, a migrânea esteve associada fracamente aos níveis elevados de TG e PCR (6).

O estudo de Gruber et al (11), contudo, mostrou que, independente de pacientes portadores de migrânea estarem dentro do limite de peso considerado normal e da presença de sintomas como aura, eles apresentam um perfil lipídico aterogênico, o que caracteriza aspectos similares às alterações lipídicas relacionadas à obesidade, sugerindo que a migrânea está associada a um maior risco de DCV e suas consequências clínicas.

Avaliando os riscos pelo escore de *Framingham* (risco para infarto do miocárdio e morte coronariana em 10 anos), estudos recentes apontam um perfil de

risco cardiovascular desfavorável em pacientes com migrânea (35). Scher et al (8), em uma amostra relativamente pequena, encontraram escores mais elevados especificamente em pacientes com MCA, enquanto que outros não observaram diferenças entre os subtipos de migrânea, com elevados escores na MCA e na MSA (50). Ainda, o estudo de Kurth et al (6), denota riscos apenas para a migrânea prévia. Além destes, dados do estudo transversal de base populacional *HUNT (Nord-Trøndelag Health Study)* sobre a associação entre FR cardiovascular e cefaleias demonstraram escores elevados tanto em sujeitos com cefaleia não migranosa quanto naqueles com MCA e MSA, e que estes também se elevavam de acordo com a frequência das crises (35).

2.2.2 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica e a migrânea são patologias comuns, além de, muitas vezes, coexistirem (65), com estimativas de que entre 10 e 20% da população em geral seja acometida por ambas (66).

O primeiro estudo populacional que utilizou os critérios da *International Headache Society (IHS)* para o diagnóstico das cefaleias encontrou uma prevalência de hipertensão de 11%, sem diferença entre hipertensos e não hipertensos na incidência de cefaleia (67).

Estudos que avaliaram a relação entre a migrânea e a hipertensão mostraram resultados conflitantes: pacientes com migrânea com níveis pressóricos mais baixos (68,69), mais elevados e similares a controles (49,50). Este fato pode ser atribuído às diferenças metodológicas, como o método de diagnóstico das cefaleias (anteriores à publicação dos critérios IHS ou com versões adaptadas do mesmo),

idade dos participantes ou pelo tamanho amostral insuficiente de alguns estudos. Além disso, medicamentos anti-hipertensivos, como os betabloqueadores, também são utilizados no tratamento da migrânea, podendo contribuir para estas discrepâncias (69,70).

2.2.3 Diabetes

Pacientes com diabetes tem risco aumentado para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas (71), sendo que a patologia também é considerada um importante marcador de risco para DCV (72).

Os estudos que relacionaram a diabetes e a migrânea mostram resultados conflitantes. Alguns encontraram frequências de migrânea reduzidas em pacientes com diabetes (49,73), similares (74) ou superiores (75). Outros estudos encontraram níveis glicêmicos mais elevados em pacientes com cefaleia do que nos controles (46), tendo sido sugerido que a resistência à insulina pode estar envolvida na patogênese da migrânea (46,47,76). Adicionalmente, autores sugerem, inclusive, que os pacientes com migrânea tenham uma avaliação cuidadosa em relação ao metabolismo da glicose (1).

2.2.4 Obesidade

A obesidade, fator de risco bem estabelecido para as DCV, tem associação controversa com a migrânea (77).

Além disso, a obesidade e os FR cardiovasculares também são discutidos como estando envolvidos na patofisiologia da migrânea, especialmente na progressão de sua forma episódica para crônica (78).

2.2.4.1 Migrânea, obesidade, processo inflamatório e doenças cardiovasculares

A obesidade é uma doença crônica, de etiologia multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e definida por um IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ (79). No Brasil, a prevalência de obesidade em 2008-2009 era de 14,7% sendo que 49% da população adulta apresentava excesso de peso (80). Além disso, a obesidade é considerada como um dos maiores problemas de saúde pública e contribui para o aumento da morbimortalidade (81).

Migrânea e obesidade são dois problemas de saúde pública responsáveis por significativo comprometimento da qualidade de vida e custos financeiros (77). Pesquisas sugerem uma relação entre a obesidade e a migrânea (82). Além disso, o excesso de peso também pode estar associado a uma maior prevalência (17), frequência e ao aumento da severidade das crises (25,83,84). Segundo Bond et al (77), os potenciais mecanismos para explicar a conexão entre a migrânea e obesidade podem ser de ordem fisiológica, psicológica e comportamental. Ambas as enfermidades partilham de processos relacionados a mediadores inflamatórios que poderiam explicar, em parte, esta relação.

Em indivíduos obesos os níveis de *Calcitonin Gene Related Peptide* são elevados e mostram-se maiores com a ingestão de gorduras (85,86). Além disso, níveis de adipocitocinas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e Interleucina-6 (IL-6), que aumentam com níveis elevados de adiposidade (87) são elevados no início dos ataques de migrânea (88). A PCR, por sua vez, está elevada durante inflamações tanto em pacientes com migrânea quanto em obesos (89,90), assim, possivelmente, o estado inflamatório que existe na obesidade pode exacerbar as crises em intensidade e frequência (91).

Adipocitocinas, como a adiponectina e a leptina que regulam o peso corporal por meio de efeitos no metabolismo e apetite, podem promover um processo inflamatório com a migrânea e a obesidade (77). Baixos níveis de adiponectina coincidem com um ambiente pró-inflamatório marcado por elevados níveis de TNF- α , IL-6, PCR, e pode implicar tanto na obesidade quanto na migrânea (92,93).

A PCR é um sensível indicador de inflamação sistêmica ativa e um marcador de risco independente para morbidade cardiovascular, incluindo o acidente vascular isquêmico (94). Além disso, foi sugerido mais recentemente, juntamente com outros biomarcadores de inflamação, como preditor de risco cardiovascular (12). Quando mensurada em pacientes com migrânea e controles, os resultados são ainda controversos. Enquanto que Gruber et al (11) e Ikeda et al (2) não mostraram diferença significativa entre a PCR sérica entre controles e pacientes com migrânea, o estudo de Vanmolkot e Hoon (89) encontrou níveis mais elevados, especialmente nos pacientes com MCA.

Outra medida sugerida, ainda subestabelecida como fator de risco em mulheres obesas, é o AF derivado da bioimpedância elétrica. De Luis et al (13) sugerem que o AF poderia ser, possivelmente, marcador de risco cardiovascular, uma vez que encontraram baixos valores deste em pacientes obesas com elevada massa gorda, níveis de glicose, *Insulin Resistance Homeostasis Model Assessment* (HOMA IR), IL-6 e leptina. A bioimpedância elétrica é amplamente utilizada para a estimativa da composição corporal por ser um método não-invasivo prático e

reprodutível (95). O AF consiste em uma medida direta da estabilidade das membranas celulares, interpretado como indicador da integridade das mesmas e preditor de massa celular corporal. É obtido por meio de análise de medidas das propriedades elétricas dos tecidos orgânicos, resistência (R) e reactância (Xc) (96), e é determinado pela equação $[\text{Phase Angle}^\circ = (Xc/R) \times (180^\circ/\pi)]$. Valores menores sugerem morte celular ou diminuída integridade celular (97).

2.3 DISTÚRBIOS DO SONO, MIGRÂNEA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Dentre as comorbidades relacionadas à migrânea, os distúrbios do sono merecem atenção, uma vez que afetam a qualidade de vida e a morbidade entre os pacientes afetados. A relação complexa entre estes dois fatores denota que os distúrbios podem desencadear crises de cefaleia e esta, por sua vez, pode causar alterações no sono (98). Os distúrbios do sono que afetam pacientes com migrânea descritos incluem, entre outros, a sonolência diurna excessiva, dificuldade em iniciar e manter o sono, despertar cedo e fadiga diurna (99). Além disso, Sancisi et al (100) verificaram que alterações no sono podem ser fatores de risco independente para a cronificação da cefaleia.

Vgontzas et al (101) mostraram que, em indivíduos com migrânea, os distúrbios do sono não podem ser apenas explicados pela associação com a depressão e a ansiedade. Rotas comuns envolvendo a regulação do sono e a patogênese da migrânea poderiam ser explicadas por bases biológicas (98).

Estudos experimentais e epidemiológicos que avaliaram a duração e qualidade do sono associaram estes a desfechos cardiovasculares, incluindo a

hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e obesidade em adultos (102-105) e adolescentes (15).

Recente meta análise verificou a relação entre a duração do sono e a morbidade e mortalidade para doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e DCV em geral, evidenciando-a como preditora de desfechos cardiovasculares, tanto para aqueles indivíduos com um número de horas elevado quanto para aqueles com poucas horas de sono (106).

A associação entre a duração do sono e DCV poderia, ainda, ser explicada por fatores confundidores como nível socioeconômico e baixo nível de atividade física ou, ainda, pelas comorbidades (106).

2.4 DEPRESSÃO, MIGRÂNEA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A migrânea vem sendo associada a diversas patologias, incluindo psiquiátricas, neurológicas, cardiovasculares e cerebrovasculares (31). Em relação às doenças psiquiátricas, recente meta análise mostrou maior risco de depressão em pacientes com migrânea comparados a controles e alguns estudos encontraram associação entre ambas, sugerindo uma relação bidirecional entre elas (107-109).

Por outro lado, em um amplo estudo prospectivo, sintomas depressivos foram associados à doença arterial coronariana e morte por AVC (110). Análise realizada da coorte *do Nurses' Health Study* indicou associação positiva entre sintomas depressivos e riscos mais altos para eventos cardíacos (14).

Uma possível explicação para a relação entre sintomas depressivos e doença arterial coronariana ou AVC seria a maior suscetibilidade dos pacientes com depressão de desenvolverem arritmias ventriculares (14,111).

2.5 ESTILO DE VIDA, MIGRÂNEA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Um dos possíveis mecanismos postulados para a associação entre as cefaleias e o perfil de risco cardiovascular é que a cefaleia, principalmente quando frequente, pode levar a mudanças no estilo de vida, com a diminuição da atividade física, tabagismo e uma dieta pouco saudável (35). Outra hipótese é a de que um perfil cardiovascular desfavorável pode por si só predispor o desenvolvimento de cefaleias. Sabe-se, por exemplo, que o fumo e a dislipidemia causam disfunção endotelial, que recentemente foi evidenciada como parte da patogenia da migrânea (53,54). A terceira hipótese relaciona os mecanismos genéticos e ambientais comuns em ambas às patologias (35).

2.5.1 Atividade física, migrânea e doenças cardiovasculares

A prática de atividade física pode beneficiar pacientes com migrânea, uma vez que já foi relatada a redução da duração, intensidade e frequência de crises quando esta é praticada regularmente (112-117). Esta é, inclusive, recomendada

como parte do tratamento multidisciplinar das alternativas não medicamentosas para a migrânea (118-120).

Por outro lado, Kelman (121) encontrou que 22% de participantes relataram exercícios físicos como fatores desencadeantes para a migrânea, o que pode configurar razão para que alguns pacientes evitem sua prática. Indivíduos com migrânea e outros tipos de cefaleia mostram-se menos ativos fisicamente do que indivíduos sem cefaleia (122).

Na literatura científica, já está bem estabelecido que a prática de atividade física reduz o risco para DCV (123,124). Mesmo após considerar fatores de risco tradicionais como a pressão arterial, lipídios séricos e presença de diabetes, a relação inversa entre a atividade física e o risco para DCV persiste (125,126), sendo moderada e superior aos demais fatores (30 a 50% vs. 1 a 5%) (127).

Os mecanismos para estas reduções podem representar diversas vias fisiológicas. Além disso, fatores de risco para DCV reconhecidos recentemente, em particular os relacionados à inflamação e à homeostase, também são modificados favoravelmente com a prática de atividades físicas (128-130), representando mecanismos adicionais pelos quais a atividade pode diminuir o risco (127).

Em mulheres saudáveis, amplo estudo prospectivo mostrou que o risco de DCV diminuiu linearmente com o aumento da atividade física e os principais fatores de risco que poderiam ter mediado este efeito foram particularmente os inflamatórios/homeostáticos e a pressão sanguínea, enquanto que os lipídios séricos, IMC, hemoglobina glicada e diabetes contribuíram menos para esta redução (127).

Poucos estudos avaliaram os FR cardiovasculares em pacientes com migrânea na população brasileira. O estudo *São Paulo Ageing & Health Study* não encontrou um pior perfil cardiovascular na população idosa de São Paulo (9), avaliando fatores de risco tradicionais para DCV, incluindo a obesidade. Pela

complexidade das DCV, assim como na migrânea, outros parâmetros tais como os inflamatórios, de estresse oxidativo e genéticos também podem estar envolvidos com o eventual aumento do risco nestes pacientes (8,11,89,131), além de, outros fatores ainda subestabelecidos (13,14,15). A investigação de alguns destes parâmetros poderia auxiliar a esclarecer estes aspectos ainda inconclusivos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a presença de fatores de risco cardiovascular em mulheres adultas portadoras de migrânea e comparar com controles saudáveis.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar fatores de risco cardiovascular tradicionalmente descritos em pacientes com migrânea eutróficas e obesas;

- Investigar a presença do parâmetro inflamatório PCR em pacientes com migrânea obesas e eutróficas;

- Investigar a presença de sedentarismo em pacientes com migrânea obesas e eutróficas;

- Avaliar indicador de integridade celular, por meio do ângulo de fase derivado de bioimpedância elétrica em pacientes com migrânea obesas e eutróficas;

- Identificar a ocorrência de depressão em pacientes com migrânea obesas e eutróficas;

- Avaliar a qualidade do sono em pacientes com migrânea obesas e eutróficas.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Casucci G, Villani V, Cologno D, D'Onofrio F. Migraine and metabolism. *Neurol Sci* 2012;33 (Suppl 1):S81-5.
- (2) Ikeda K, Kawase Y; Takazawa T, Kano O, Tamura M, Iwasaki Y. Cardiovascular Disease Risk Profile in Japanese Midlife Migraineurs. *J Neurol Res* 2012;2(1):10-15.
- (3) Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med* 2005;118 (Suppl 1):3S-10S.
- (4) IHS. INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004;24 (Suppl 1):1-160.
- (5) Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Associations between lipid levels and migraine: cross-sectional analysis in the epidemiology of vascular ageing study. *Cephalalgia* 2011;31(14):1459-65.
- (6) Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *Br Med J* 2008;337:a636.
- (7) Diener HC, Küper M, Kurth T. Migraine-associated risks and comorbidity. *J Neurol* 2008; 255(9):1290-301.
- (8) Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005;22;64(4):614-20.
- (9) Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Cardiovascular risk factors associated with migraine among the elderly with a low income: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Cephalalgia* 2011; 31(3):331-7.
- (10) Queiroz LP, Peres MF, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA, Zukerman E. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia* 2009;29(6):642-9.
- (11) Gruber HJ, Bernecker C, Pailer S, Lechner A, Horejsi R, Möller R, Fazekas F, Truschnig-Wilders M. Lipid profile in normal weight migraineurs - evidence for cardiovascular risk. *Eur J Neurol* 2010;17(3):419-25.
- (12) Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Björkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engström G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jørgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tosetto A, Wassertheil-Smoller

S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;4;367(14):1310-20.

(13) De Luis DA, Aller R, Romero E, Dueñas A, Perez Castrillon JL. Relation of phase angle tertiles with blood adipocytokines levels, insulin resistance and cardiovascular risk factors in obese women patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14(6):521-6.

(14) Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, Rexrode KM, Kroenke CH, Glynn RJ, Garan H, Albert CM. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;17;53(11):950-8.

(15) Narang I, Manlhiot C, Davies-Shaw J, Gibson D, Chahal N, Stearne K, Fisher A, Dobbin S, McCrindle BW. Sleep disturbance and cardiovascular risk in adolescents. *CMAJ* 2012;20;184(17):E913-20.

(16) IASP. INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. Epidemiology of headache. Disponível em http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Fact_Sheets4&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=14452 [acesso em 24 de agosto de 2012].

(17) Peterlin BL, Rosso AL, Rapoport AM, Scher AI. Obesity and Migraine: The Effect of Age, Gender and Adipose Tissue Distribution. *Headache* 2010;50(1):52-62.

(18) WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The global burden of disease: 2004 Update. 2008. Disponível em http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease [acesso em 03 de fevereiro de 2013].

(19) Pahim LS, Menezes AMB, Lima R. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública* 2006;40(4):692-698.

(20) Krymchantowski AV, Moreira Filho PF. Atualização no tratamento profilático das enxaquecas. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(2B):513-519.

(21) Robbins, L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients. *Headache* 1994;34:214-216.

(22) Silberstein, SD. Migraine. *Lancet* 2004;363:381-391.

(23) Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, Lecates S, Kabbouche MA, Maynard MK. PedMIDAS: development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology* 2001;57(11):2034-2039.

(24) Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210.

(25) Bigal M, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology* 2006;67:246-251.

- (26) Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis—Part 1. *Headache* 2006;46:3-23.
- (27) Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis—Part 2. *Headache* 2006;46:365-386.
- (28) Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41(7):646-657.
- (29) Stewart, WF; Lipton, RB; Liberman, J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996;47(1):52–59.
- (30) WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Action Plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. 2008. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597418_eng.pdf [acesso em 04 de fevereiro de 2013].
- (31) Giannini G, Cevoli S, Sambati L, Cortelli P. Migraine: risk factor and comorbidity. *Neurol Sci* 2012;33 (Suppl 1):S37-41.
- (32) Pierangeli G, Giannini G, Favoni V, Sambati L, Cevoli S, Cortelli P. Migraine and cardiovascular diseases. *Neurol Sci* 2012;33 (Suppl 1):S47-50.
- (33) Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12 (Suppl 1):1-27.
- (34) Friedman D, De Ver Dye T. Migraine and the Environment. *Headache* 2009;49(6):941-952.
- (35) Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, Stovner LJ, Holmen J, Zwart JA. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *Eur J Neurol* 2011;18(3):504-11.
- (36) Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalência dos fatores de risco da doença arterial coronariana no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(5):478-83.
- (37) BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus Informações de Saúde. Indicadores de mortalidade. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br> [acesso em 07 de janeiro de 2013].
- (38) WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf [acesso em 03 de fevereiro de 2013].
- (39) Kannel W, Wolf P, Garrison R. The Framingham Study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1987. Disponível em [https://biolincc.nhlbi.nih.gov/static/studies/fhsc/An_Epidemiological_Investigation_of_Cardiovascular_Disease_\(Sections_1-2\).pdf](https://biolincc.nhlbi.nih.gov/static/studies/fhsc/An_Epidemiological_Investigation_of_Cardiovascular_Disease_(Sections_1-2).pdf) [acesso em 26 de fevereiro de 2013].
- (40) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes e recomendações para o cuidado integral de doenças crônicas não-transmissíveis – Promoção de saúde, vigilância, prevenção e assistência. Série B. Textos básicos de saúde. Série Pactos pela Saúde 2006, v.8. Brasília: Ministério da Saúde;

2008. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pacto_saude_volume8.pdf [acesso em 04 de fevereiro de 2013].

(41) American Heart Association. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance from Framingham: A statement for Healthcare Professionals from the AHA Task force on risk reduction. *Circulation* 1998;97:1876-1887.

(42) Santos RD, Maranhão RC, Luz PL, Lima JC, Filho WS, Avezum A et al. III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretrizes de prevenção da aterosclerose do Departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;77 (Suppl 3):1-191.

(43) Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, Lottenberg AM, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC, Duncan B, Gelonese B, Polanczyk C, Rodrigues Sobrinho CR, Scherr C, Karla C, Armaganijan D, Moriguchi E, Saraiva F, Pichetti G, Xavier HT, Chaves H, Borges JL, Diamant J, Guimarães JI, Nicolau JC, dos Santos JE, de Lima JJ, Vieira JL, Novazzi JP, Faria Neto JR, Torres KP, Pinto Lde A, Bricarello L, Bodanese LC, Introcaso L, Malachias MV, Izar MC, Magalhães ME, Schmidt MI, Scartezini M, Nobre M, Foppa M, Forti NA, Berwanger O, Gebara OC, Coelho OR, Maranhão RC, dos Santos Filho RD, Costa RP, Barreto S, Kaiser S, Ihara S, Carvalho Td, Martinez TL, Relvas WG, Salgado W; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2007;88 (Suppl 1):2-19.

(44) Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;31;102(18):2284-99.

(45) NCEP. National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;16;285(19):2486-97.

(46) Cavestro C, Rosatello A, Micca G, Ravotto M, Marino MP, Asteggiano G, Beghi E. Insulin Metabolism is Altered in Migraineurs: A New Pathogenic Mechanism for Migraine? *Headache* 2007;47:1436–1442.

(47) Rainero I, Limone P, Ferrero M, et al. Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine. *Cephalalgia* 2005;25:593-597.

(48) Rose KM, Carson AP, Sanford CP, Stang PE, Brown CA, Folsom AR, Szklo M. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology* 2004;28;63(12):2233-9.

(49) Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;19;296(3):283-91.

(50) Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 2010;23;74(8):628-35.

- (51) Bigal ME. Migraine and cardiovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(1):122-9.
- (52) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;27:339-b3914.
- (53) Hamed SA, Hamed EA, Ezz Eldin AM, Mahmoud NM. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: relationship to atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19(2):92-103.
- (54) Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009;40(9):2977-82.
- (55) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
- (56) Teber S, Bektas Ö, Yılmaz A, Aksoy E, Akar N, Deda G. Lipoprotein A Levels in Pediatric Migraine. *Pediatr Neurol* 2011;45(4):225-8.
- (57) Xavier HT, Abdalla DSP, Martinez TLR, Ramires JAF, Gagliardi ART. Efeitos da lipoproteína LDL-oxidada sobre a proliferação e a motilidade espontânea in vitro de células endoteliais de artérias coronárias humanas. *Arq Bras Cardiol* 2004;83(6):493-497.
- (58) Matsuura E, Hughes GR, Khamashta MA. Oxidation of LDL and its clinical implication. *Autoimmun Rev* 2008;7(7):558-66.
- (59) Yıldırım S, Akar S, Kuyucu M, Yıldırım A, Dane S, Aygül R. Paraoxonase 1 gene polymorphisms, paraoxonase/arylesterase activities and oxidized low-density lipoprotein levels in patients with migraine. *Cell Biochem Funct* 2011;29(7):549-54.
- (60) Duarte M, Moresco RN, De Bem AF. Metodologias para a determinação da LDL oxidada e sua aplicação como marcador de risco cardiovascular. *RBAC* 2008;40(2):101-106.
- (61) Monastero R, Pipia C, Cefalù AB, Liveri ET, Rosano R, Camarda R, Camarda C. Association between plasma lipid levels and migraine in subjects aged > or =50 years: preliminary data from the Zabùt Aging Project. *Neurol Sci* 2008;29 (Suppl 1):S179-81.
- (62) Kurth T, Ridker PM, Buring JE. Migraine and biomarkers of cardiovascular disease in women. *Cephalalgia* 2008;28(1):49-56.
- (63) Stang PE, Carson AP, Rose KM, Mo J, Ephross SA, Shahar E, Szklo M. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2005;10;64(9):1573-7.
- (64) Kurth T, Diener HC. Current views of the risk of stroke for migraine with and migraine without aura. *Curr Pain Headache Rep* 2006;10(3):214-20.
- (65) Prentice D, Heywood J. Migraine and hypertension. Is there a relationship? *Aust Fam Physician* 2001;30(5):461-5.
- (66) Seçil Y, Unde C, Beckmann YY, Bozkaya YT, Ozerkan F, Başoğlu M. Blood pressure changes in migraine patients before, during and after migraine attacks. *Pain Pract* 2010;10(3):222-7.

- (67) Krogh-Rasmussen B, Olesen J. Symptomatic and non-symptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992;42:1225–1231.
- (68) Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Fuchs FD. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens* 2002;20:1303-1306.
- (69) Tzourio C, Gagnie`re B, El Amrani M, Alpe´rovitch A, Bousser MG. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia* 2003;23:914-920.
- (70) Sacco S, Cerone D, Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine: an update on cerebrovascular and cardiovascular aspects. *J Headache Pain* 2008;9(4):237-48.
- (71) IDF. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2012. Disponível em http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/5E_IDFAtlasPoster_2012_EN.pdf?utm_medium=email&utm_campaign=IDF%20Diabetes%20Atlas%202012%20Update&utm_content=IDF%20Diabetes%20Atlas%202012%20Update+Preview+CID_720a5262162f1f585ba9fc8ca39fef30&utm_source=campaignmonitor&utm_term=English [acesso em 27 de fevereiro de 2013].
- (72) St-Pierre AC, Cantin B, Mauriège P, Bergeron J, Dagenais GR, Després JP, Lamarche B. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ* 2005;172(10):1301-5.
- (73) Burn WK, Machin D, Waters WE. Prevalence of migraine in patients with diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1579-1580.
- (74) Davey G, Sedgwick P, Maier W, Visick G, Strachan DP, Anderson HR. Association between migraine and asthma: matched case-control study. *Br J Gen Pract* 2002;52:723-727.
- (75) Split W, Szydłowska M. Headaches in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Funct Neurol* 1997;12:327–332.
- (76) Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2009;72:1864-1871.
- (77) Bond DS, Roth J, Nash JM, Wing RR. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. *Obes Rev* 2011;5(12):362-371.
- (78) Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache* 2008;48(1):7-15.
- (79) WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic – Report of a WHO consultation on obesity*. Geneva, 1998.
- (80) BRASIL. Ministério da Saúde, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009*. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

- (81) WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Statistics 2006. Disponível em <http://www.who.int/whosis/whostat2006.pdf> [acesso em 27 de fevereiro de 2013].
- (82) Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Body mass index, migraine, migraine frequency and migraine features in women. *Cephalalgia* 2009;29(2):269-278.
- (83) Bigal M, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology* 2006;66:545–550.
- (84) Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:1964-1970.
- (85) Recober A, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide: A molecular link between obesity and migraine? *Drug News Perspect* 2010;23(2):112-7.
- (86) Bigal ME, Rapoport AM. Obesity and chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16(1):101-9.
- (87) Ferroni P, Basili S, Falco A, Davì G. Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6(6):424-431.
- (88) Perini F, D'Andrea G, Galloni E, Pignatelli F, Billo G, Alba S, Bussone G, Toso V. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache* 2005;45(7):926-931.
- (89) Vanmolkot FH, de Hoon JN. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. *Cephalalgia* 2007;27(7):843-6.
- (90) Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282(22):2131-2135.
- (91) Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2007;68(21):1851-1861.
- (92) Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obes Rev* 2009;10(3):269–279.
- (93) Peterlin BL, Bigal ME, Tepper SJ, Urakaze M, Sheftell FD, Rapoport AM. Migraine and adiponectin: is there a connection? *Cephalalgia* 2007;27(5):435–446.
- (94) Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, Emsley HC, Forconi S, Hopkins SJ, Masotti L, Muir KW, Paciucci A, Papa F, Roncacci S, Sander D, Sander K, Smith CJ, Stefanini A, Weber D. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005;36(6):1316-29.
- (95) Lukaski HC. Requirements for clinical use of bioelectrical impedance analysis (BIA). *Ann N Y Acad Sci* 1999;873:72-6.
- (96) Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:311-7.
- (97) Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002;86:509-16.

- (98) Karthik N, Kulkarni GB, Taly AB, Rao S, Sinha S. Sleep disturbances in 'migraine without aura'--a questionnaire based study. *J Neurol Sci* 2012;15;321(1-2):73-6.
- (99) Lateef T, Swanson S, Cui L, Nelson K, Nakamura E, Merikangas K. Headaches and sleep problems among adults in the United States: findings from the National Comorbidity Survey-Replication study. *Cephalalgia* 2011;31(6):648-53.
- (100) Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, Grimaldi D, Cortelli P, Montagna P. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache* 2010;50(9):1464-72.
- (101) Vgontzas A, Cui L, Merikangas KR. Are sleep difficulties associated with migraine attributable to anxiety and depression? *Headache* 2008;48(10):1451-9.
- (102) Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33(2):414-20.
- (103) Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008;31(5):619-26.
- (104) Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M, Ferrie JE, Shipley MJ, Brunner EJ, Marmot MG. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension* 2007;50(4):693-700.
- (105) Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep* 2008;31(5):645-52.
- (106) Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011;32(12):1484-92.
- (107) Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Front Neurol* 2010;23:1-16.
- (108) Modgill G, Jette N, Wang JL, Becker WJ, Patten SB. A population-based longitudinal community study of major depression and migraine. *Headache* 2012;52(3):422-32.
- (109) Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain* 2011;12(2):115-25.
- (110) Péquignot R, Tzourio C, Péres K, Ancellin ML, Perier MC, Ducimetière P, Empana JP. Depressive symptoms, antidepressants and disability and future coronary heart disease and stroke events in older adults: the Three City Study. *Eur J Epidemiol* 2013;22 [Epub ahead of print].
- (111) Empana JP, Jouven X, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Rea T, Raghunathan TE, Simon G, Siscovick DS. Clinical depression and risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2006;23;166(2):195-200.
- (112) Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia* 2011;31(14):1428-38.

- (113) Varkey E , Cider A , Carlsson J , Linde M . A study to evaluate the feasibility of an aerobic exercise program in patients with migraine. *Headache* 2009;49:563-570.
- (114) Darabaneanu S, Overath CH, Rubin D, Lüthje S, Sye W, Niederberger U, Gerber WD, Weisser B. Aerobic exercise as a therapy option for migraine: a pilot study. *Int J Sports Med* 2011;32(6):455-60.
- (115) Nordlander E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Improvement of exercise capacity in patients with migraine – Methodological considerations. *Cephalalgia* 2007;27:575-759.
- (116) Dittrich SM , G ü nther V , Franz G , Burtscher M , Holzner B , Kopp M . Aerobic exercise with relaxation: Influence on pain and psychological well-being in female migraine patients. *Clin J Sport Med* 2008;18:363-365.
- (117) Koseoglu E, Akboyraz A , Soyuer A , Ersoy AO. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 2003;23:972-976.
- (118) Diener HC, Gaul C, Jensen R, Gobel H, Heinze A, Silberstein SD. Integrated headache care. *Cephalalgia* 2011;31:1039-1047.
- (119) Gaul C, Visscher CM, Bhola R, Sorbi MJ, Galli F, Rasmussen AV, Jensen R. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *J Headache Pain* 2011;12:511-519.
- (120) Gaul C, van Doorn C, Webering N, Dlugaj M, Katsarava Z, Diener HC, Fritsche G: Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center: an observational study. *J Headache Pain* 2011;12:475-483.
- (121) Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007;27(5):394-402.
- (122) Varkey E, Hagen K, Zwart JA, Linde M. Physical activity and headache: results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Cephalalgia* 2008;28(12):1292-7.
- (123) Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996;276:205-210.
- (124) Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347:716-725.
- (125) Stevens J, Cai J, Evenson KR, Thomas R. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *Am J Epidemiol* 2002;156:832-841.
- (126) Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004;351:2694-2703.
- (127) Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007;6;116(19):2110-8.

(128) Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002;105:1785-1790.

(129) Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002;162:1286-1292.

(130) Eckel RH, Barouch WW, Ershow AG. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute–National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on the pathophysiology of obesity associated cardiovascular disease. *Circulation* 2002;105:2923-2928

(131) Bernecker C, Ragginer C, Fauler G, Horejsi R, Möller R, Zelzer S, Lechner A, Wallner-Blazek M, Weiss S, Fazekas F, Bahadori B, Truschnig-Wilders M, Gruber HJ. Oxidative stress is associated with migraine and migraine-related metabolic risk in females. *Eur J Neurol* 2011;18(10):1233-9.

5 ARTIGO EM INGLÊS

Periódico de escolha: The Journal of Headache and Pain

Fator de Impacto: 2,427 (2011)

Cardiovascular Disease Risk in Women with Migraine: preliminary results

Fernanda Camboim Rockett^{a,b}, Alexandre da Silveira Perla^c, Ingrid Dalira Schweigert Perry^{b,d}, Márcia Lorena Fagundes Chaves^{a,c,d}

^a Post Graduation Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b Food and Nutrition Research Center - Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^c Neurology Service - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^d Department of Internal Medicine - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Fernanda Camboim Rockett

Postal Address: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Centro de Pesquisa Clínica - Building 21 – Room 21307. Ramiro Barcelos St., 2350 - Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil. Zip code: 90035-903

Telephone: +55 51 3359 6321 or Fax: +55 51 3359 7674

E-mail: fernandarockett@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To investigate traditional, newly cardiovascular risk marker and also other subrogate factors in obese and normal weight migraineurs. **Background:** Studies have reported a higher prevalence of unfavorable cardiovascular risk factors amongst migraineurs, but results have been conflicting. **Design and Methods:** Fifty nine adult female probands participated in this case-control study. The study group was divided into normal weight and obese migraineurs and control groups. Serum levels of lipids, fasting glucose, insulinemia, insulin resistance, blood pressure, smoking, physical inactivity, Framingham risk, C-reactive protein, family history of cardiovascular disease, sleep disturbances, depression and bioelectrical impedance phase angle were investigated. **Results:** Obese migraineurs had lower HDL-c than eutrophic controls and migraineurs, insulin resistance and insulinemia were obese-related, all migraineurs were sedentary irrespective of nutritional status, Framingham risk score was higher in obese migraineurs, migraineurs had higher depression scores and shorter sleep duration, obese migraineurs and also migraineurs taken together had worst sleep quality scores. **Conclusion:** Preliminary results points to marked inactivity, depression and some sleep disturbance in migraine patients, and also probably overlapped effects of obesity and migraine in HDL-c levels and 10-year Framingham general cardiovascular disease risk.

Key Words: Migraine, Cardiovascular disease, Cardiovascular Risk, C-reactive protein, Depression, Sleep disturbance

INTRODUCTION

Migraine is a chronic disorder that affects a large proportion of the population, predominantly middle-aged women and it has a complex pathophysiology involving neuronal and vascular mechanisms [1,2,3]. Migraine may be characterized by recurring moderate to severe headaches, with a frontotemporal, unilateral or bilateral distribution, pulsating quality, accompanied by nausea, vomiting, photophobia, phonophobia, or osmophobia, occurs in attacks lasting 4 to 72 hours, preceded or not by focal neurological phenomena known as aura [4].

Relationships between migraine and classical cardiovascular risk factors have been suggested by previous studies [2,5,6], but controversy still remains [7,8]. Also, the possible mechanism explaining this connection is not well known [9].

There are few data reporting prevalence of cardiovascular disease (CVD) risk factors among Brazilian migraineurs, especially middle-aged women [9]. Considering that between migraineurs there is a high prevalence of obesity [10], little is known about whether this could be a determining factor. Recent data reported normal weight migraineurs displaying an atherogenic lipid profile, which shares common features with obesity-related lipid alterations [11].

Besides traditional cardiovascular risk factors, such as blood pressure (BP), lipids, diabetes and physical inactivity, the study of newly recognized CVD risk factors, in particular those related to inflammation [12], oxidative stress [11] and also proposed surrogate predictors [13,14,15] could help to clarify these unsolved questions.

METHODS AND PROCEDURES

Study Design and Participants

This case-control study used a convenience sampling strategy. Female migraineurs aged ≥ 18 and < 55 years, treated, for at least one year, at the outpatient Headache Clinic of the Neurology Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary referral hospital in Rio Grande do Sul, Brazil, were recruited between October 2012 and January 2013. All were diagnosed with migraine by a headache expert neurologist according to International Headache Society criteria [4]. Healthy controls matched by Body Mass Index (BMI) and age were recruited voluntarily. According to BMI, subjects were allocated to obese or normal weight groups (obese migraineurs, normal weight migraineurs, obese controls and normal weight controls). Subjects diagnosed with mental retardation or illiterate or under use of statins or hypoglycemic and hypolipidemic drugs were excluded from the study.

Sociodemographic data (age, marital status, educational level, self-reported skin color, and socioeconomic status) and anthropometric measurements were collected by interview and physical examination at the Clinical Research Center of HCPA.

Socioeconomic status was defined on the basis of the Brazilian Association of Research Companies Economic Classification Criterion, which uses purchasing power to stratify the population into five socioeconomic classes, A through E. “A” representing the richest stratum of society and “E” the poorest [16].

Migraine features

Classification, frequency, intensity, disability and duration of attacks, family history, and medications used were evaluated. The severity and disability caused by attacks were assessed by a visual analog pain scale and Migraine Disability Assessment Test – MIDAS criteria [17].

Body Measurements

Height was measured with a stadiometer fixed to the wall to the nearest 0.1 cm (Veeder-root®, Britain) and weight was measured with participants wearing light clothes without shoes, using a digital platform scale with accuracy of 0.1 kg (Toledo®, Model 2096PP/2, São Paulo, Brazil). Weight and height were used to calculate BMI, using the formula $BMI=(\text{weight}[\text{kg}]/\text{height}[\text{m}]^2)$, and nutritional status classification was based on the World Health Organization (WHO) cutoff points for adults [18]. Waist Circumference (WC) was measured at the narrowest point of the trunk (Sanny Medical®, Model SN-4011, São Paulo, Brazil) and classified according to WHO standards [19], with $WC \geq 80$ or ≥ 88 cm representing increased or substantially increased risk of cardiovascular disease and metabolic complications, respectively. Body composition (fat and lean mass) was estimated by the bioelectrical impedance analysis (BIA) method with a Biodynamics 450 analyzer (Biodynamics 450® version 5.1, Biodynamics Corporation, Seattle, WA, USA). Resting Tab ECG Electrode (Conmed® Corporation,

Utica, NY, USA) were used. Procedures taken to ensure valid BIA measurements were based on Kyle et al [20,21]. All measures were made by trained nutritionist.

Cardiovascular disease risk factors

The following items were analyzed: serum levels of lipids, fasting glucose, insulinemia, insulin resistance, BP, smoking (categorized as current, past or never), Framingham risk, C-reactive protein (CRP), family history of CVD, physical activity, sleep disturbances, depression and BIA Phase Angle (PA).

Biomarkers

Blood collection was performed after an overnight fast by venous puncture, immediately centrifuged at 4°C temperature, and serum aliquots were stored in duplicate at -80°C until analysis. All probands were free of common infectious diseases and, in migraineurs, a headache-free period. Lipid profile [triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol (HDL-c) - determined using an enzymatic colorimetric method], plasma glucose (determined by the hexoquinase method - Advia 1800), insulin and CRP were measured. The tests were conducted at the Laboratory of Pathology of the HCPA using standardized methods. LDL-cholesterol (LDL-c) was determined according to the Friedewald equation [22]. Insulin resistance was evaluated by homeostasis model assessment (HOMA-IR). Oxidized LDL was determined by commercial ELISA (Mercodia, Uppsala, Sweden).

Blood Pressure

BP was measured using the auscultatory method (stethoscope, Premium® and mercury sphygmomanometer, Solidor®, ML035, Wenzhou Qianlong Medical Appliance Factory, China), with the cuff inflated two times with 5-min interval. Measurements were taken with at least 1 hour without the ingestion of caffeine and/or smoking, with participants seated and their arm level with the heart. The first measurement was taken after 5 min rest. Analyses were based on the mean values of the

measurements. Data from blood pressure were analyzed according to The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure criteria [23]. Participants who had diastolic pressure ≥ 90 mmHg and/or systolic pressure ≥ 140 mmHg and/or informed a medical diagnosis of hypertension and/or under hypertension treatment (independent of blood pressure levels) were classified as having hypertension.

Framingham risk

To assess cardiovascular risk, we calculated the Framingham 10-year risk of general cardiovascular disease score (hereafter termed Framingham risk), which estimates the risk from collected variables (age, sex, total cholesterol, HDL-c, smoking status, systolic BP stratified for the use of anti-hypertensive medication) [24]. Framingham risk score was examined in quartiles, with the lowest quartile defined as the reference group (score $\leq 0.6\%$).

Physical Activity

Physical activity level was assessed by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), in its short version, validated in Brazil by Matsudo et al. [25]. According to the individual activity over the days of the week, it was classified as sedentary or active.

Depression symptoms

To identify and quantify depression symptoms, subjects filled the validated to Portuguese Beck Depression Inventory (BDI). BDI consists of 21 statements with responses that are scored from 0 to 3. Scores below 10 represent absence of depression; 10-29, mild/moderate; and over 30, severe depression [26,27].

Sleep Quality

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) evaluates sleep quality over the last month, including qualitative and quantitative questions. By using a cut-off score of ≥ 6 , as recommended in the original study [28], the subjects were classified as having good or poor sleep quality. Sleep duration, derived from PSQI, was also analyzed and defined as short and long sleep duration when ≤ 5 and ≥ 8 hours, respectively [29].

Bioelectrical impedance Phase Angle

To determine PA, the BIA procedure described elsewhere for assessing body composition was used. PA is obtained through raw analysis from measurements of electrical properties of tissues, resistance (R) and reactance (Xc), and is determined by the equation [$PA^\circ = (Xc/R) \times (180^\circ/\pi)$], describing therefore, the phase shift between the current and voltage that results from electrochemical membrane. Small PA suggests cell death or decreased cell integrity [30].

Statistical Analysis

Data entry was carried out twice and validity was used to identify and correct data entry errors.

Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies, and continuous variables, as mean \pm standard deviation or median and interquartile range as appropriate. The chi-square test was used to test for association between categorical variables; Means of continuous variables were compared using Student's *t*-test for independent samples or Mann-Whitney *U*-test (for 2 groups) and ANOVA or Kruskal-Wallis (for 4 groups) depending on the distribution of data.

Analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA) software, version 18.0, and results were considered significant when $p \leq 0.05$.

Ethical Consideration

This study was approved by the HCPA Research Ethics Committee with protocol #12-0215, in compliance with International and National Guidelines. All participants provided written informed consent.

RESULTS

A total of 59 subjects were included in the study. Fifteen normal weight (mean BMI 22.8 ± 1.8 kg/m²) and fifteen obese (mean BMI 33.3 ± 3.0 kg/m²) migraineurs were investigated. Control group included 15 normal weight (mean BMI 22.2 ± 1.7 kg/m²) and 14 obese (mean BMI 34.7 ± 4.6 kg/m²). Sociodemographic characteristics of study probands are given in Table 1. Migraine with aura (MA) was diagnosed in 6 patients and other migraineurs characteristics are described in Table 2.

Anthropometric data and cardiovascular risk factors by headache status are showed in Table 3.

PA didn't differ between groups. There were no significant differences between groups when we considered the following traditional cardiovascular risk factors: total cholesterol, LDL-c, triglycerides, and glucose. However, obese migraineurs had lower HDL-c compared to normal weight groups (controls and migraineurs), but no difference was found compared to obese controls. The insulin resistance, measured by HOMA IR, and insulinemia were obese-related. Obese migraineurs, when compared to normal weight migraineurs, had a significantly higher systolic BP. Diastolic BP was lower in normal weight migraineurs than in obese controls and migraineurs. Although not significant, obese migraineurs tended to higher levels of oxidized LDL. Most of the study subjects had no smoking habits (n=52; 88.1%), and this risk factor was not associated with any group. All migraineurs were sedentary irrespective of nutritional status, whereas normal weight controls were physically active. CVD in first degree relative were equally reported by groups.

Framingham risk score was higher in obese migraineurs, whereas normal weight controls presented lower scores.

For the newly recognized cardiovascular risk factor relating to inflammation, CRP, a broadly similar pattern was observed in groups.

According to BDI, migraineurs have higher scores irrespective of nutritional status, setting up mild/moderate depression in normal weight and severe depression in obese. On the other hand, normal weight controls are associated with absence of depression.

Considering short or long sleep duration, there was no difference between study groups. When migraineurs and controls were compared independently of BMI, short sleep duration was associated with migraineurs ($p=0.033$; chi-square test). Headache and nutritional status weren't associated with sleep quality, assessed by PSQI score. Considering all migraineurs together, we found the same profile ($p=0.089$; chi-square test). However, considering the mean scores of obese migraineurs, these were higher compared to obese controls. This was also evident considering all migraineurs and controls, regardless of nutritional status (8.4 ± 4.3 and 5.6 ± 3.3 for migraine patients and controls, respectively; $p=0.009$; Student *t*-test).

DISCUSSION

In the present study, we investigated traditional cardiovascular risk factors (lipid profile, insulinemia and glucose abnormalities, oxidative stress, blood pressure, physical activity, and smoke habit), a newly recognized cardiovascular risk marker (CRP), and also other surrogate factors (sleep quality and duration, depression and bioelectrical PA) in obese and normal weight migraineurs, age and BMI with controls paired, and hypothesized that migraine is associated with worse cardiovascular risk, irrespective of nutritional status. Our main findings were that obese migraineurs had lower HDL-c than eutrophic controls and migraineurs; insulin resistance and insulinemia were obese-related; all migraineurs were sedentary irrespective of nutritional status; Framingham risk score was higher in obese migraineurs; migraineurs had higher depression scores and shorter sleep duration; obese migraineurs and also migraine patients taken together had worst sleep quality scores.

As measured by Framingham 10-year risk for General Cardiovascular disease, obese migraineurs are at higher risk than normal weight migraineurs and also controls, this later regardless of nutritional status, whereas normal weight controls seems to be protected against unfavorable profile.

Nevertheless, there seems to be an overlap of migraine and obesity in cardiovascular risk profile in this population. Few recent studies reported cardiovascular risk profile in migraineurs [6,8,31,32]. Winsvold et al [32] suggest that a possible mechanism linking headache to cardiovascular risk profile is that headache, especially if frequent, may lead to life-style changes such as decreased physical activity, altered smoking habit or unhealthy diet. Moreover, enhanced atherosclerosis is an unlikely explanation for cardiovascular risk in migraine patients, according to Stam et al [33]. In their investigation, atherosclerosis was quantified by intima media thickness, pulse wave velocity and ankle-brachial index and no differences were found between migraineurs and controls.

It's noteworthy that in our study none of the migraineurs reported physical activity, and normal weight controls were clearly associated with an active life. It's well known that higher levels of physical activity are associated with fewer cardiovascular events. Although the precise mechanisms underlying this inverse association are unclear, differences in several cardiovascular risk factors may mediate this effects, particularly inflammatory/haemostatic factors and blood pressure [34]. It's also current that exercises are reported by migraineurs as a trigger factor for crisis, which might be a reason for some patients to avoid them [35]. In our study, underlying factors associated with physical activity, such as insulinemia, insulin resistance and HDL-c were only obese-related, and blood pressure remains in reference values in all groups [34]. Therefore, headache status and the associated physical inactivity appear not to be the link connecting these factors. However, our data corroborate to earlier study which point to less physical activity in migraineurs than in individuals without headache [36].

On the other hand, still considering the Framingham evaluated items, obese migraineurs had insignificant number of smokers, as well as controls, and also cholesterol profile and diabetes status didn't differ either by headache status or nutritional status. However, HDL-c is lower in obese migraineurs than in all other groups and systolic BP is higher compared to eutrophic migraineurs, but, as already mentioned, it remains in clinically normal values. Furthermore, other traditional cardiovascular risks such as triglycerides, glucose, HOMA IR index, LDL-c, and insulinemia didn't differ among groups. As well as systolic BP, diastolic BP values, despite being statistically different, do not express clinical relevance. This data lead as to think that isolated factors don't play a significant

role in determining risk, but taken together, it may have been decisive for the setting of risk in obese migraineurs evaluated by the Framingham score. It's noteworthy that a longitudinal Brazilian study also didn't find BP, diabetes prevalence, and total serum cholesterol levels differences between elderly migraineurs and controls, differing from our data regards to HDL-c and Framingham Risk score. Overall, it did not find a worse cardiovascular profile among migraineurs using the Framingham 10-year risk of myocardial infarction or coronary heart disease death score [9].

It is important to note that we evaluated general cardiovascular risk by Framingham score, while several studies have examined risk of stroke [37,38], coronary heart disease [6,8], myocardial infarction [32] or first coronary events [31], limiting the strength of comparisons.

Once different fat mass, glucose, HOMA IR and inflammatory markers such as leptin and IL-6 levels were reported in different bioelectrical PA by De Luis et al [13] in obese women, the authors suggests that a low tertile of PA could be a subrogate cardiovascular risk factor. The biological meaning of PA is yet not completely understood. Smaller PA suggests cell death or decreased cell integrity, whereas larger PA suggests large quantities of intact cell membranes [39]. Despite its association with worse prognosis in established chronic heart failure [30], the role as a predictor of cardiovascular risk in subjects without baseline cardiovascular disease is virtually nonexistent, except for the above cited study. In our study, neither headache nor nutritional status shows any relation with PA. We also found no difference between groups in factors associated with variation in PA mentioned by De Luis et al [13] such as glucose, HOMA index and CRP levels. To our knowledge, the present study is the first one which attempts to identify PA in migraineurs. Further studies are needed to establish if the PA is affected by this pathology, and furthermore if the hypothesized use of PA as a subrogate cardiovascular risk factor in obese women [13] also applies to non-obese women.

CRP is a sensitive indicator of active systemic inflammation and an independent risk marker for cardiovascular morbidity, including ischaemic stroke [40]. A small, uncontrolled retrospective review found abnormal CRP levels in migraineurs with complex clinical features [41]. Whereas, no significant differences were seen in obese or normal weight migraineurs compared with controls [11], several other studies support the role of inflammation in migraine [42,43]. It's also noteworthy that although not significant, obese migraineurs tended to higher levels of oxidized LDL. Our results,

derived from a small sample, needs confirmation in larger controlled studies. Also, prospective studies may establish whether measurements of CRP and oxidative parameters can identify patients with migraine at risk of cardiovascular events.

Few observational studies reported positive association between depression and coronary heart disease incidence [44]. In a large prospective community-based cohort, depressive symptoms at baseline were consistently associated with fatal coronary heart disease and stroke events [45]. Also, in a cohort of middle-aged women without baseline coronary heart disease, depressive symptoms were associated with higher risks of cardiac events [14]. Part of this association could be explained by increased risk of fatal ventricular arrhythmias [14]. Additionally, relationship between migraine and depression has been proved by several studies [46,47], and is reported to be bidirectional [46,48]. Our data corroborate these associations, with migraineurs showing mild/moderate and severe depression. Recurrently, obese migraineurs present worst profile, suggesting overlapping effects of obesity and headache.

There is emerging evidence that sleep parameters, specifically sleep duration [29] and quality of sleep [15] are associated with cardiovascular outcomes. Studies point to a U-shape association between sleep duration and coronary heart disease and stroke [29]. It's also described that migraineurs have a much higher prevalence of sleep abnormalities as compared with controls [49,50]. In our study, even though no differences in sleep quality between groups were found, we detected shorter sleep duration in migraineurs compared to controls, irrespective of being normal weight or obese. This could affect migraine severity [51] and headache threshold [52] and be related to worse cardiovascular outcomes such as greater risk of developing or dying of CHD and stroke, as described by Cappuccio et al [29] in a meta-analysis of prospective studies. Despite this, the known cardiovascular outcomes correlated with sleep disorders, such as hypertension [53], diabetes [54], dyslipidemias, and hypercholesterolemia [55] were not detected in our study. Obesity itself didn't show any influence in this parameters. Likewise, the quality of sleep was not associated with the different study groups.

Although Bigal et al [31] described in a large population study that both migraine with and without aura were associated with risk factors for CVD, several studies pointed to a much stronger

association for MA [8,56,57]. The migraine subtype stratification in analyses could shed some light on this investigation, which was impossible in this sample, since only 6 patients were MA diagnosed.

Besides, as well as larger sample, further prospective controlled studies and investigation of additional recognized biomarkers such as oxidized LDL-c, Lp(a) or still other inflammatory markers, and also eating behaviors may help to identify if migraineurs are associated with an unfavorable cardiovascular risk and whether these features are independent of obesity potentiating factor.

Some strengths and limitations of this study are that diagnosis of migraine were made by a headache specialized neurologist, interviews and body measures conducted by trained nutritionist and besides traditional, surrogate parameters were evaluated. The small sample limited further stronger statistical analyses; therefore, we cannot make assumptions about the directionality of the relationship between migraine and CVD risk factors.

Summarizing, our preliminary results point to marked inactivity, depression and some sleep disturbances in migraine patients, and also, probably, overlapped effects of obesity and migraine in HDL-c levels and 10-year Framingham general cardiovascular disease risk. This allows us to consider that clinicians should have heightened vigilance for these modifiable cardiovascular risk factors in migraineurs, which are justifiable based on their other established benefits. Among them, monitoring BMI and other risk factors for CVD is good practice in patients with migraine.

ACKNOWLEDGMENTS

Sources of financial support: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA).

REFERENCE LIST

- [1] Casucci G, Villani V, Cologno D, D'Onofrio F (2012) Migraine and metabolism. *Neurol Sci* 33 Suppl 1:S81-5.
- [2] Ikeda K, Kawase Y; Takazawa T, Kano O, Tamura M, Iwasaki Y (2012) Cardiovascular Disease Risk Profile in Japanese Midlife Migraineurs. *J Neurol Res* 2(1):10-15.
- [3] Lipton RB, Bigal ME (2005) The epidemiology of migraine. *Am J Med* 118 Suppl 1:3S-10S.
- [4] IHS. INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (2004) The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 24 Suppl 1:1-160.

- [5] Rist PM, Tzourio C, Kurth T (2011) Associations between lipid levels and migraine: cross-sectional analysis in the epidemiology of vascular ageing study. *Cephalalgia* 31(14):1459-65.
- [6] Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE (2008) Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *Br Med J* 337:a636.
- [7] Diener HC, Küper M, Kurth T (2008) Migraine-associated risks and comorbidity. *J Neurol* 255(9):1290-301.
- [8] Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ (2005) Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 22;64(4):614-20.
- [9] Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M (2011) Cardiovascular risk factors associated with migraine among the elderly with a low income: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Cephalalgia* 31(3):331-7.
- [10] Queiroz LP, Peres MF, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA, Zukerman E (2009) A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia* 29(6):642-9.
- [11] Gruber HJ, Bernecker C, Pailer S, Lechner A, Horejsi R, Möller R, Fazekas F, Truschnig-Wilders M (2010) Lipid profile in normal weight migraineurs - evidence for cardiovascular risk. *Eur J Neurol* 17(3):419-25.
- [12] Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Björkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engström G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jørgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tusetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J (2012) C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 4;367(14):1310-20.
- [13] De Luis DA, Aller R, Romero E, Dueñas A, Perez Castrillon JL (2010) Relation of phase angle tertiles with blood adipocytokines levels, insulin resistance and cardiovascular risk factors in obese women patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14(6):521-6.
- [14] Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, Rexrode KM, Kroenke CH, Glynn RJ, Garan H, Albert CM (2009) Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 17;53(11):950-8.
- [15] Narang I, Manlhiot C, Davies-Shaw J, Gibson D, Chahal N, Stearne K, Fisher A, Dobbin S, McCrindle BW (2012) Sleep disturbance and cardiovascular risk in adolescents. *CMAJ* 20;184(17):E913-20.
- [16] ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil [document on the Internet]. 2011 [cited 2011 April 06]. Available from: <http://www.abep.org>.
- [17] Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, et al (1999). A multi-national study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 53:988-994.
- [18] WORLD HEALTH ORGANIZATION (1998) Obesity: Preventing and managing the global epidemic – Report of a WHO consultation on obesity.

- [19] WORLD HEALTH ORGANIZATION (2008) Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of WHO Expert Consultation.
- [20] Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C, Composition of the ESPEN Working Group (2004) Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 23(5):1226-43.
- [21] Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN (2004) Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 23(6):1430-53.
- [22] Friedewald WT, Levy RL, Fredrickson DS (1972) Estimation of the Concentration of Lowdensity Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 18:499-502.
- [23] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42(6):1206-52.
- [24] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB (2008) General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117(6):743-53.
- [25] Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G (2001) Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde* 6(2): 5-12.
- [26] Beck AT, Steer RA (2000) Beck Depression Inventory (BDI). In: Rush, AJ, Pincus, HA, First, MB, et al (eds). *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 519-523.
- [27] Gorenstein C, Andrade LH (1998) Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clín* 25:245-250.
- [28] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28:193-213.
- [29] Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA (2011) Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies *Eur Heart J* 32(12):1484-92.
- [30] Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Vázquez-Durán M, Rodríguez AE, Keirns-Davis C (2012) Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition* 28(9):901-5.
- [31] Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, Lipton RB (2010) Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 74(8):628-35.
- [32] Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, Stovner LJ, Holmen J, Zwart JA (2011) Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *Eur J Neurol* 18(3):504-11.

- [33] Stam AH, Weller CM, Janssens AC, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, van Duijn CM, Gisela MT (2012) Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia* Nov 12.
- [34] Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM (2007) Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 6;116(19):2110-8.
- [35] Kelman L (2007) The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 27(5):394-402.
- [36] Varkey E, Hagen K, Zwart JA, Linde M (2008) Physical activity and headache: results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Cephalalgia* 28(12):1292-7.
- [37] Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Diener HC, Buring JE (2005) Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 22;64(6):1020-6.
- [38] MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, Kittner SJ (2007) Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 38(9):2438-45.
- [39] Selberg O, Selberg D (2002) Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 86(6):509-16.
- [40] Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, Emsley HC, Forconi S, Hopkins SJ, Masotti L, Muir KW, Paciucci A, Papa F, Roncacci S, Sander D, Sander K, Smith CJ, Stefanini A, Weber D (2005) Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 36(6):1316-29.
- [41] Welch KM, Brandes AW, Salerno L, Brandes JL (2006) C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. *Headache* 46(2):197-9.
- [42] Vanmolkot FH, de Hoon JN (2007) Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. *Cephalalgia* 27(7):843-6.
- [43] Bond DS, Roth J, Nash JM, Wing RR (2010) Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. *Obes Rev* 12(5):e362-71.
- [44] Frasure-Smith N, Lespérance F (2006) Depression and coronary artery disease. *Herz* 31 Suppl 3:64-8.
- [45] Péquignot R, Tzourio C, Péres K, Ancellin ML, Perier MC, Ducimetière P, Empana JP (2013) Depressive symptoms, antidepressants and disability and future coronary heart disease and stroke events in older adults: the Three City Study. *Eur J Epidemiol* Jan 22.
- [46] Wang SJ, Chen PK, Fuh JL (2010) Comorbidities of migraine. *Front Neurol* 23;1:16.
- [47] Moon JS, Smith JH, Lahr BD, Cutrer FM (2012) Longitudinal Associations of Migraine and Depressive Symptoms: A Cohort Analysis. *Psychosomatics* 27. pii: S0033-3182(12)00196-X.
- [48] Modgill G, Jette N, Wang JL, Becker WJ, Patten SB (2012) A population-based longitudinal community study of major depression and migraine. *Headache* 52(3):422-32.
- [49] Karthik N, Kulkarni GB, Taly AB, Rao S, Sinha S (2012) Sleep disturbances in 'migraine without aura'--a questionnaire based study. *J Neurol Sci* 15;321(1-2):73-6.

- [50] Vgontzas A, Cui L, Merikangas KR (2008) Are sleep difficulties associated with migraine attributable to anxiety and depression? *Headache* 48(10):1451-9.
- [51] Kelman L, Rains JC (2005) Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache* 45(7):904-10.
- [52] Rains JC, Poceta JS (2006) Sleep and headache disorders: clinical recommendations for headache management. *Headache* 46 Suppl 3:S147-8.
- [53] Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M, Ferrie JE, Shipley MJ, Brunner EJ, Marmot MG (2007) Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension* 50(4):693-700.
- [54] Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA (2010) Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33(2):414-20.
- [55] Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T (2008) Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep* 31(5):645-52.
- [56] Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE (2006) Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 296:283–291.
- [57] Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Bubes V, Logroscino G, Diener HC, Buring JE (2007) Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med* 23;167(8):795-801.

Table 1. Sociodemographic profile of the sample

Characteristics	Total (n=59)	Migraineurs (n=30)	Controls (n=29)	p-value#
Economic class (ABEP classification) ^a				
<i>A</i>	7 (11,9)	1 (3.3)	6 (20.7)	0.052
<i>B</i>	31 (52,5)	15 (50.0)	16 (55.2)	
<i>C</i>	21 (35,6)	14 (46.7)	7 (24.1)	
Skin color (self-reported)				
<i>White</i>	47 (79,7)	23 (76.7)	24 (82.8)	0.188
<i>Black</i>	6 (10,1)	2 (6.7)	4 (13.8)	
<i>Others</i>	6 (10,1)	5 (16.7)	1 (3.4)	
School years				
<i><8 years</i>	9 (15.3)	8 (26.7)*	1 (3.4)	0.046
<i>8 to 11 years</i>	34 (57.6)	15 (50.0)	19 (65.5)	
<i>> 11 years</i>	16 (27.1)	7 (23.3)	9 (31.0)	
Marital status				
<i>Single</i>	23 (39,0)	9 (30.0)	14 (48.3)	0.321
<i>Married/Stable relationship</i>	30 (50,8)	17 (56.7)	13 (44.8)	
<i>Divorced</i>	6 (10,2)	4 (13.3)	2 (6.9)	

Categorical variables expressed as n (%).

^aABEP, *Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa* (Brazilian Association of Research Companies)¹⁶

p-value represents comparison between controls and migraineurs with Chi-square test and bold numbers highlight significant values ($p \leq 0.05$).

Table 2. Migraine features in normal weight and obese migraineurs

Characteristics	Total migraineurs (n=30)	Normal weight migraineurs (n=15)	Obese migraineurs (n=15)	p-value#
Symptoms of aura (%)	6 (20,0)	2 (13.3)	4 (26.7)	0.651
Frequency of attacks (past 3 months)		9.0 (3.0-24.0)	7.0 (3.0-24.0)	
Duration of crisis (hours)		24.0 (3.0-24.0)	24.0 (2.0-72.0)	
Disability (MIDAS grade ^a)				
<i>I</i>	11 (36,7)	7 (46.7)	4 (26.7)	0.168
<i>II</i>	6 (20,0)	3 (20.0)	3 (20.0)	
<i>III</i>	6 (20,0)	4 (26.7)	2 (13.3)	
<i>IV</i>	7 (23,3)	1 (6.7)	6 (40.0)	
Severity (visual analog scale)				
<i>0 to 4</i>	2 (6,7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0.921
<i>5 to 7</i>	9 (30,0)	5 (33.3)	4 (26.7)	
<i>8 to 10</i>	19 (63,3)	9 (60.0)	10 (66.7)	
Migraine prophylaxis	15 (50,0)	6 (40.0)	9 (60.0)	0.273
Positive family history of migraine	19 (63,3)	11 (73.3)	8 (53.3)	0.256

Continuous variables expressed as median and interquartile range (P25-P75) and categorical variables as n (%).

^aMIDAS: Migraine Disability Assessment Test¹⁷

p-value represents comparison between migraineurs groups with Chi-square test.

Table 3. Characteristics and cardiovascular risk factors of migraine patients and controls (n=59)

Characteristics	Normal weight controls (n=15)	Normal weight migraineurs (n=15)	Obese controls (n=14)	Obese migraineurs (n=15)	p-value#
Age (years)	34.0±10.6	34.1±10.6	39.4±9.5	40.4±9.5	0.178
BMI (kg/m ²)	22.2±1.7 ^a	22.8±1.8 ^a	34.7±4.6 ^b	33.3±3.0 ^b	< 0.001
Waist circumference (cm)	70.0±6.2 ^a	73.2±6.6 ^a	94.5±9.3 ^b	97.0±6.7 ^b	< 0.001
< 80	14 (93.3)*	13 (86.7)*	2 (14.3)	0	< 0.001
≥80 to 87	1 (6.7)	2 (13.3)	2 (14.3)	3 (20.0)	
≥88	0	0	10 (71.4)*	12 (80.0)*	
Phase angle (°)	6.5±0.5	6.5±0.8	6.6±0.8	6.8±0.7	0.669
Body fat (%)	25.7±3.0 ^a	27.7±4.0 ^a	38.4±3.3 ^b	37.2±3.7 ^b	< 0.001
Body Lean mass (%)	74.2±3.0 ^a	72.2±4.0 ^a	61.5±3.3 ^b	62.7±3.7 ^b	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL)	192.0±34.9	185.6±27.2	188.0±32.1	185.6±30.9	0.937
HDL-c (mg/dL)	54.9±11.9 ^a	54.8±13.3 ^a	46.7±14.0 ^{a,b}	42.5±11.5 ^b	0.022
LDL-c (mg/dL)	115.0±27.1	112.9±20.3	111.2±32.9	112.9±24.0	0.985
Oxidized LDL-c (U/L)	75.7±21.0	67.8±22.5	69.3±18.9	86.6±8.9	0.069
Triglycerides (mg/dL)	81.0 (60.0-123.0)	79.0 (57.0-120.0)	141.0 (86.2-194.7)	103.0 (79.0-223.0)	0.333
Fasting Glucose (mg/dL)	81.0 (78.0-87.0)	82.0 (78.0-86.0)	86.0 (80.0-103.7)	89.0 (81.0-96.0)	0.086

Insulinemia (μ UI/mL)	7.8 (6.4-12.8) ^a	5.7 (4.6-10.1) ^a	17.7 (13.5-17.7) ^b	14.6 (11.8-22.2) ^b	< 0.001
HOMA IR	1.5 (1.3-2.6) ^a	1.2 (0.9-2.0) ^a	3.6 (2.7-5.0) ^b	3.2 (2.2-4.3) ^b	< 0.001
Systolic BP (mmHg)	112.5 (102.5-120.0) ^{a,b}	115.0 (110.0-120.0) ^a	120.0 (118.7-126.2) ^{a,b}	122.5 (110.0-130.0) ^b	0.013
Diastolic BP (mmHg)	70.0 (70.0-70.0) ^{a,b}	72.5 (70.0-87.5) ^a	80.0 (80.0-85.0) ^b	80.0 (70.0-90.0) ^b	0.003
CRP (mg/L)	4.0 (4.0-4.0)	4.0 (4.0-4.0)	10.0 (4.0-12.4)	4.0 (4.0-18.1)	0.057
FRAMINGHAM risk (score)					
≤ 0.6	7 (46.7)*	6 (40.0)	1 (7.1)	1 (6.7)	0.015
> 0.6	8 (53.3)	9 (60.0)	13 (92.9)	14 (93.3)*	
Cardiovascular disease in 1 st degree relative					
<i>Yes</i>	5 (33.3)	5 (33.3)	6 (42.8)	1 (6.7)	0.156
<i>No</i>	10 (66.7)	10 (66.7)	8 (57.1)	14 (93.3)	
Smoking status					
<i>Current</i>	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (21.4)	1 (6.7)	0.685
<i>Past</i>	3 (20.0)	4 (26.7)	4 (28.6)	2 (13.3)	
<i>Never</i>	11 (73.3)	9 (60.0)	7 (50.0)	12 (80.0)	
Physical Activity (IPAQ)					
Sedentary	9 (60.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	< 0.001

Active	6 (40.0)*	0	0	0	
Depression (BDI)					
Absence	15 (100.0)*	6 (40.0)	9 (64.3)	7 (46.7)	0.012
Mild/moderate	0	8 (53.4)*	4 (28.6)	5 (33.3)	
Severe	0	1 (6.6)	1 (7.1)	3 (20.0)*	
Sleep duration (h)					
≤ 5	0	5 (33.3)	3 (21.4)	5 (33.4)	0.092
6 to 8	14 (93.3)	10 (66.7)	9 (64.3)	7 (46.6)	
> 8	1 (6.7)	0	2 (14.3)	3 (20.0)	
Sleep quality (PSQI)	6.2±2.7 ^{a,b}	7.2±3.5 ^{a,b}	5.0±3.8 ^a	9.6±5.0 ^b	0.017
Good quality	6 (40.0)	5 (33.3)	9 (64.3)	4 (26.7)	0.188
Bad quality	9 (60.0)	10 (66.7)	5 (35.7)	11 (73.3)	

BDI: Beck Depression Inventory; BMI: Body mass index; BP: blood pressure; CRP: C-reactive protein; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; HOMA IR: Insulin Resistance Homeostasis Model Assessment; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; LDL-c: low density lipoprotein cholesterol; PSQI: Pittsburg Sleep Quality Index; WC: waist circumference; FRAMINGHAM score – General cardiovascular disease (10-year risk)²². Lowest quartil is used as reference category (≤0.6%).

Continuous variables expressed as mean±standard deviation or median and interquartile range (P25-P75) and categorical variables as n (%).

p-value represents comparison between four groups with ANOVA one way or Kruskal-Wallis and bold numbers highlight significant values (p≤0.05).

Different superscripts letters represent averages/medians significantly different between groups.

* (asterisk) indicates the association found.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos relatam maior prevalência de FR cardiovasculares desfavoráveis em indivíduos portadores de migrânea, com resultados ainda conflitantes.

O presente estudo teve como objetivo investigar FR cardiovasculares tradicionais (perfil lipídico, insulinemia, glicose, pressão arterial, atividade física, fumo e ingestão alcoólica), reconhecidos recentemente (PCR) assim como subestabelecidos (qualidade e duração do sono, depressão e AF dado pela bioimpedância elétrica) em mulheres com migrânea obesas e eutróficas pareadas por idade e IMC com controles, estabelecendo-se como hipótese a associação da migrânea a um risco cardiovascular, independentemente do estado nutricional.

Nossos achados principais foram que as pacientes obesas com migrânea apresentam menor HDL-c do que pacientes com migrânea e controles eutróficas; a resistência a insulina e a insulinemia foram relacionadas à obesidade; todas as pacientes com migrânea eram sedentárias, independentemente de seu estado nutricional; o escore de *Framingham* foi mais elevado em pacientes obesas com migrânea; pacientes com migrânea tiveram piores escores de depressão, assim como curta duração do sono, especialmente as obesas.

Além disso, uma amostra maior, bem como mais estudos prospectivos controlados de biomarcadores reconhecidos, como a LDL-ox e a LP(a), ou ainda outros marcadores inflamatórios e investigação do comportamento alimentar podem auxiliar a identificar se a migrânea está associada a um risco cardiovascular desfavorável e se estes fatores são independentes da obesidade.

Alguns pontos fortes deste estudo incluem o diagnóstico da migrânea realizado por neurologista especialista em cefaleias, entrevistas e medidas corporais conduzidas por nutricionista treinada, aplicação de instrumentos validados e reconhecidos mundialmente e que outros fatores de risco foram analisados, além dos tradicionais (recentemente reconhecidos e subestabelecidos). Dentre as limitações identificadas, a pequena amostra restringe análises estatísticas mais

robustas e não permite supor a direcionalidade da relação entre migrânea e FR para DCV.

Sumarizando, estes resultados preliminares apontam nítido sedentarismo, sintomas de depressão e possíveis distúrbios do sono em pacientes com migrânea, além de plausível sobreposição de efeito da obesidade e da migrânea nos resultantes níveis séricos de HDL-c e escore de risco de *Framingham*. Isso nos leva a ponderar que estes fatores modificáveis deveriam ser considerados pelos profissionais de saúde, o que se justifica nos seus benefícios já estabelecidos. Entre eles, o monitoramento do IMC e de outros FR para DCV poderiam ser incorporados na prática clínica do tratamento destes pacientes.

7 PERSPECTIVAS

O presente trabalho analisou de forma preliminar os dados levantados no projeto de pesquisa. Possivelmente, em sua continuidade, o aumento do número de pacientes poderá trazer resultados mais conclusivos a respeito destas relações.

Adicionalmente, considerando a escassez de estudos em pacientes com migrânea que avaliem outros importantes biomarcadores do risco cardiovascular, como a Lp(a), assim como do processo inflamatório (TNF- α e PCR ultra-sensível), na continuidade deste trabalho prevê-se a inclusão destas análises. As amostras já foram coletadas e estão armazenadas na Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas do HCPA.

Além disso, o papel da dieta como fator de risco será avaliado, com dados também já coletados e calculados.

Em andamento estão outros projetos do Grupo de Pesquisa “Nutrição nos Distúrbios Neurológicos & Neuropsiquiátricos” que avaliam parâmetros antropométricos, de composição corporal e efeitos da redução ponderal em pacientes com migrânea pediátricos e obesos graves submetidos à cirurgia bariátrica.

Os aspectos levantados servirão como subsídios para o aprimoramento do atendimento realizado junto ao Ambulatório de Cefaleias, ligado ao Serviço de Neurologia do HCPA.

Apêndices

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Pacientes

Pesquisa: FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM MIGRÂNEA

Contatos dos pesquisadores:

Nut. Fernanda Camboim Rockett: 51 9175-5006
 Dra. Ingrid Dalira Schweigert Perry: 51 3308-5122 ou 8152-8894.
 Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. R. Ramiro Barcelos, 2350 – 3º andar sala 21307.

Contatos dos pesquisadores:

Nut. Fernanda Camboim Rockett: 51 9175-5006
 Dra. Ingrid Dalira Schweigert Perry: 51 3308-5122 ou 8152-8894. Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. R. Ramiro Barcelos, 2350 – 3º andar sala 21307.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica. A pesquisa tem por objetivo identificar a presença de fatores de risco cardiovascular e marcadores de processo inflamatório em indivíduos com e sem enxaqueca.

Para isso, os pesquisadores lhe farão alguns questionamentos e serão realizadas algumas medidas, tais como: peso, altura, circunferência da cintura, proporção de músculo e gordura que compõem o seu corpo e exames de sangue.

A proporção de músculo e gordura será avaliada por meio da bioimpedância, método que consiste em uma inofensiva corrente elétrica que percorre o corpo, sem provocar qualquer sensação de dor ou desconforto, não sendo conhecidos riscos decorrentes do procedimento.

Os riscos e desconfortos causados pela coleta de sangue são semelhantes aos riscos envolvidos na coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina (eventuais manchas roxas e dor no local da coleta). O desconforto e os riscos associados a estas avaliações serão minimizados pela realização da coleta por profissional treinado no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA.

Por outro lado, os benefícios consistem na realização de uma avaliação nutricional e de sangue mais detalhada, e que talvez permita a identificação de alguma alteração. Caso isto aconteça, o seu médico será comunicado, e os ajustes necessários ao seu tratamento serão realizados.

Você poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, mesmo após ter começado, e isso não vai lhe trazer nenhum prejuízo à continuidade do tratamento prestado pela equipe de saúde do Hospital. Para participar dessa pesquisa, você não terá despesas pessoais, incluindo exames e consultas.

Os resultados obtidos com este estudo serão usados para publicações, e lhe garantimos que estes dados serão utilizados sem a identificação preservando e mantendo o seu anonimato.

Os responsáveis por este projeto de pesquisa são as nutricionistas Fernanda Camboim Rockett e Ingrid D. Schweigert Perry; e o médicos Alexandre da Silveira Perla, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa desta Instituição.

Sua assinatura, neste termo de consentimento informado, dará autorização aos pesquisadores envolvidos para utilizar os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando a minha identificação.

Obs: Serão assinadas duas cópias deste documento, ficando uma delas com você e a outra com o pesquisador.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador

Porto Alegre, ____ de ____ de ____.

Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Controles

Pesquisa: FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM MIGRÂNEA

Contatos dos pesquisadores:

Nut. Fernanda Camboim Rockett: 51 9175-5006
 Dra. Ingrid Dalira Schweigert Perry: 51 3308-5122 ou 8152-8894.
 Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. R. Ramiro Barcelos, 2350 – 3º andar sala 21307.

Contatos dos pesquisadores:

Nut. Fernanda Camboim Rockett: 51 9175-5006
 Dra. Ingrid Dalira Schweigert Perry: 51 3308-5122 ou 8152-8894. Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. R. Ramiro Barcelos, 2350 – 3º andar sala 21307.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica. A pesquisa tem por objetivo identificar a presença de fatores de risco cardiovascular e marcadores de processo inflamatório em indivíduos com e sem enxaqueca.

Para isso, os pesquisadores lhe farão alguns questionamentos e serão realizadas algumas medidas, tais como: peso, altura, circunferência da cintura, proporção de músculo e gordura que compõem o seu corpo e exames de sangue.

A proporção de músculo e gordura será avaliada por meio da bioimpedância, método que consiste em uma inofensiva corrente elétrica que percorre o corpo, sem provocar qualquer sensação de dor ou desconforto, não sendo conhecidos riscos decorrentes do procedimento.

Os riscos e desconfortos causados pela coleta de sangue são semelhantes aos riscos envolvidos na coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina (eventuais manchas roxas e dor no local da coleta). O desconforto e os riscos associados a estas avaliações serão minimizados pela realização da coleta por profissional treinado no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA.

Por outro lado, os benefícios consistem na realização de uma avaliação nutricional e de sangue mais detalhada, cujos resultados lhe serão comunicados. Caso seja detectada alguma alteração, você será orientado a consultar um profissional.

Você poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, mesmo após ter começado. Para participar dessa pesquisa, você não terá despesas pessoais, incluindo exames e consultas.

Os resultados obtidos com este estudo serão usados para publicações, e lhe garantimos que estes dados serão utilizados sem a identificação preservando e mantendo o seu anonimato.

Os responsáveis por este projeto de pesquisa são as nutricionistas Fernanda Camboim Rockett e Ingrid D. Schweigert Perry; e o médicos Alexandre da Silveira Perla, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa desta Instituição.

Sua assinatura, neste termo de consentimento informado, dará autorização aos pesquisadores envolvidos para utilizar os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando a minha identificação.

Obs: Serão assinadas duas cópias deste documento, ficando uma delas com você e a outra com o pesquisador.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador

Porto Alegre, ____ de ____ de ____.

Apêndice 3 – Instrumento Coleta de Dados

Data da coleta: ____/____/____ () MIGRÂNEA () CONTROLE ID: _____

Dados gerais

Nome: _____ Prontuário: _____

Telefones: () _____ ou () _____ e-mail: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____

Estado Civil: (1) Solteira (2) Casada (3) Divorciada (4) Viúva

Escolaridade (anos de estudo): _____

Atividade/Profissão/Ocupação: _____

Dentre as opções qual você se enquadra (cor da pele):

(1) Branco (2) Negra (3) Mulato (4) Oriental (5) Índio (6) Outros

ABEP 2011

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau	0
Primário completo/ Ginasial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau	1
Ginasial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo/ 1º. Grau completo	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo/ 2º. Grau completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

Dados Clínicos

Patologias: () Hipertensão () DM2 () Hipotireoidismo () Hipertireoidismo

Outras: _____

História Familiar: _____

Medicamentos em uso - TODOS - (nome, dose, frequência):

Fumo (1) atualmente. Cigarros/dia: _____ (2) ex tabagista. Tempo de uso e quantidade _____ (3) Nunca

Álcool (uso, frequência, dose, tipo): _____

Ciclo menstrual: (1) regular (2) irregular

Uso de ACO/TRH (2) não (1) sim. Qual? _____

Sintomas TPM? _____

Menopausa (2) não (1) sim. Reposição hormonal? (2) não (1) sim. Qual? _____

Se Grupo Migrânea

Classificação Migrânea: (1) Com aura (2) Sem aura (3) Crônica Diária

Medicamentos específicos migrânea:

(1) Tricíclico (ex. amitriptilina, nortriptilina)

(2) Anticonvulsivante (ex. ácido valpróico, topiramato)

(3) Betabloqueador (ex. propanolol, atenolol, metoprolol) (4) Bloqueador de canais de Ca (ex. flunarizina)

(5) Antipsicótico (ex. clopromazina)

(6) Outros:

Tem familiares com Enxaqueca? Não (2) Sim (1) Quem? _____

Número de crises nos últimos 3 meses? _____

Qual a duração das crises (horas)? _____

EAV da dor:



ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA

Dados Antropométricos, Composição Corporal e Parâmetros metabólicos

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
Peso (kg)		ME/MCC	
Altura (m)		Índice de massa corporal (kg/m ²)	
IMC (kg/m ²)		TMB (cals)	
Classificação IMC		Água intracelular (litros)	
CC (cm)		Água intracelular (%)	
Ângulo de Fase (°)		Água extracelular (litros)	
Capacitância (pF)		Água extracelular (%)	
Resistência (ohms)		Água corporal total (litros)	
Reatância (ohms)		Água corporal total (%)	
Massa celular corporal (kg)		ACT/massa magra	
Massa celular corporal (%)		ACT/peso total	
Massa extracelular (kg)		TG	
Massa extracelular (%)		Colesterol total	
Massa magra (kg)		HDL-colesterol	
Massa magra (%)		LDL-colesterol	
Massa gorda (kg)		Glicemia	
Massa gorda (%)		Insulinemia	
Peso total (kg)		LDL oxidado	
Peso total (%)		Proteína C Reativa	

Anexos

Anexo 1 – International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) Versão Curta

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem **respirar MUITO mais forte que o normal**
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem *respirar UM POUCO mais forte que o normal*

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração. _____
dias por SEMANA () Nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia?** horas: _____
Minutos: _____

2a Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**) dias _____
por SEMANA () Nenhum

2b Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia?** horas: _____
Minutos: _____

3a Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício? **dias** _____ **por SEMANA () Nenhum**

3b Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta caminhando **por dia?** horas: _____ **Minutos:** _____

4a Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo **por dia** você fica sentado em um dia da semana? horas: _____ **Minutos:** _____

4b Quanto tempo **por dia** você fica sentado no final de semana? horas: _____ **Minutos:** _____

Anexo 2 – Inventário de Depressão de Beck (BDI)

INSTRUÇÕES: Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na **ÚLTIMA SEMANA, INCLUINDO HOJE!** Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

- 0 Não me sinto triste
- 1 Me sinto triste
- 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto
- 3 Estou tão triste e infeliz que não consigo suportar

- 0 Não estou especialmente desanimado(a) quanto ao futuro
- 1 Eu me sinto desanimado(a) quanto ao futuro
- 2 Acho que nada tenho a esperar
- 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar

- 0 Não me sinto um fracasso
- 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum
- 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo que posso ver é um monte de fracassos
- 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso

- 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes
- 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes
- 2 Não encontro um prazer real em mais nada
- 3 Estou insatisfeito(a) ou aborrecido(a) com tudo

- 0 Não me sinto especialmente culpado(a)
- 1 Eu me sinto culpado(a) grande parte do tempo
- 2 Eu me sinto culpado(a) na maior parte do tempo
- 3 Eu me sinto culpado(a) todo o tempo

- 0 Não acho que esteja sendo punido(a)
- 1 Acho que posso ser punido(a)
- 2 Creio que vou ser punido(a)
- 3 Acho que estou sendo punido(a)

- 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo(a)
- 1 Estou decepcionado(a) comigo mesmo(a)
- 2 estou enojado(a) de mim
- 3 Eu me odeio

- 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros
- 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros
- 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas
- 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece

- 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar
- 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria
- 2 Gostaria de me matar
- 3 Eu me mataria se tivesse a oportunidade

- 0 Não choro mais que o habitual
- 1 Choro mais agora do que costumava
- 2 Agora, choro o tempo todo
- 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira

- 0 Não sou mais irritado(a) do que sempre estou
 1 Fico aborrecido(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava
 2 Agora, eu me sinto irritado(a) o tempo todo
 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar
- 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas
 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar
 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas
- 0 Tomo decisões tão bem quanto antes
 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava
 2 Tenho mais dificuldade de tomar decisões do que antes
 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões
- 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes
 1 Estou preocupado(a) em estar parecendo velho(a) ou sem atrativo
 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo
 3 Acredito que pareço feio(a)
- 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes
 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa
 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa
 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho
- 0 Consigo dormir tão bem como o habitual
 1 Não durmo tão bem como costumava
 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir
 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir
- 0 Não fico mais cansado(a) do que o habitual
 1 Fico cansado(a) mais facilmente do que costumava
 2 Fico cansado(a) em fazer qualquer coisa
 3 Estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa
- 0 Meu apetite não está pior do que o habitual
 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser
 2 Meu apetite é muito pior agora
 3 Absolutamente não tenho mais apetite
- 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente
 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio
 2 Perdi mais do que 5 quilos
 3 Perdi mais do que 7 quilos
Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: ()Sim ()Não
- 0 Não estou mais preocupado(a) com a minha saúde do que o habitual
 1 Estou preocupado(a) com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação
 2 Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa
 3 Estou tão preocupado(a) com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo
 1 Estou menos interessado em sexo do que costumava
 2 Estou muito menos interessado por sexo agora
 3 Perdi completamente o interesse por sexo

SCORE TOTAL_____

Anexo 3 – Migraine Disability Assessment Test (MIDAS)

Nome: _____

ID: _____

Questionário de Avaliação da Incapacidade por Enxaqueca

Instruções: por favor, responda as seguintes questões sobre TODAS as dores de cabeça que você tenha tido durante **os últimos três meses**. Escreva sua resposta no espaço ao lado de cada questão. Escreva “zero” se você não teve aquela atividade **durante os últimos três meses**.

1. Quantos dias de trabalho você perdeu nos últimos três meses por causa de suas dores de cabeça? _____ dias.
 2. Em quantos dias dos últimos três meses você observou que seu rendimento no trabalho estava reduzido pela metade ou mais, devido às suas dores de cabeça? (Não inclua os dias que você contou na questão 1). _____ dias.
 3. Em quantos dias dos últimos três meses você não foi capaz de executar o trabalho de casa por causa de suas dores de cabeça? _____ dias.
 4. Em quantos dias dos últimos três meses seu rendimento no trabalho de casa foi reduzido pela metade ou mais devido as suas dores de cabeça? (Não inclua os dias que você contou na questão 3). _____ dias.
 5. Em quantos dias dos últimos três meses você perdeu atividades familiares, sociais ou de lazer por causa das suas dores de cabeça? _____ dias.
- A. Em quantos dias dos últimos três meses você teve dor de cabeça? (Se a dor durou mais que um dia, conte cada um dos dias). _____ dias.
- B. Em uma escala de 0 – 10, em média, qual a intensidade da dor destas dores de cabeça? (0 = nenhuma dor; 10 = dor máxima possível). _____.

SOMA (questões 1-5, exceto A e B): _____

Classificação:

Escore	Grau MIDAS
0-5	Grau I
6-10	Grau II
11-20	Grau III
> 20	Grau IV

Anexo 4 – Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh em Português (PSQI-BR)

Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o **último mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da **maioria** dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?
Hora usual de deitar _____
2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?
Número de minutos _____
3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?
Hora usual de levantar _____
4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).
Horas de sono por noite _____

Para cada uma das questões restantes, marque a **melhor (uma)** resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você **teve dificuldade de dormir** porque você...

(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos
Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo
Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro
Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente
Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(e) Tossiu ou roncou forte
Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(e) Sentiu muito frio
Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____

(f) Sentiu muito calor
Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(g) Teve sonhos ruins
Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(h) Teve dor

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

- (i) Outra(s) razão(ões), por favor descreva _____
 Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?
 Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?
 Muito boa _____
 Boa _____
 Ruim _____
 Muito ruim _____
7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?
 Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____
8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?
 Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____
9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?
 Nenhuma dificuldade _____
 Um problema leve _____
 Um problema razoável _____
 Um grande problema _____
10. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?
 Não _____
 Parceiro ou colega, mas em outro quarto _____
 Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama _____
 Parceiro na mesma cama _____

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve ...

- (a) Ronco forte
 Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____
- (b) Longas paradas na respiração enquanto dormia
 Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____
- (c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia
 Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____
- (d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono
 Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____
- (e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva _____

 Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

Anexo 5 – Carta de Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 120215

Data da Versão do Projeto:

Pesquisadores:

INGRID DALIRA SCHWEIGERT

ALEXANDRE DA SILVEIRA PERLA

FERNANDA CAMBOIM ROCKETT

Título: FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM MIGRÂNEA

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 08 de agosto de 2012.


Prof. Nadine Clausell
Coordenadora GPPG